

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Меликова Нигина Исраиловна

**Клинико-эпидемиологические особенности псориаза, аспекты терапии и  
прогнозирование заболеваемости в Республике Узбекистан**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Олисова Ольга Юрьевна

доктор медицинских наук, доцент

Ташкенбаева Умида Алишеровна

Москва – 2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Эпидемиологические исследования при псориазе .....	13
1.2. Этиопатогенетические основы псориаза .....	15
1.3. Белки семейства Vcl-2 и их роль .....	20
1.4. Коморбидные псориазу патологии .....	21
1.5. Метотрексат в лечении псориаза .....	25
1.6. ПУВА-терапия псориаза .....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	36
2.1. Методика проведения проспективного сравнительного исследования .....	36
2.2. Определение тяжести псориазического процесса .....	38
2.3. Определение влияния псориаза на качество жизни .....	39
2.4. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование пораженной кожи .....	40
2.5. Методы проводимого лечения .....	41
2.6. Методы статистической обработки данных .....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	44
3.1. Ретроспективная часть исследования .....	44
3.1.1. Оценка заболеваемости псориазом в Республике Узбекистан в 2010–2019 гг. ....	44
3.1.2. Распространенность псориаза в Республике Узбекистан с 2010 по 2019 гг. ....	52
3.1.3. Прогнозирование распространенности псориаза в Республике Узбекистан на 2025 год .....	60
3.1.4. Распространенность псориаза в г. Ташкент за период с 2010 по 2019 гг. ....	66
3.1.5. Прогноз распространенности псориаза в г. Ташкент на 2025 год .....	74
3.2. Анализ клинико-anamнестических данных больных .....	80

3.3. Оценка эффективности комбинированного применения ПУВА-терапии и метотрексата у больных вульгарным псориазом.....	87
3.3.1. Оценка безопасности комбинированного метода лечения.....	97
3.3.2. Отдаленные результаты проводимой терапии.....	97
3.4. Динамика общего и биохимического анализов крови до и после лечения .....	99
3.5. Анализ иммунологических показателей .....	101
3.5.1. Результаты гистологического метода исследования.....	101
3.5.2. Результаты иммуногистохимического метода исследования .....	104
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	110
ВЫВОДЫ .....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Псориаз — один из наиболее распространенных и тяжелых хронических рецидивирующих дерматозов многофакторной природы с четкой «генетической предрасположенностью и влиянием внешних факторов» [8]. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность псориаза в мире колеблется от 0,09 до 11,8% от общей численности населения и находится в прямой зависимости от климато-географического региона [12, 51, 116, 117].

Однако актуальность проблемы сохраняется в связи с широкой распространенностью дерматоза, стремительным ростом заболеваемости им в молодом трудоспособном возрасте, а также преобладанием форм, устойчивых к проводимой терапии, а также приводящих к инвалидизации, психоэмоциональным нарушениям [24, 36, 44, 140].

В настоящее время псориаз трактуют как дерматоз, ассоциированный с наличием таких коморбидных состояний как дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, заболевания кардио-васкулярной системы, что связано с развитием сложных иммуно-патологических и метаболических нарушений [25, 34].

Псориаз характеризуется «иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, нарушением соотношения между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами», хемокинами, с формированием характерного поражения кожи, ногтей и суставов [10].

На современном этапе этиология и патогенетические механизмы псориаза до сих пор считаются не до конца изученными. Большинство исследователей выделяют в развитии псориаза средовые, иммунологические и генетические факторы [42]. На основании ряда исследований геномных ассоциаций и их мета-анализов было идентифицировано более 60 локусов восприимчивости, составляющих 20–25% наследуемости псориаза. В последние годы были

проведены крупномасштабные транскриптомные и протеомные исследования, сравнивающие здоровую и пораженную кожу и тем самым выявляющие маркеры заболевания (дифференциально экспрессируемые гены и белки) [9].

Среди провоцирующих факторов преобладают инфекционные, химические, физические, медикаментозные, биологические факторы, а также неадаптированное питание и психогенный стресс. По мнению ряда исследователей, ведущую роль играют нарушения адаптационно-компенсаторных и нейроэндокринных механизмов регуляции гомеостаза, которые связаны с внутриклеточным метаболизмом и системой вторичных посредников [52].

Псориаз долгое время рассматривали как аутоиммунное заболевание, однако, в последнее время, все больше доказательств, указывающих на комбинированную роль врожденной и адаптивной иммунной системы в сочетании с тканеспецифическими эпидермальными факторами. Большинство исследователей выявляют нарушения в Т-клеточном звене иммунитета, что проявляется снижением содержания Т-хелперов на фоне повышенного или пониженного уровня Т-супрессоров, а также уменьшение соотношения CD4+/CD8+. Это связывают с накоплением Т-хелперов в псориазных очагах и активацией макрофагов, которые синтезируют большой спектр провоспалительных медиаторов, к которым относятся фактор некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин (IL)-1 $\beta$ . Th1, Th17 и Th22 и производные от них цитокины вносят свой вклад в сложную воспалительную среду, где обычно преобладают IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-17, IL-22 и IL-23 [130].

Также в патогенезе псориаза, наряду с кератиноцитами и эндотелиальными клетками, важны и другие воспалительные клетки, включая регуляторные Т-клетки, естественные киллеры, дендритные клетки и макрофаги. Неправильная регуляция апоптоза была предложена как возможное объяснение утолщения эпидермиса при гиперпролиферативных воспалительных заболеваниях кожи. Экспрессия и распределение проапоптотических (Bak, Bax) и антиапоптотических (Bcl-2, Bcl-X) белков семейства Bcl-2, а также экспрессия белка p53 в псориазном эпидермисе обеспечивают лучшее понимание различных

механизмов регуляции апоптотического клеточного цикла, участвующих в этом процессе [37].

Эффективность методов терапии псориаза зависит от многих факторов, а потому лечение данного дерматоза является одной из основных и сложных задач современной дерматовенерологии. Лечение псориаза определяется его стадией и индивидуальными особенностями пациентов. Широкий арсенал средств и методов терапии псориаза сегодня дает возможность персонализировано подбирать рациональное лечение, учитывая патогенез и клинические проявления дерматоза, а также степень тяжести и наличие коморбидных состояний.

На сегодняшний день системная терапия среднетяжелой и тяжелой степени псориаза включает иммуносупрессивные средства (метотрексат, циклоспорин А), синтетические ретиноиды (ацитретин), тофацитиниб, ингибитор фосфодиэстеразы-4 [38, 171]. Одним из эффективных методов лечения среднетяжелого псориаза являются различные варианты фототерапии, что связано с обоснованным влиянием УФО на патогенетические механизмы дерматоза [201].

Недостаточная изученность этиологии и отдельных звеньев патогенеза является предпосылкой дальнейшего изучения псориаза. Кроме того, псориаз относится к системным заболеваниям с широким спектром сопутствующих и коморбидных состояний, что обуславливает необходимость разработки новых патогенетически обоснованных высокоэффективных и безопасных методов лечения.

### **Степень разработанности темы исследования**

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы свидетельствует, что до настоящего времени в Республике Узбекистан отсутствуют систематизированные эпидемиологические исследования о распространенности псориаза, не идентифицированы триггерные факторы, способствующие развитию или обострению болезни, не определена их прогностическая значимость, не изучены клинические особенности дерматоза и не разработан научно

обоснованный комплексный метод терапии и профилактики. Все вышеизложенное определяет актуальность проведения нашего исследования.

### **Цели и задачи исследования**

Цель: на основании изучения клинико-эпидемиологических особенностей псориаза в Республике Узбекистан разработать прогностическую модель его заболеваемости на ближайшие 5 лет для усовершенствования терапии заболевания.

Задачи:

1. Оценить распространенность псориаза в Республике Узбекистан за период с 2010 по 2019 гг.
2. Рассчитать прогностическую модель заболеваемости псориаза на ближайшие 5 лет.
3. Выявить клинико-анамнестические особенности больных вульгарным псориазом в Республике Узбекистан.
4. Оценить динамику уровней экспрессии рецепторов CD3, пролиферативного индекса Ki-67, антиапоптотического белка Bcl-2 на основании иммуногистохимических изменений в коже больных вульгарным псориазом до и после комбинированной терапии и провести корреляционную связь CD3, Ki-67 и Bcl-2 с индексом PASI.
5. Оценить эффективность комбинированного метода лечения псориаза, включающего применение ПУВА-терапии и метотрексата по сравнению с применением метотрексата в виде монотерапии у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести.

### **Научная новизна**

Впервые в Республике Узбекистан был проведен оценочный расчет показателей распространенности и заболеваемости вульгарным псориазом среди общего населения за период с 2010 по 2019 гг., на основании которого была

разработана прогностическая модель на 2025 год. При прогнозировании распространенности псориаза в Республике Узбекистан и г.Ташкент на 2025 год в возрастных группах в изучаемый период отмечались достоверные разнонаправленные тенденции динамики распространенности.

Впервые гистологическим и иммуногистохимическим методами изучен уровень экспрессии рецепторов CD3, пролиферативного индекса Ki-67 и антиапоптотического белка Bcl-2 у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести до и после комбинированного лечения метотрексатом в сочетании с ПУВА-терапией.

Впервые показано, что комбинированная терапия метотрексатом и ПУВА-терапией приводит к подавлению воспалительной иммунопатологической реакции в коже, а также оказывает иммуносупрессивное действие в виде значительного снижения экспрессии CD3+ лимфоцитов, маркера пролиферации Ki-67 и антиапоптотического белка Bcl-2. Корреляционный анализ выявил следующие зависимости: сильная прямая связь между количеством клеток CD3+ и толщиной эпидермиса, общим количеством клеток Ki67+, умеренная прямая связь между количеством клеток CD3+ и индексом PASI, сильная прямая связь между количеством клеток Ki67+ и индексом PASI, прямая связь между количеством клеток Ki67+ в дерме и толщиной эпидермиса, сильная прямая связь между количеством клеток Bcl-2+ и CD3+, умеренная прямая связь между количеством клеток Bcl-2+ и индексом PASI.

Впервые в России и Республике Узбекистан результаты исследования показали, что сочетанное применение ПУВА-терапии и метотрексата у больных среднетяжелой и тяжелой степенью псориаза является более эффективной методикой по сравнению с монотерапией метотрексатом, что способствует более быстрому и более выраженному регрессу высыпаний, а также достижению стойкой ремиссии, в том числе и при тяжелой степени псориаза, что подтверждается положительной динамикой дерматологических индексов PASI и ДИКЖ.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработан и внедрен в практическое здравоохранение высокоэффективный патогенетически обоснованный комбинированный метод лечения больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести с применением ПУВА-терапии и метотрексата, приводящий к полной клинической ремиссии (PASI 90 и 100) у 83,6% больных на протяжении года и более.

В ходе исследования установлено преимущество сочетанного применения метотрексата с ПУВА-терапией по сравнению с монотерапией метотрексатом, что позволяет быстро достичь клинического эффекта и тем самым сократить количество процедур.

## **Методология и методы исследования**

В работе применялись общенаучные и специальные методы научного исследования, в том числе динамическое наблюдение, описание, сопоставление, эксперимент, анализ полученных результатов и формулирование выводов. Полученные данные основаны на результатах клинико-anamnestических, лабораторных (гистологических, иммуногистохимических) исследований, а также оценке эффективности комбинированной терапии ПУВА в сочетании с метотрексатом пациентов с вульгарным псориазом средне-тяжелой и тяжелой степени тяжести, проведенных лично автором.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Распространенность псориаза среди общего населения Республики Узбекистан с 2010 по 2019 гг. увеличилась с 16,6 до 18,3 на 100 000 населения. Прогноз распространенности псориаза среди общего населения Республики Узбекистан с 2010 по 2019 гг. в общей группе показал на отсутствие тенденции. При прогнозировании распространенности псориаза в Республике Узбекистан на

2025 год в возрастных группах в изучаемый период отмечались достоверные разнонаправленные тенденции динамики распространенности. По данным прогноза на 2025 год распространенность псориаза в Республике Узбекистан достоверно будет расти в возрастных группах 15–29 лет, 40–49 лет и возрастной группе 65 лет и старше; в группе 30–39 лет распространенность псориаза будет достоверно снижаться; в группах 0–14 лет и 50–64 года распространенность псориаза достоверно меняться не будет.

2. Метотрексат в сочетании с ПУВА-терапией подавляет иммунное воспаление в коже и уменьшает пролиферативную активность, что подтверждается снижением экспрессии CD3, Ki-67 и Vcl-2 и коррелирует с положительной кожной динамикой.

3. Комбинированный метод с использованием ПУВА-терапии и метотрексата для лечения больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени обладает высокой эффективностью и безопасностью, что подтверждается снижением средних значений индексов PASI и ДИКЖ и улучшает качество жизни больных.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Основные научные положения диссертационной работы полностью соответствуют пунктам 1, 3, 5 паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности исследования основывается на отображенных результатах апробированного научно-методического подхода, подвергается аналитическим методам обработки полученных результатов, точным расчетам, статистическому анализу и интерпретации полученных результатов.

Результаты исследования доложены и обсуждены на XXXIX Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Доказательная дерматология – настоящее и будущее» (г. Москва, 13 мая 2022); XXI

конгрессе European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) (г. Милан, 7–10 сентября 2022); Международной научно-практической конференция «Новые технологии и методы терапии в медицине» (г. Ташкент, 25 марта 2023).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №21 от 20 июня 2023 года).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Работа была выполнена на кафедре дерматовенерологии Республиканской кожно-венерологической клинической больницы Ташкентской медицинской академии и на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии, г. Ташкент. Разработанный метод может быть рекомендован для широкого применения в лечебно-профилактических учреждениях дерматологического профиля.

Полученные нами результаты используются в лечебно-педагогической работе кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедры дерматовенерологии Республиканской кожно-венерологической клинической больницы Ташкентской медицинской академии и Республиканского специализированного научно-практического центра дерматологии и венерологии, г. Ташкент.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в формировании концепции и дизайна исследования. Автором поставлены цель и задачи, определены материалы и методы исследования, проведены сбор материала, анализ и статистическая

обработка полученных результатов, а также опубликованы печатные труды по результатам научной работы.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus (из них 1 – обзор); 1 иная публикация по результатам исследования; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения), выводов, заключения, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация написана на 152 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 таблицами и 81 рисунком. Список литературы содержит 61 отечественный и 144 иностранных наименования, всего 205 источников.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Псориаз – хроническое иммуновоспалительное заболевание мультифакториальной природы с участием как врожденного, так и адаптивного иммунитета, характеризующееся гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки эпидермоцитов, иммунными реакциями в дермальном слое и синовиальных оболочках, дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами, хемокинами, а также поражением других органов и систем, в связи с чем в последнее время все чаще используется термин «псориазная болезнь» [35, 51, 79].

### 1.1. Эпидемиологические исследования при псориазе

По современным клинико-эпидемиологическим данным, псориазом страдает от 0,5 до 5,5% всего населения, тогда как в 2015 г., по данным ВОЗ, на планете было зарегистрировано 125 млн больных псориазом [41, 117]. Во многих странах заболеваемость псориазом колеблется от 0,09% до 11,4% в зависимости от возрастного состава больных, географического положения или генетических факторов, при этом половых различий между больными зарегистрировано не было [117, 151]. Частота встречаемости псориазом коррелирует со степенью удаленности от экватора: чем ближе к экватору (Египет, Танзания, Шри-Ланка, Тайвань), тем меньше его встречаемость в популяции по сравнению с европейскими регионами, в которых псориазом страдают примерно 14 млн человек [155]. Высокие показатели заболеваемости выявлены в северо-восточных странах (Дания и Норвегия) по сравнению с Великобританией [116]. По данным норвежских исследователей за период с 1979 по 2008 гг., заболеваемость псориазом в Норвегии увеличилась с 4,8% до 11,4% [132]. Распространенность псориаза в Китае в 1984 году составляла 0,17%, в 2009 – уже 0,59%, в США заболеваемость увеличилась с 1,62% в 2004 году до 3,10% в 2010 [51, 136, 164, 175].

Согласно систематическому обзору *Global Epidemiology of Psoriasis*, тенденция к увеличению распространенности псориаза в последние десятилетия может быть связана как с факторами риска (метаболическими и психоэмоциональными нарушениями), так и с разработкой и внедрением новых диагностических методов, более тщательным сбором анамнестических данных и более частым обращением больных к врачам [188].

Каждый год в России регистрируется около 100 тыс. новых случаев заболевания [11, 12, 21, 44]. В 2017 году по данным Минздрава России наибольший рост заболеваемости псориазом зафиксирован в Дальневосточном федеральном округе – 39,5%, а менее значительный рост отмечен в Южном (+8,4%), Сибирском (+2,3%) и Центральном (+0,05%) федеральных округах [51].

По данным З.Б. Кешилева и соавт. (2000) в Республике Казахстан с 1990 года отмечался неукоснительный рост заболеваемости псориазом, причем была выявлена ассоциированность дерматоза с климатогеографическими параметрами, характером сопутствующих заболеваний. Авторы отмечали, что тяжелые формы псориаза (эритродермическая и артропатическая) встречаются практически во всех регионах Казахстана, однако в северных – наиболее часто [17].

А.Б. Рахматова и соавт. (2004) в своем исследовании показали взаимосвязь конкретного региона Узбекистана с клиническими вариантами течения псориазического процесса. Так, в северном регионе Узбекистана была выявлена повышенная частота встречаемости тяжелых форм псориаза, таких как артропатическая и эритродермическая. При сравнении двух районов южного региона было установлено увеличение количества случаев артропатической формы псориаза в Муборекском районе по сравнению с Музрабадским районом примерно в 10 раз, что было ассоциировано с наличием химической промышленности. В Кызылтепинском районе (центральный) высокая частота встречаемости эритродермической формы псориаза также была связана с внешними факторами (ионизирующее излучение, приводящее к вторичному иммунодефициту) [47].

Различают 2 фенотипа псориаза по времени манифестации: первый с развитием до 40 лет, второй – развивается в более позднем возрасте с пиком около

55 лет [23]. При первом фенотипе наследственность прослеживается в большей степени по 1-й и 2-й линиям родства, второй характеризуется слабой ассоциацией с антигенами главного комплекса гистосовместимости и более легким течением [98]. Следует отметить, что в последние десятилетия псориаз «помолодел». По данным ряда авторов, начало заболевания чаще всего наблюдается в возрасте от 15 до 30 лет [41, 142].

Говоря о псориазе, следует также отметить значительную экономическую нагрузку, связанную с дерматозом. Ежегодно только в США на лечение псориаза тратятся миллиарды долларов [80, 175]. По аналогии с другими хроническими заболеваниями больные псориазом отмечают серьезную психосоциальную нагрузку, значительное снижение физической активности, когнитивных функций и качества жизни [6, 41].

## **1.2. Этиопатогенетические основы псориаза**

На современном этапе псориаз рассматривается как заболевание многофакторной природы с участием иммунных, генетических и средовых факторов, в том числе травм, инфекций, эндокринопатий, медикаментозного лечения, стрессов, употребления алкоголя, курения [59, 100, 140, 177, 200].

В начале заболевания основную роль играют антиген-презентирующие дендритные клетки, которые активируются антимикробными пептидами (кателицидин,  $\beta$ -дефензин, S100 протеин), секретируемые в ответ на триггерное воздействие [3, 51, 82].

Появление новых очагов в ответ на травму кожи (феномен Кебнера) связано с высвобождением поврежденных кератиноцитов LL37 (кателицидина) и нуклеиновых кислот [70, 87, 176]. LL37 образует сложные структуры с генетическим материалом других поврежденных клеток, связывается с ДНК и стимулирует Toll-подобный рецептор 9 (TLR-9) в плазмоцитоидных дендритных клетках с последующей продукцией интерферонов I типа (IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ ), что является ключевым моментом в развитии псориазической бляшки на начальных

стадиях [49, 82, 205]. Также LL37 связывается с РНК и через Toll-подобный рецептор 8 (TLR-8) стимулирует созревание миелоидных дендритных клеток, после чего клетки мигрируют в лимфатические узлы, где секретируют важные в развитии псориаза цитокины (IL-12, IL-23 и ФНО- $\alpha$ ) [51, 124].

Прием некоторых лекарственных препаратов (бета-блокаторы, соли лития, интерферон-альфа (при лечении вирусных гепатитов и меланомы) приводит к снижению содержания цАМФ, который в норме повышает экспрессию генов, ответственных за клеточную дифференцировку, и снижению интенсивности пролиферации, результатом чего является гиперпролиферация кератиноцитов [57, 77, 135].

Курение и алкоголь также ассоциированы с развитием псориаза [67, 169]. Курение стимулирует продукцию свободных радикалов, IL-2, IL-12, ФНО- $\alpha$ , а также повышает экспрессию HLA-Cw6, HLA-DQA1\*0201 и CYP1A1 [87, 184]. Метаболиты алкоголя увеличивают экспрессию растворимого рецептора TNF $\alpha$  и TNF $\alpha$ - конвертирующего фермента, что также приводит к развитию воспаления и усилению эпидермальной пролиферации при псориазе [133].

Стресс активирует работу симпатико-адрено-медуллярной системы и снижает активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [158], в результате чего уменьшается уровень кортизола и повышается концентрация адреналина и норадреналина в крови [89], что приводит к дегрануляции мастоцитов, нарушению эпидермального барьера и повышению продукции провоспалительных цитокинов [172].

При исследовании монозиготных и дизиготных близнецов с псориазом, было установлено, что доля генетического компонента в структуре развития данного дерматоза составляет 60–70%, а факторов окружающей среды – 30–40% [2].

Выявлено более 60 хромосомных локусов, ассоциированных с предрасположенностью к псориазу [96]. В настоящее время наиболее изученным является локус PSORS1 на участке 6p21.3, ответственный за врожденную предрасположенность к развитию псориаза [113]. PSORS1 относится к HLA-Cw6, который представлен у 60% пациентов с псориазом и ассоциирован с ранним

дебютом заболевания, более тяжелым течением, а также повышает риск развития заболевания в 23 раза [96, 111].

PSORS1 содержит ген десмосомального белка корнеодесмозина (CDSN), ответственного за формирование клеточных контактов между кератиноцитами и процесс десквамации клеток [94].

Также в патогенез болезни вовлечены гены, связанные с сигнальными путями интерферонов I типа и IL23/IL17A, активацией ядерного фактора каппа-би, дифференцировкой CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [114, 162].

При исследовании геномных ассоциаций (genome-wide association study – GWAS) были выделены однонуклеотидные полиморфизмы (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs), особенно в областях IL23/IL17, большая часть которых связана с процессами дифференцировки кератиноцитов и с иммунологическими событиями, включая пролиферацию Т-клеток и NK клеток, регуляцию Th17 и Th1, цитокиновый ответ и адгезию лейкоцитов [30, 74, 101, 112].

Несмотря на большое количество проведенных исследований, этиология и патогенез псориаза все еще неполностью изучены, а результаты ряда GWAS существенно отличаются даже в пределах одной этнической группы [57, 62, 93, 112].

Псориаз является Т-клеточно опосредованным аутоиммунным заболеванием. По мнению некоторых ученых в патогенезе псориаза можно выделить две фазы: начальную, обусловленную триггерными факторами (травма, инфекция и др.), и фазу хронической клинической прогрессии [51, 78].

В первую очередь иммунный воспалительный процесс при псориазе начинается с активации антиген-презентирующих клеток эпидермиса (клеток Лангерганса), которые мигрируют в дерму и по лимфатическим сосудам перемещаются в лимфатические узлы, где взаимодействуют с незрелыми Т-лимфоцитами (CD45RA<sup>+</sup>) и представляют им антиген в комплексе с молекулами МНС II класса [13, 16, 152]. Этот иммунологический процесс приводит к интенсивной пролиферации и дифференцировке наивных клеток в эффекторные Т-лимфоциты (CD45RO<sup>+</sup>), главным образом относящиеся к Т-хелперам 1 и 17 типов,

которые по системному кровотоку мигрируют в очаг воспаления [57]. С формированием Th-иммунного ответа связано развитие ряда заболеваний: псориаз, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка, бронхиальная астма, болезнь Крона [97, 149].

В прогрессирующей стадии в псориатических очагах повышена пролиферация CD4<sup>+</sup> Т-клеток (Т-хелперов) с фенотипом Th17, Th22 и Th1. Они продуцируют в большей степени IL-17A, IL-22, IFN- $\gamma$ , которые способствуют пролиферации кератиноцитов, хемотаксису нейтрофильных гранулоцитов, продукции антимикробных пептидов и других провоспалительных цитокинов и хемокинов [123]. В очагах содержатся субпопуляции CD8<sup>+</sup> Т-клеток (цитотоксические Т-лимфоциты), которые продуцируют тот же спектр провоспалительных цитокинов.

Изучено множество фенотипов, ассоциированных с псориазом, Т-клеток со специфическими факторами транскрипции, профилями цитокинов и поверхностными маркерами, большинство из которых имеют фенотип CD3<sup>+</sup> CD2<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup> CLA<sup>+</sup> с подтипами, экспрессирующими маркеры активации CD25, HLA-DR и CD27 [30, 84, 156].

В прогрессирующую стадию псориаза интрадермальные CD3<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> Т-клетки памяти (T<sub>h</sub>m) характеризуются высокой экспрессией маркера клеточной пролиферации Ki-67, что указывает на высокую скорость пролиферации. Это приводит к формированию локусов лимфоидной ткани в коже в активную фазу псориаза, что является характерным признаком аутоиммунных заболеваний [128, 191].

В период воспаления при псориазе активация адаптивного иммунного ответа происходит посредством определенных популяций Т-клеток. Как полагают T. Chan et al., основную роль в развитии псориаза играет IL-17; он привлекает субпопуляции лейкоцитов в воспалительный процесс, стимулирует синтез и высвобождение таких хемокинов как CXCL1-3, CXCL5 и IL-8, что в свою очередь вовлекает нейтрофилы и макрофаги [86]. В верхних слоях эпидермиса и роговом слое накапливаются нейтрофилы, образуя микроабсцессы Мунро. На сегодня роль

нейтрофилов в псориазных иммунологических процессах полностью не изучена [141]. Семейство IL-17 включает IL-17A, B, C, D, E и F. Особая роль в развитии псориаза отводится IL-17A, который непосредственно действует на кератиноциты и продуцирует IL-19 и IL-22, способствующие усилению пролиферации и нарушению дифференцировки эпидермальных кератиноцитов [51, 78].

Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) является основной молекулой воспалительного ответа, участвующей в запуске сигнальных путей путем активации клеток эндотелия сосудов и иммунных клеток [57]. Также ФНО- $\alpha$  регулирует развитие лимфоидной ткани, контролирует апоптоз; активирует лимфоциты, моноциты, гранулоциты; усиливает выработку провоспалительных молекул, в частности IL-1, ИНФ- $\gamma$ , вазоактивного интестинального пептида и молекул адгезии. Кроме того, ФНО- $\alpha$  усиливает продукцию IL-6 кератиноцитами, что в свою очередь еще больше увеличивает пролиферацию кератиноцитов, и IL-8, что способствует накоплению гранулоцитов [51, 170].

IL-17A, IL-22 и TNF также стимулируют экспрессию CCL20 в кератиноцитах, что привлекает CCR6<sup>+</sup>-клетки (включая mDC и Th17-клетки) и вызывает стойкий воспалительный ответ посредством хемотаксической петли положительной обратной связи, что способствует усилению воспаления и прогрессированию псориаза [41, 192].

Псориазные кератиноциты синтезируют также факторы роста, которые влияют на клетки соединительной ткани в дерме. Тромбоцитарный фактор роста, ангиопоэтин-2 и сосудистый эндотелиальный фактор роста с высокой вероятностью определяют неоангиогенез, который обуславливает эритематозные поражения кожи при псориазе [15, 61, 121]. Повышенная секреция факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) наблюдается в псориазных очагах, что связано с тяжестью болезни [41, 203]. В опытах на мышах экспрессия фактора роста эндотелия сосудов приводила к развитию псориазиформных воспалительных изменений на коже, а введение анти-VEGF антител приводило к снижению числа

кровеносных сосудов и уменьшению количества клеток инфильтрата в дерме, что приводило к регрессу высыпаний [57, 189].

В ходе исследований были найдены генетические полиморфизмы VEGF и плацентарного фактора роста (PLGF) с ранней манифестацией бляшечного псориаза и предрасположенностью к псориатическому артриту [161].

Одним из факторов, регулирующих пролиферативные процессы в эпидермисе, является эпидермальный фактор роста (EGF) [7]. Известно, что этот ростовой фактор кератиноцитов кожи, а также активных макрофагов проявляет выраженную митогенную активность, стимулирует пролиферацию эпидермальных, эпителиальных и эмбриональных клеток, регулирует тканевую дифференцировку, сердечный ангиогенез, однако, при определенных условиях может возникнуть злокачественная опухоль клетки [66, 108]. Последние исследования показали, что EGF участвует в развитии патологического процесса при псориазе [39].

В биоптатах кожи больных вульгарным псориазом и в сыворотке крови была обнаружена повышенная экспрессия EGF и его рецептора EGFR, что коррелировало с тяжестью заболевания [39, 104].

### **1.3. Белки семейства Bcl-2 и их роль**

Изменение проницаемости митохондриальных мембран является важным процессом в развитии внутриклеточного (митохондриального) пути апоптоза. Нарушение барьерной функции митохондриальных мембран происходит при контакте с внутриклеточными регуляторами апоптоза – проапоптотическими и антиапоптотическими белками семейства Bcl-2. К белкам, подавляющим программируемую гибель клеток, относят: Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1 и др. Эти молекулы обычно присутствуют во внешней мембране митохондрий и ингибируют активность проапоптотических белков, образуя гомо- и гетеродимеры [57].

Проапоптотическими белками являются: Bax, Bak, Bad, Bcl-xS, Bid, Bik, Bim и др. Эффекторные молекулы Bax и Bad принимают непосредственное участие в

создании белково-липидной поры в наружной мембране митохондрий, остальные участвуют в белок-белковом взаимодействии с антиапоптотическими белками [118, 179, 204]. Баланс проапоптотических и антиапоптотических молекул семейства Bcl-2 имеет большое значение в регуляции клеточного ответа на сигналы апоптоза. Регуляция программируемой клеточной гибели белками Bcl-2 осуществляется за счет регуляции высвобождения проапоптотических белков, в первую очередь цитохрома С, из межмембранного пространства митохондрий за счет изменения проницаемости митохондриальной мембраны. Выход из митохондрий в цитоплазму белков, индуцирующих апоптоз, приводит к активации инициаторной каспазы-9 и запуску каспазного каскада [57, 88, 179].

Белок Bcl-2 подавляет апоптоз, индуцированный цитокинами, гормонами, цитостатиками, что приводит к увеличению выживаемости клеток. Сверхэкспрессия белка Bcl-2 защищает клетки от большинства агентов, вызывающих запрограммированную гибель клеток. Инактивация проапоптотического гена Bax приводит к развитию гиперплазии и новообразований. Белок Bid активируется в цитоплазме каспазой-8, а затем взаимодействует с митохондриями, сопрягая таким образом рецепторный путь осуществления апоптоза с митохондриальным путем [57, 88, 99, 179].

#### **1.4. Коморбидные псориазу патологии**

Патологические процессы псориаза не ограничиваются развитием только кожных поражений, а приводят к развитию коморбидностей, а именно сочетанию у одного больного двух и более заболеваний, патогенетически связанных между собой [8, 34]. Псориаз ногтей и псориазический артрит являются наиболее известными ассоциациями, но в последнее время отмечают такие коморбидные псориазу состояния как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром (МС) (артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), ожирение, дислипидемия), воспалительные заболевания кишечника, злокачественные новообразования, психические

расстройства [45, 58, 138]. Понимание патогенеза этих заболеваний и особенностей их лечения, несомненно связано с улучшением контроля за нозологиями. Помимо иммунологических механизмов развития, выявлено совпадение генов и белков, патофизиологических процессов при псориазе и встречающихся заболеваний, в связи с чем больные псориазом имеют более высокий риск развития коморбидных заболеваний по сравнению с общей популяцией [8, 167, 187].

Псориатический артрит (ПсА) является распространенным коморбидным псориазу заболеванием, частота развития которого у таких пациентов достигает 30% [5, 165]. Известно, что развитие псориаза предшествует ПсА на 10 лет, однако в 15% случаев наблюдается одновременное развитие ПсА и псориаза, или наоборот, ПсА предшествует проявлениям псориаза. CD8<sup>+</sup> Т-клетки играют важную роль в развитии этих двух заболеваний. При исследовании синовиальной жидкости у больных ПсА выделена новая популяция иммунных клеток, IL-17 + CD8 + Т-клетки, которая находится в положительной корреляции с тяжестью течения псориатического артрита [131].

Характерное для псориаза Th1-индуцированное воспаление также является важным звеном патофизиологии инфаркта миокарда, метаболического синдрома ожирения, СД и атеросклероза. Известно, что развивающиеся при псориазе метаболические аспекты хронического воспаления, ангиогенеза и пролиферации эпидермоцитов участвуют также в развитии атеросклероза и СД [119]. И наоборот, секретируемые при ожирении и СД воспалительные молекулы и гормоны влияют на патогенетические механизмы развития псориаза [76].

За последние десятилетия эпидемиологические исследования в разных странах показали, что больные среднетяжелым и тяжелым псориазом чаще, чем население в целом, страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями, увеличивая показатели смертности в 2,6 раза [25, 58, 153, 181, 199]. Относительный риск инфаркта миокарда увеличивается с тяжестью течения псориаза, особенно у пациентов молодого возраста, однако он повышается и у пациентов старше 60 лет, несмотря на постоянный мониторинг факторов риска [199]. Таким образом, имеющиеся в литературе данные позволяют рассматривать псориаз как

независимый фактор риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы [181, 199].

Провоспалительные медиаторы и молекулы клеточной адгезии, секретируемые в повышенных концентрациях, активируют общие механизмы как псориаза, так и сердечно-сосудистых заболеваний: системную инсулинорезистентность, циркуляторную эндотелиальную дисфункцию, повышенный окислительный стресс, ангиогенез и гиперкоагуляцию [8]. В исследованиях геномной ассоциации выявлено большое количество генов общих для псориаза, ишемической болезни сердца (ИБС) и МС [167].

Важно отметить, что у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом отмечается повышенная распространенность МС, который включает висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию и артериальную гипертензию [8, 102, 127]. В зависимости от степени тяжести псориаза и проводимой терапии увеличивается риск развития МС и его компонентов [163]. Механизмы связи псориаза с метаболическим синдромом включают как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. При изучении семейного анамнеза больных псориазом по сравнению с контрольной группой была выявлена высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и МС, что также является неблагоприятным прогностическим фактором [31, 90, 95, 139].

Метаболический синдром, особенно инсулинорезистентность, развивается при наличии хронической инфекции и воспаления в очаге. При ожирении 1 степени отмечается увеличение количества нейтрофилов, вовлечение в процесс Т-лимфоцитов, а именно Т-хелперов (CD3+, CD4+), Т-цитотоксических клеток (CD3+, CD8+) и зрелых Т-клеток (CD3+, CD19+). Ожирение 2 и 3 степени, сопровождается повышением уровня ФНО- $\alpha$  и цитотоксических лимфоцитов (NK-клеток и Т-NK-клеток (CD3+, CD16+, CD56+)) [48, 50, 51]. Кроме того, для ожирения и инсулинорезистентности характерна продукция больших количеств IL-6, IL-1 $\beta$  и лептина, которые также вызывают развитие провоспалительного статуса [46]. В дальнейшем состояние переходит в хроническое и субклиническое воспаление сосудов с развитием атеросклероза [134]. Также при ожирении

отмечается увеличение количества Т-клеток, продуцирующих IL-17, в жировой ткани (особенно в висцеральном жире) и в периферических тканях [190].

Показана прямая корреляция между псориазом и ожирением, а также снижение эффективности системной терапии (в том числе биологической терапии) на фоне повышенного индекса массы тела [122]. Метаанализ 3 рандомизированных контролируемых исследований показал большее снижение тяжести псориаза по шкале PASI среди пациентов, активно снижающих вес [168].

В зарубежных странах имеются данные о встречаемости случаев нарушения липидного обмена у больных псориазом [125, 181]. S. Wu et al. определили, что гиперлипидемия коррелирует с высоким риском развития вульгарного псориаза, особенно у пациентов с диагнозом гиперхолестеринемия более 7 лет [125]. Согласно С. Ма et al., вероятность развития дислипидемии у больных тяжелым псориазом выше, чем у больных с легким псориазом [193]. S. Srinivas et al. в своем исследовании (2019) обнаружили достоверное увеличение параметров липидного профиля, риска ССЗ, индекса атерогенности у больных псориазом по сравнению с контролем, при этом показатели липидного профиля и сердечно-сосудистый риск коррелировали с увеличением значения PASI [68]. Имеются также сообщения о существенных различиях в составе и размерах липопротеинов, механизмах оттока холестерина, а именно, у больных псориазом отмечается высокий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и более низкий уровень протективных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [72].

Среди больных псориазом отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа [181]. Метаанализ 27 исследований, проведенный в Калифорнийском университете, показал повышенный риск развития диабета у больных со средней и тяжелой степенью тяжести псориаза по сравнению с общей популяцией [169]. Псориаз, ассоциированный с СД, чаще всего имеет тяжелое течение, наблюдаются экссудативная и интритригинозная формы, причем каждое из заболеваний значительно отягощает течение другого [198]. СД на фоне псориаза протекает в более агрессивной форме с частым развитием микро- и макрососудистых осложнений [168, 169].

По разным данным, среди больных псориазом депрессия встречается значительно чаще (до 62%), чем в общей популяции [150, 196]. Согласно O. Schierpers et al., повышенный уровень провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе псориаза, также связан с формированием хронической усталости и депрессивных состояний [182]. Установлено, что концентрация провоспалительных медиаторов и цитокинов IL-6, IL-17, ФНО- $\alpha$ , С-реактивного белка и Toll-подобных рецепторов повышена как при псориазе, так и в ЦНС у лиц с острой и рефрактерной депрессией, а также у тех, кто склонен к суициду [107]. В качестве другого механизма изменяется гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы цитокинами, что приводит к нейрохимической сигнализации и, как следствие, развитию депрессивной симптоматики [43].

Психические расстройства могут быть как следствием, так и причиной развития псориаза [166]. Наиболее распространены тревожно-депрессивные расстройства, суицидальность (суицидальные мысли, попытки и совершенный суицид). Депрессивные расстройства сходны по патофизиологии с дерматозом, хотя чаще связаны с поведенческими особенностями больного, приводящими к одиночеству и самоизоляции, что оказывает выраженное эмоциональное и социальное влияние на качество жизни больного [174]. Зачастую пациенты чувствуют себя стигматизированными, избегают половых контактов [29]. Эффективность терапии и клиническое разрешение высыпаний положительно сказываются на течении депрессии, что также следует учитывать при выборе тактики ведения больного [30].

### **1.5. Метотрексат в лечении псориаза**

За последние десятилетия разработаны новые высокоэффективные и патогенетически обоснованные методы лечения псориаза, однако, проблема терапии остается актуальной и сложной задачей, требующей персонифицированного и междисциплинарного подхода.

Одним из критериев эффективности терапии является минимизация триггерных факторов, к которым относятся стрессы, ожирение, стрептококковая инфекция, курение [41, 75, 177].

В клинических рекомендациях, как отечественных, так и зарубежных, определен алгоритм ведения больных псориазом, который в первую очередь определяется тяжестью течения заболевания. При легкой степени показана топическая терапия, при среднем ( $10 < \text{PASI} < 20$  баллов) и тяжелом ( $\text{PASI} > 20$  баллов) псориазе используются как широко известные иммуносупрессивные средства (метотрексат, циклоспорин А, синтетические ретиноиды), фототерапия (фотохимиотерапия; узкополосная средневолновая УФ-терапия, эксимерный свет), так и инновационные современные лекарственные препараты, к которым относятся селективные ингибиторы сигнальных путей (апремиласт, тофацитиниб), и генно-инженерные биологические препараты – ГИБП (устекинумаб, секукинумаб, ремикеид, адалимумаб, этанерцепт). Биологические препараты назначают в тех случаях, когда другие системные препараты или фототерапия неэффективны или противопоказаны [4, 10, 19, 26].

Следует отметить, что терапия должна быть направлена как на устранение обострения псориазического процесса, так и на удлинение ремиссии, предупреждение развития коморбидностей. Считается, что длительная эффективная системная терапия ГИБП может остановить «псориазический марш», восстанавливая функцию эндотелия сосудов и воздействуя на резистентность к инсулину [8, 197].

Метотрексат (4-амино-10-метил-фолиевая кислота, МТ) как препарат для лечения псориаза используется более 50 лет, первые рекомендации по применению метотрексата были разработаны в 1972 г. Н. Roenigk et al., позже они были несколько модифицированы [22, 178]. В настоящее время метотрексат является препаратом выбора базисной терапии среднетяжелого и тяжелого течения вульгарного псориаза, является синтетическим аналогом фолиевой кислоты, относится к группе антиметаболитов, обладает иммуно-депрессивным, противоопухолевым и цитостатическим действием.

Метотрексат в течение многих лет рассматривался исключительно как препарат, оказывающий антипролиферативное и цитостатическое действие на кератиноциты путем мощного антифолатного эффекта, связанного с конкурентным ингибированием ферментов дегидрофолатредуктазы и ти-мидилатсинтетазы, в результате чего блокируется образование дезокситимидилатовой кислоты, необходимой для синтеза ДНК кератиноцитов. Кроме того, метотрексат ингибирует образование пуринового кольца инозиновой кислоты, предшественника всех пуриновых нуклеотидов ДНК и РНК, что объясняет долгосрочный антипролиферативный эффект при лечении низкими дозами МТ [4, 22, 71].

В клинической практике при вульгарном псориазе неэффективность метотрексата колеблется от 15% до 20%, что может быть связано с полиморфизмом в фолатных, пиримидиновых и пуриновых генах, поскольку метотрексат может вмешиваться во все метаболические пути [41, 63]. Таким образом, назначение фолиевой кислоты снижает иммуносупрессивное и противовоспалительное действие метотрексата, что позволяет снизить риск развития побочных эффектов [120].

МТ влияет на соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-клеток, угнетает функцию нейтрофилов, а также подавляет синтез большого спектра цитокинов (IL-1, 2, 6, 8, ФНО- $\alpha$ ). При лечении малыми дозами происходит переключение синтеза цитокинов с Th1-типа (IL-2, гамма-интерферон) на Th2 (IL-4), что объясняет выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты [22, 59, 85, 185].

В исследовании J. Meerhansan et al. была установлена способность метотрексата значительно снижать уровень цитокина IL-22, который способствует пролиферации кератиноцитов и поддержанию воспалительных процессов при псориазе [103].

По данным ряда исследований, препарат также является блокатором Як-киназы, нарушая передачу сигнала от большого количества провоспалительных

цитокинов и интерлейкинов: IL-6, 15, 21, 23, 2, 12 и INF- $\gamma$ , играющих существенную роль в патогенезе псориаза [115, 145, 202].

Еще одним свойством метотрексата является ингибирование продукции простагландина E2 (PGE2), который является медиатором боли и воспаления при ПсА и способствует разрушению костей и суставов [110]. В литературе мало данных о влиянии МТ на секрецию PGE2, но имеется достаточное количество экспериментальных работ, подтверждающих ингибирующее действие препарата на синтез простагландина E2 [110, 148].

Согласно результатам исследования мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) у пациентов с псориазом miR-223 и miR-143 были в значимой степени связаны с тяжестью заболевания, а у пациентов с псориазом, принимавших метотрексат, наблюдалось значимое подавление miR-223 и miR-143 в течение 3–5 недель [41, 147].

Метотрексат можно назначать перорально или парентерально (внутримышечно или подкожно), однако ряд исследований, сравнивающих эффективность и безопасность метотрексата, показали преимущество парентерального пути введения (внутримышечно, подкожно) по сравнению с пероральным приемом, что обусловлено лучшей биодоступностью и меньшей частотой побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта [41, 109, 143, 160, 180]. Основным ограничением в применении метотрексата является его гепатотоксичность (хроническая гепатотоксичность развивается при длительном (более 2 лет) применении или достижении общей кумулятивной дозы более 1,5 г), а также наличие у больных анемии, иммунодефицитных состояний, инфекционных заболеваний, печеночной и почечной недостаточности и др [30].

По данным многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, начальная доза МТ составляет 5–25 мг/нед, но наилучший ответ PASI 75 достигается при дозе 25 мг в неделю. В 2016 году R. Warren et al. опубликовали результаты мультицентрового 52-недельного двойного слепого рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности метотрексата у 120 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми

формами вульгарного псориаза (METOP – METOthrexate in patients with moderate-to-severe plaque type Psoriasis) [69]. Дизайн исследования METOP предполагал деление пациентов на две группы (1-я группа получала терапию метотрексатом для подкожного введения, 2-я группа – плацебо). На первом этапе (0–16 неделя) исследования одна группа получала подкожные инъекции МТ в дозе 17,5 мг 1 р/нед (n=91), вторая группа – плацебо (n=29); на втором этапе (16–52 неделя) пациенты обеих групп получали лечение МТ. Если участнику на 24-й неделе исследования не удавалось достигнуть значений PASI 75, то доза метотрексата увеличивалась до 22,5 мг. После 16 недели терапии у пациентов 1-й группы ответ PASI 50 был достигнут у 66% участников исследования; PASI 75 – у 41%; PASI 90 – у 18%. Во 2-й группе через 16 недель PASI 50 был у 31% пациентов; PASI 75 – у 10%; PASI 90 – у 0%. В 27% наблюдений у больных 1-й группы PASI 75 был достигнут уже на 8-й неделе терапии метотрексатом, вводимым подкожно. На 52-й неделе исследования в 1-й группе снижение индекса PASI 50 наблюдалось в 58% случаев, PASI 75 – в 45%, PASI 90 – в 27%; во 2-й группе – соответственно в 34, 34, 28%. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что долгосрочное подкожное введение метотрексата позволяет добиться большего терапевтического ответа у больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом, по сравнению с пероральным применением, что также оказывает благоприятное влияние на качество жизни пациентов. Следует отметить, что у пациентов с хорошим ответом на терапию метотрексатом (достижение показателя PASI 75) на 16-й неделе по результатам иммуногистохимического исследования отмечалось достоверное снижение уровня CD-3+ клеток и CD2c+дендритных клеток, а также уменьшение содержания м-РНК IL-17A и IFN- $\gamma$ . Иммунологические эффекты у пациентов с хорошим ответом на терапию метотрексатом полностью совпали с динамикой снижения количества пролиферативного маркера Ki-67 и микроабсцессов Мунро в эпидермисе.

Метотрексат может быть рекомендован для сочетанного применения с биологическими препаратами, системными глюкокортикостероидами, узкополосной средневолновой фототерапией [60]. В случае возникновения

«феномена ускользания эффекта», описанного при приеме биологических препаратов из группы анти-TNF- $\alpha$ , применение метотрексата является патогенетически оправданным в связи со способностью препарата значительно снижать образование нейтрализующих аутоантител к ГИБП, что позволит продолжить проводимую биологическую терапию [4]. I. Flytstrom et al. (2008) в ходе рандомизированного контролируемого исследования проводили сравнение эффективности метотрексата в дозировке 15 мг/нед и циклоспорина у пациентов с псориазом. Через 12 недель в группе больных, принимавших метотрексат, наблюдалась редукция PASI на 58% по сравнению с исходным, а у больных, принимавших циклоспорин, аналогичный показатель составил 72% [146].

В рамках масштабного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (Comparative Study of Humira vs Methotrexate vs Placebo in Psoriasis Patients – CHAMPION) сравнивалась эффективность метотрексата, адалимумаба и плацебо [106]. Группа 1 (n=108) получала адалимумаб в дозе 80 мг подкожно в начале терапии (неделя 0), а затем по 40 мг каждую 2-ю неделю. Группа 2 (n=110) получала в начале терапии метотрексат 7,5 мг/нед с постепенным увеличением до 25 мг. Через 16 недель PASI 75 был достигнут у 80% в группе 1, 36% в группе 2 и у 19% в группе плацебо. Однако ответ на терапию метотрексатом продолжал нарастать и через 16 недель. Авторы исследования предположили, что в течение запланированного периода наблюдения не был достигнут максимальный эффект МТ [106].

При изучении эффективности сочетанного применения МТ и УФБ-311 нм Е. Dang Van et al. провели исследование, в которое вошли 70 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза. В первой группе пациенты (n=35) получали УФБ-311 нм по методике 5-разового облучения в неделю в течение 4 недель в сочетании с МТ 7,5 мг/нед перорально, во второй группе (n=35) проводилась монотерапия МТ в такой же дозе. В результате исследования в первой группе было зафиксировано снижение PASI на 68,49% (от 17,39 до 5,48), во второй группе на 57,62% (от 16,66 до 7,06) [186].

Показано, что лечение метотрексатом в дозе 10–12,5 мг/нед перорально положительно влияет на симптомы артрита и параметры лабораторной активности, причем максимальный эффект лечения наблюдается через полгода терапии [22, 144]. Однако, некоторые авторы, анализируя результаты ряда наблюдений последних лет, пришли к выводу, что МТ не является оптимальным базисным препаратом при лечении ПсА, он наиболее приемлем при умеренной и слабой активности артрита, активном псориазе, эффективен в дозе выше 15 мг/нед или в комбинации с другими препаратами [65, 105, 129]. Таким образом, вопрос об эффективности метотрексата при определенных клинических вариантах ПсА в настоящее время считается открытым [22].

Малые дозировки препарата сохраняют высокую терапевтическую эффективность лечения и снижают риск нежелательных эффектов и токсичности. Метаанализ 10 когортных исследований, в которых участвовали пациенты с ревматоидным артритом, псориазом и псориазическим артритом, показал, что на фоне терапии метотрексатом в 21% случаев отмечалось снижение общего сердечно-сосудистого риска и на 18% снижение риска развития инфаркта миокарда [194].

### **1.6. ПУВА-терапия псориаза**

Современные методы терапии кожных заболеваний подразумевают использование как моно-, так и комбинированных методик фототерапии с ультрафиолетовым излучением в средневолновом (280–320нм) и длинно-волновом (320–400 нм) диапазонах [14, 27, 28]. Основными методиками фототерапии в лечении больных псориазом являются: фотохимиотерапия (ПУВА/PUVA) – сочетание длинноволновых УФА-лучей (320–400 нм) с предварительным приемом фотосенсибилизатора (8-метоксипсоралена); УФ-терапия с использованием длинноволнового узкополосного диапазона УФА (340–400 нм); широкополосная средневолновая (280–320 нм) селективная фототерапия [40]; узкополосная средневолновая терапия УФБ 311 нм.

Ультрафиолетовое излучение оказывает противовоспалительное, иммуносупрессивное и антипролиферативное действие, воздействуя на основные звенья псориатического процесса, при этом ультрафиолетовый спектр В преимущественно воздействует на эпидермальные кератиноциты и клетки Лангерганса, а лучи спектра А проникают в более глубокие слои кожи и оказывают действие на дермальные фибробласты, дендритные клетки, эндотелиоциты, клетки воспалительного инфильтрата (Т-лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты) [1, 92]. Вследствие этого, лучи спектра А влияют на секрецию провоспалительных, противовоспалительных медиаторов (цитокинов), запуская каскад воспалительных и иммунных реакций. Важным моментом в их терапевтическом воздействии является стимуляция экспрессии молекул на клеточной поверхности и индукция апоптоза, в частности кератиноцитов, избыточная пролиферация и нарушение дифференциации которых, как известно, являются основным звеном в патогенезе псориаза [54, 55, 59].

Назначение PUVA-терапии оправдано при распространенном вульгарном и экссудативном псориазе, длительном течении и выраженной инфильтрации. Облучение проводят курсом 20–30 процедур, 3–4 раза в неделю [56]. При ограниченных высыпаниях проводят локальную фототерапию с местным применением фотосенсибилизатора. Узкополосная УФБ-терапия 311 нм сравнима по эффективности с PUVA-терапией, но не требует применения фотосенсибилизатора. Для более эффективного лечения ограниченного бляшечного псориаза и профилактики побочных эффектов фототерапии был разработан метод локальной фототерапии, УФБ-терапия 308 нм с использованием эксимерного лазера, который доставляет высокоинтенсивный монохроматический свет только к пораженному участку кожи [1, 154].

Эффективность PUVA в основном зависит от 3 факторов: длинноволнового ультрафиолетового излучения, фармакологических свойств фотосенсибилизатора и фототипа кожи пациента. В настоящее время в качестве фотосенсибилизаторов применяются натуральные (аммифурин) и синтетические псоралены (5-метоксипсорален, 8-метоксипсорален, триметилпсорален), которые могут

назначаться как перорально, так и локально (в виде растворов, кремов, ванн), в зависимости от применяемой методики [7]. Основной механизм действия фотохимиотерапии связан с влиянием активированного длинноволновыми ультрафиолетовыми лучами фотосенсибилизатора на ДНК клеток, в результате чего образуются моно- или бифункциональные связи, обуславливающие нормализацию (торможение) клеточной пролиферации вследствие подавления синтеза нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и белковых структур [55, 91, 137]. Помимо этого, PUVA-терапия обладает иммуномодулирующим эффектом, воздействует на клеточное звено иммунитета и иммунокомпетентные клетки, расположенные в коже, а также влияет на синтез и метаболизм простагландинов [59]. К противопоказаниям к проведению фототерапии относятся наличие глаукомы, катаракты, гипертонической болезни (II и III стадии), эндокринопатий, доброкачественных и злокачественных опухолей, заболеваний печени и почек, беременность и грудное вскармливание. Именно поэтому перед проведением процедур необходимо проконсультировать пациента со смежными специалистами (терапевт, офтальмолог, гинеколог, эндокринолог). Побочные эффекты фотохимиотерапии делятся на ближайшие: легкая тошнота, слабость, головокружение (появляются через 30 минут после приема фотосенсибилизатора и сохраняются в течение нескольких часов), фотодерматит, зуд; и отдаленные, связанные с фотостарением кожи [8]. Имеются сообщения о канцерогенности PUVA-терапии [81, 173]. В ходе изучения механизмов PUVA J. Schulman et al. (2009) показали, что к онкогенной трансформации приводит мутация в генах, регулирующих апоптоз, клеточный цикл и механизмы генетической репарации [183]. На сегодняшний день многие авторы считают, что канцерогенный риск PUVA-терапии присутствует, и в качестве доказательства ссылаются на наблюдения, подтверждающие рост числа пациентов с диагностированным раком кожи после PUVA-терапии, по сравнению с общей популяцией [59, 64, 157]. Таким образом, единого мнения об онкогенном влиянии PUVA-терапии в научных кругах еще не сформировалось. По мнению ряда авторов, эффективным является сочетание селективной фототерапии и общей PUVA-терапии, при этом

продолжительность терапии сокращается вдвое, однако применение двух методов облучения может значительно увеличить риски канцерогенеза в отдаленные сроки [157, 195]. Поэтому данная методика не нашла широкого применения в настоящее время.

Одним из эффективных комбинированных методов лечения псориаза является ре-PUVA-терапия, которая помимо фотохимиотерапии включает прием ретиноидов (обычно ацетритин). Многочисленные исследования подтверждают исключительную терапевтическую эффективность этого метода. Эта комбинация значительно снижает эффективную разовую и суммарную дозы облучения по сравнению с PUVA-терапией. Период наступления клинически значимого эффекта при ре-PUVA на 40% короче, чем у пациентов, получающих PUVA-терапию даже при сокращении максимальной разовой дозы ультрафиолетового иллучения на 50%). Ацетритин назначается, как правило, за 7–10 дней (иногда за 2 недели) до начала курса фото-химиотерапии и в дальнейшем продолжается на протяжении всего курса лечения, то есть до полного регресса высыпаний (в среднем 1,5–2 месяца). В ряде случаев после отмены ацетритина пациенту назначается поддерживающий курс PUVA-терапии еще на протяжении около 2 месяцев с кратностью процедур 1 раз в 7–10 дней [83, 159]. Однако, сочетание двух иммуносупрессивных методов в значительной степени повышает риск развития отдаленных побочных эффектов, что в свою очередь ограничивает широкое применение данной методики [59].

При резистентности к традиционным видам терапии у больных с тяжелым течением псориаза возможно сочетание метотрексата и PUVA-терапии с учетом противопоказаний и регулярным контролем общего состояния больных и лабораторных показателей. Анализ литературных данных об одновременном применении с метотрексатом обуславливает быстрый регресс высыпаний даже при тяжелой форме псориаза и длительную ремиссию заболевания, но в то же время увеличивается риск развития большого количества характерных побочных эффектов [33, 73, 92].

В настоящее время имеется широкий выбор современных терапевтических средств и методов лечения больных псориазом, однако они не всегда позволяют контролировать течение самого дерматоза и коморбидных состояний, которые оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни больных. Учитывая действие метотрексата на основные звенья патогенеза псориаза, практически неизученными остаются вопросы его влияния в сочетании с PUVA-терапией. Таким образом, все вышесказанное свидетельствует об актуальности изучаемой проблемы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии Республиканской кожно-венерологической клинической больницы (РКВКБ) Ташкентской медицинской академии и на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии г. Ташкент и кафедры кожных и венерических болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Перед началом исследования пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании и согласие на обработку персональных данных. Работа выполнялась в 2 этапа, которые соответствовали проведению ретроспективного (изучение архивных материалов историй болезни пациентов с вульгарным псориазом) и проспективного когортного сравнительного исследований.

### **2.1. Методика проведения проспективного сравнительного исследования**

В проспективную часть исследования было включено 110 пациентов с установленным диагнозом «Вульгарный псориаз», проходивших лечение в РКВКБ Ташкентской медицинской академии и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии, г. Ташкент.

Клинико-anamnestическое обследование включало детальный сбор жалоб, анамнеза заболевания с выяснением длительности и характера течения заболевания, наличия триггерных факторов (в т. ч. профессиональных вредностей и вредных привычек), наследственности, оценку эффективности предшествующей терапии, наличие коморбидных состояний. Специальные методы включали исследование в динамике тяжести заболевания в соответствии с методикой расчета индекса PASI и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Всем пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование, включающее проведение клинического и биохимического исследований крови, которое осуществлялось на базе РКВКБ Ташкентской медицинской академии. Для исключения противопоказаний к проведению ПУВА-терапии и назначению метотрексата проводились консультации таких специалистов как терапевт, эндокринолог, окулист, гастроэнтеролог, психотерапевт, маммолог, гинеколог/уролог.

Согласно задачам исследования, 10 пациентам из первой группы, получавшей комбинированное лечение (Метотрексат+ПУВА-терапия), проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии рецепторов CD3, маркера пролиферации Ki67 и антиапоптозного белка Bcl-2.

*Критериями включения* пациентов в исследование были:

1. Установленный диагноз «Вульгарный псориаз» средней и тяжелой степени тяжести.
2. Мужчины и женщины от 18 до 65 лет включительно.
3. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом.

*Критериями невключения* пациентов в исследование были:

1. Возраст младше 18 лет и старше 65 лет.
2. Беременность, кормление грудью.
3. Наличие псориатического артрита.
4. Тяжелые генетические заболевания.
5. Наличие противопоказаний к назначению препарата метотрексат, а именно, повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженные нарушения функции печени и почек, гематологические отклонения (лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия), доброкачественные и злокачественные опухоли в анамнезе.
6. Наличие противопоказаний к проведению ПУВА-терапии: непереносимость ультрафиолетового излучения и фотосенсибилизаторов; наличие заболеваний,

ассоциированных с повышенной чувствительностью к УФО; наличие злокачественных и доброкачественных опухолей, беременность или грудное вскармливание; заболевания крови; клинически значимые отклонения от нормальных показателей лабораторных исследований.

*Критериями исключения* пациентов из исследования были:

1. Желание пациента прекратить участие в исследовании.
2. Несоблюдение режима, назначенной схемы обследования и лечения.
3. Заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью.

## **2.2. Определение тяжести псориазического процесса**

Для клинической оценки динамики состояния кожного процесса был использован индекс тяжести и распространения псориаза – PASI (Psoriasis Area and Severity Index), ограниченного псориаза – BSA (Body Surface Area, %) (Рисунок 1). Площадь псориазических поражений (BSA) определяется сначала в процентах из расчета – 1 ладонь пациента до средних фаланг равна 1% площади тела. При распространенном псориазе ( $BSA \geq 3\%$ ) рассчитывают PASI.

Для расчета PASI тело условно делится на четыре области (голова, туловище, руки, ноги). Сначала определяется площадь поражения в %: на голове ладонь пациента равна 10%, на туловище – 3,3%, на руках – 5% и на ногах – 2,5%, а затем в баллах, где:

- 0 – псориаз отсутствует;
- 1 балл – поражено менее 10% площади тела;
- 2 балла – от 10 до 29%;
- 3 балла – от 30 до 49%;
- 4 балла – от 50 до 69%;
- 5 баллов – от 70 до 89%;
- 6 баллов – от 90 до 100% [8].

Выраженность клинических проявлений (эритема, инфильтрация и шелушение) для четырех анатомических областей тела оценивается в баллах, где:

- 0 – отсутствие псориаза,
- 1 – минимальные проявления,
- 2 – умеренные,
- 3 – значительные,
- 4 – максимальные.

Диапазон изменений составляет от 0 до 72 баллов. Калькулятор PASI доступен режиме онлайн.

Поражение кожи при псориазе было легким при значении PASI<10, средней тяжести – при 10<PASI<20, тяжелым – при PASI>20.

Критерием клинической эффективности проводимой терапии была редукция показателей индекса PASI [8].

Голова							Верхние конечности						
Площадь поражения:							Площадь поражения:						
0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%
Эритема	0	1	2	3	4		Эритема	0	1	2	3	4	
Инфильтрация	0	1	2	3	4		Инфильтрация	0	1	2	3	4	
Шелушение	0	1	2	3	4		Шелушение	0	1	2	3	4	
Туловище							Нижние конечности						
Площадь поражения:							Площадь поражения:						
0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%
Эритема	0	1	2	3	4		Эритема	0	1	2	3	4	
Инфильтрация	0	1	2	3	4		Инфильтрация	0	1	2	3	4	
Шелушение	0	1	2	3	4		Шелушение	0	1	2	3	4	
Область	Эритема	Шелушение	Инфильтрация	Площадь поражения	Весовой коэффициент	PASI							
Голова					0,1								
Руки					0,2								
Туловище					0,3								
Ноги					0,4								

Рисунок 1 – Индекс площади поражения псориазом (PASI)

### 2.3. Определение влияния псориаза на качество жизни

В исследовании использовался русифицированный вариант опросника Дерматологического индекса качества жизни, разработанный в 1994 году А.У.

Finlay и G.K. Khan в дерматологическом отделении Университета Уэльса в Великобритании и русифицированный в 2001 году профессором Н.Г. Кочергиным на кафедре кожных и венерических болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Индекс рассчитывался путем суммирования баллов по каждому из 10 вопросов в опроснике. Каждый вопрос оценивается по шкале баллов от 0 до 3. Чем ближе показатель к максимальной отметке (30 баллов), тем более негативное влияние оказывает заболевание на качество жизни пациента (Рисунок 2).

Значение индекса	Трактовка
0-1	кожное заболевание не влияет на жизнь пациента
2-5	заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента
6-10	заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента
11-20	заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента
21-30	заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

Рисунок 2 –Трактовка значений дерматологического индекса качества жизни

#### **2.4. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование пораженной кожи**

У 10 больных вульгарным псориазом из первой группы в условиях процедурного кабинета под местной инфльтрационной анестезией 0,5% раствором Артикаин осуществлялась биопсия из псориазического очага до и после лечения (всего 20 биопсий). В качестве контроля были взяты 5 биопсий клинически неизменной кожи пациентов, прооперированных по поводу аппендицита.

Биопсийный материал фиксировали в фосфатном 10% растворе формалина, обрабатывали в аппарате гистологической проводки с последующей заливкой в парафин. После из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 3 мкм, помещали их на стекла с поли-L-лизиновым адгезивным покрытием и в течение 12 часов инкубировали в термостате при температуре 37<sup>0</sup> С. Далее проводилось

депарафинирование срезов в растворах двух абсолютных спиртов (80% и 70%) и дистиллированной воды, затем препараты были подвергнуты гистологическому (окраска гематоксилином и эозином) и иммуногистохимическому окрашиванию. Исследование проводилось на автоматизированном иммуногистостейнере Leica Bond max (Германия), который позволяет депарафинизировать срезы, проводить инкубацию с антителами и энзиматическую демаскировку антигенов, высокотемпературную демаскировку антигенов в буферах pH 9,0. В качестве специфических антител использовались первичные мышинные и кроличьи моноклональные и поликлональные античеловеческие антитела к CD3, Vcl-2, Ki-67 («Dako», Дания).

Для визуализации позитивных клеток применяли полимерную систему Envision («Dako», Дания) и диаминобензидин (ДАБ, коричневое окрашивание) («Dako», Дания) в качестве хромогена. В случае положительной реакции антиген становился коричневого цвета. Количество окрашенных цветовой меткой (позитивных) клеток определяли при 200-кратном увеличении светового микроскопа в трех полях зрения (размером  $720 \times 530$  мкм), выбранных с учетом степени интенсивности окраски (т. е. наибольшего скопления меченых клеток), используя компьютерную программу для анализа изображений UTHSCSA ImageTool 3.0 (США). Данные исследования были проведены патоморфологом д.м.н. Нишановым Данияром Анарбаевичем, в иммуногистохимической лаборатории «Медиофарм» клиники ООО «Premium diagnostics».

## **2.5. Методы проводимого лечения**

Все пациенты, вошедшие в проспективную часть исследования, были разделены на 2 группы: первая группа (n=55) получала ПУВА-терапию в комбинации с метотрексатом; вторая группа (группа сравнения; n=55) – монотерапия метотрексатом (Рисунок 3).

Фотохимиотерапия проводилась с использованием ультрафиолетовой кабины ПУВА с длиной волны 320–400 нм (Рисунок 4). В качестве

фотосенсибилизаторов за 2 часа до сеанса пациенты принимали Аммифурин, доза препарата рассчитывалась, исходя из веса больного (0,8 мг/кг).



Рисунок 3 – Дизайн исследования



Рисунок 4 – Кабина для проведения ПУВА-терапии в РКВКБ

Сеансы фототерапии проводили 4 раза в неделю в течение 8 недель. Стартовая доза ультрафиолетового излучения подбиралась в зависимости от фототипа кожи без определения минимальной эритемной дозы (МЭД) и составляла 0,5–1 Дж/см<sup>2</sup> с последующим постепенным повышением дозы на 0,5–1 Дж/см<sup>2</sup>. В случае развития фотодерматита терапия временно приостанавливалась.

Метотрексат назначался в дозе 25 мг/нед внутримышечно. Также пациенты получали фолиевую кислоту в дозе 1 мг ежедневно, кроме дней инъекций метотрексата. Всем больным мониторировали показатели общеклинического и биохимического анализов крови до начала лечения и каждые 2 недели в процессе лечения. Оценка эффективности терапии в отношении кожного процесса проводилась на основании редукции индексов PASI и ДИКЖ. Также были сделаны цифровые фотографии больных до начала и после окончания терапии.

## **2.6. Методы статистической обработки данных**

Для создания баз данных больных вульгарным псориазом применялись электронные таблицы Microsoft Excel 2016. Математико-статистическая обработка полученных результатов производилась при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.0. Для количественных данных рассчитывались средние значения ( $M$ ), стандартные отклонения ( $M \pm \sigma$ ), медиана ( $Me$ ), верхний и нижний квартили; для сравнения качественных переменных – точный критерий Фишера. В случае отклонения от нормального распределения признака для сравнения количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента, а в случае отличия распределения от нормального – T-критерий Уилкоксона для зависимых переменных и U-критерий Манна-Уитни для независимых групп. Для выявления взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент ( $r$ ) ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . (вероятность более 95%). Анализ ретроспективных данных проводился с помощью таблиц сопряженности, Хи-квадрата Вальда, критерия Хи-квадрат Пирсона с поправками на непрерывность

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Ретроспективная часть исследования

#### 3.1.1. Оценка заболеваемости псориазом в Республике Узбекистан в 2010–2019 гг.

Нами был проведен оценочный расчет показателей заболеваемости псориазом в Республике Узбекистан в 2010–2019 гг. Были изучены сведения о 970 пациентах старше 18 лет, внесенных в популяционный регистр псориазных заболеваний, созданный на базе Республиканской кожно-венерологической клинической больницы города Ташкент, Республиканского центра дерматологии Республики Узбекистан, обращавшихся за помощью с 2010 по 2019 год. Нами были рассчитаны доли пациентов, обратившихся впервые за медицинской помощью (Таблица 1).

Таблица 1 – Больные псориазом, впервые и повторно обратившихся за помощью за период с 2010 по 2019 гг.

Впервые обратившиеся за период с 2010 по 2019 гг.							
	18–20	21–29	30–39	40–49	50–64	65 и старше	Всего
Мужчины	10	24	19	5	9	8	75
Женщины	13	17	10	2	5	13	60
	23	64	29	7	14	18	135
Повторно обратившиеся за период с 2010 по 2019 гг.							
	18–20	21–29	30–39	40–49	50–64	65 и старше	Всего
Мужчины	17	97	106	67	90	65	442
Женщины	14	114	71	40	61	93	393
	31	211	177	107	151	158	835
Доля пациентов, обратившихся впервые							
	18–20	21–29	30–39	40–49	50–64	65 и старше	Всего
Общая группа	42,6%	16,3%	14,1%	6,1%	8,5%	11,7%	16,2%
Мужчины	37,0%	19,8%	15,2%	6,9%	9,1%	11,0%	14,5%
Женщины	48,1%	13,0%	12,3%	4,8%	7,6%	12,3%	13,2%

Нами были рассчитаны показатели заболеваемости псориазом в Республике Узбекистан в различных возрастных и половых группах и общей группе, исходя из полученных долей.

В общей группе 18–20 лет отмечался выраженный рост показателей заболеваемости псориазом (Рисунок 5). Эту группу можно считать индикаторной.

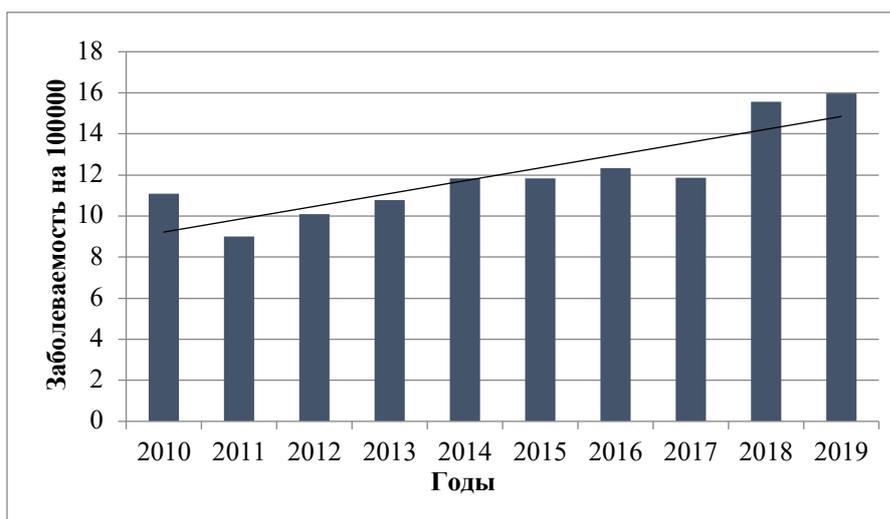


Рисунок 5 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом общего населения 18–20 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

Рост заболеваемости псориазом отмечался в группах мужчин и женщин 18–20 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг. (Рисунок 6).

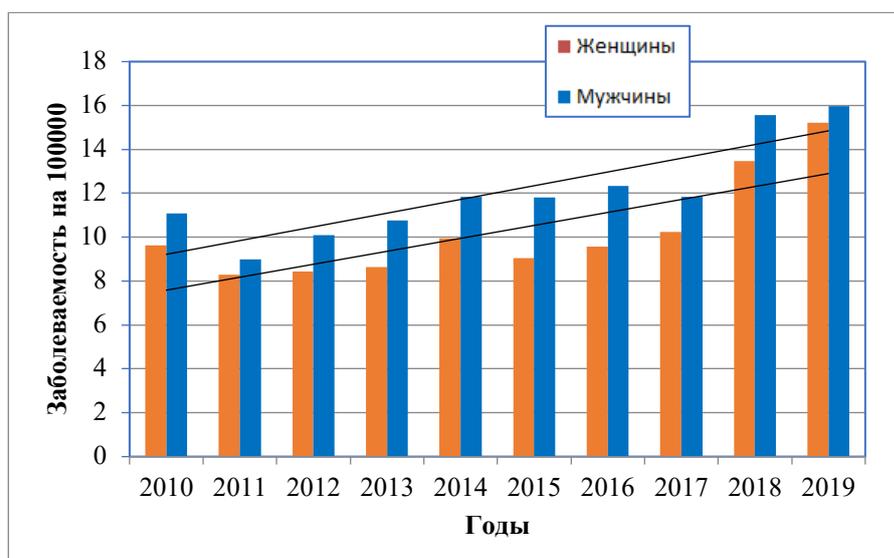


Рисунок 6 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом женщин и мужчин населения 18–20 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

В группе 21–29 лет выраженный рост заболеваемости отсутствовал (Рисунок 7).

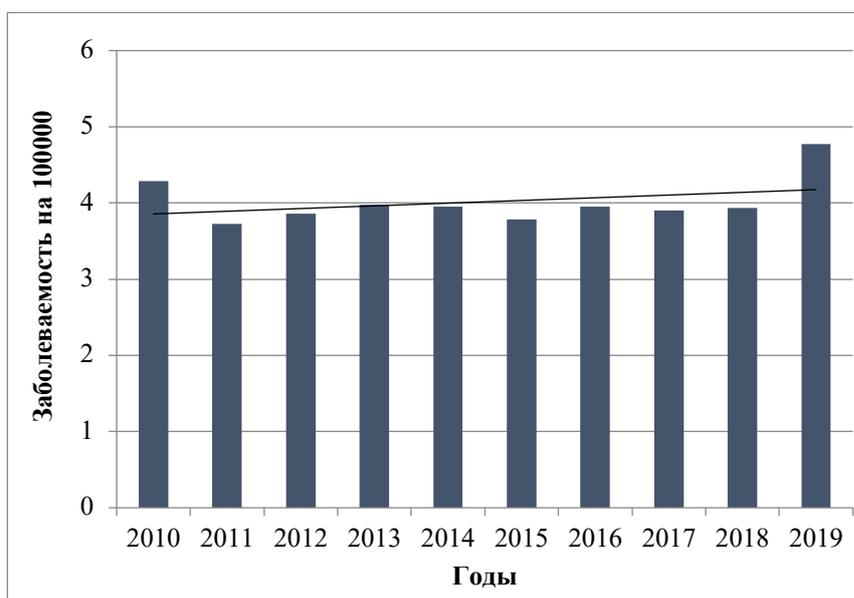


Рисунок 7 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом общего населения 21–29 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

Рост заболеваемости псориазом отмечался только в группе женщин 21–29 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг., а среди мужчин в той же возрастной группе выраженный рост заболеваемости псориазом отсутствовал (Рисунок 8).

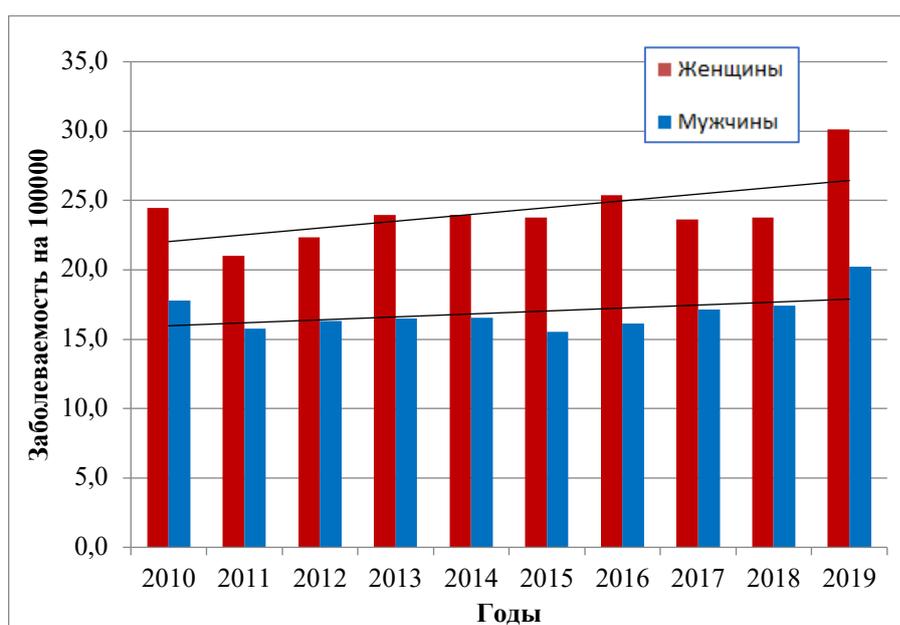


Рисунок 8 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом женщин и мужчин населения 21–29 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

У общего населения 30–39 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг. достоверная тенденция динамики заболеваемости псориазом отсутствовала (Рисунок 9).

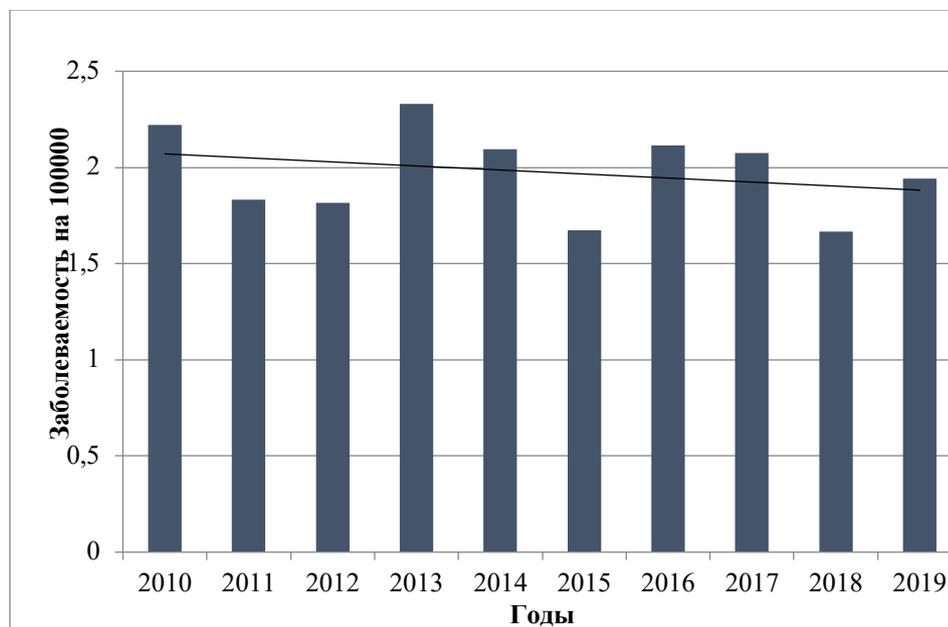


Рисунок 9 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом общего населения 30–39 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

В группах мужчин и женщин 30–39 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг. выраженная динамика заболеваемости псориазом отсутствовала (Рисунок 10).

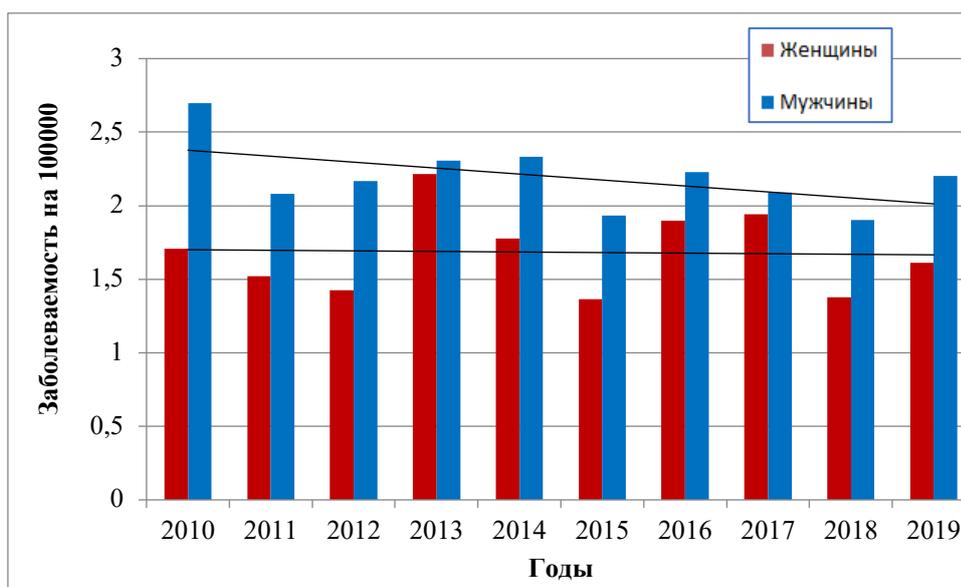


Рисунок 10 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом женщин и мужчин населения 30–39 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

В общей группе 40–49 лет отмечался выраженный рост заболеваемости псориазом (Рисунок 11).

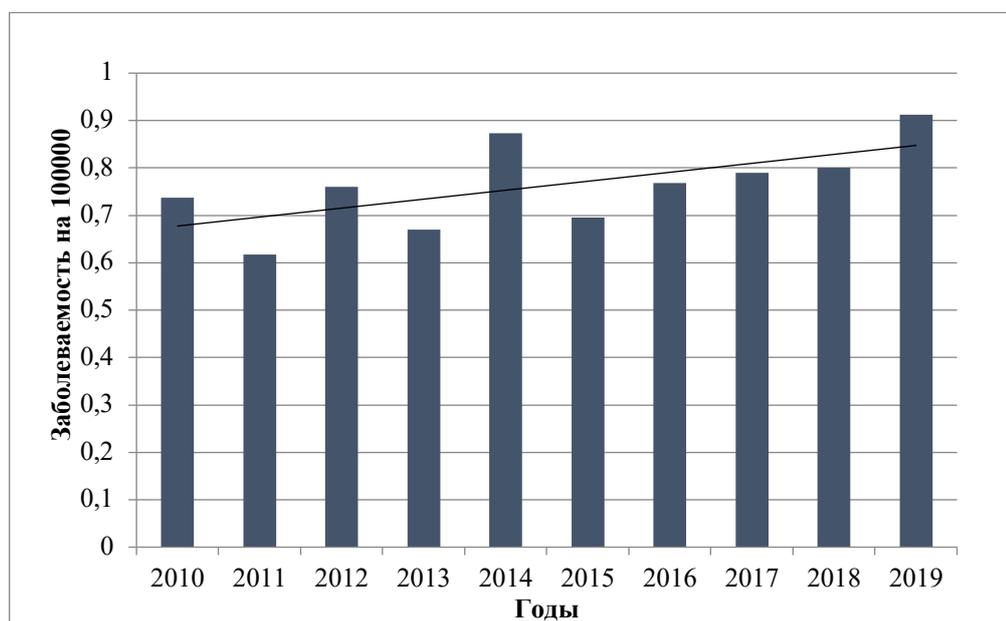


Рисунок 11 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом общего населения 40–49 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

В группах мужчин и женщин в возрасте 40–49 лет в изучаемый период соответственно также отмечался выраженный рост заболеваемости псориазом (Рисунок 12).

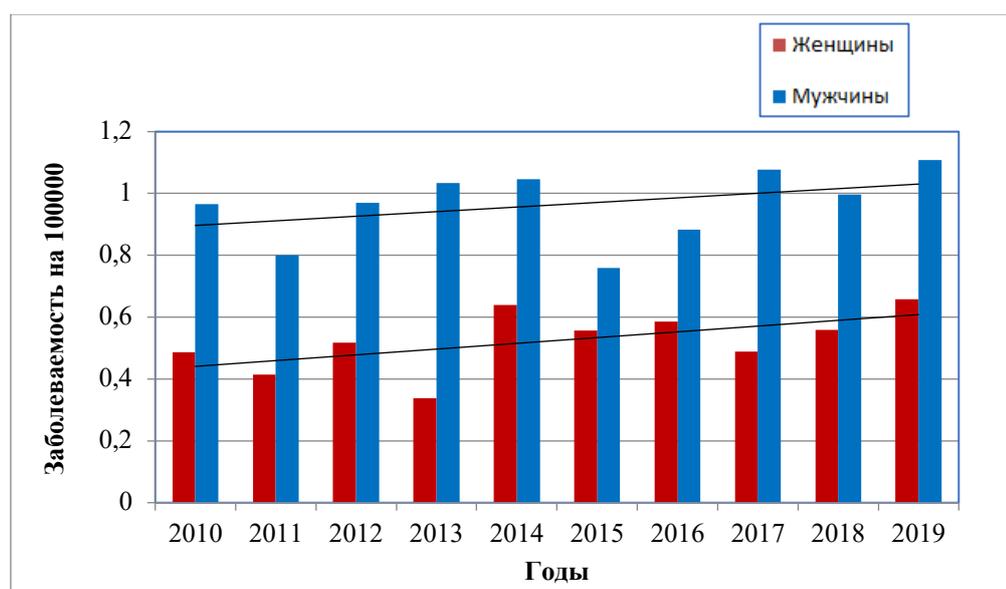


Рисунок 12 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом женщин и мужчин населения 40–49 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

В возрастной группе 50–64 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг. динамика заболеваемости псориазом отсутствовала (Рисунок 13).

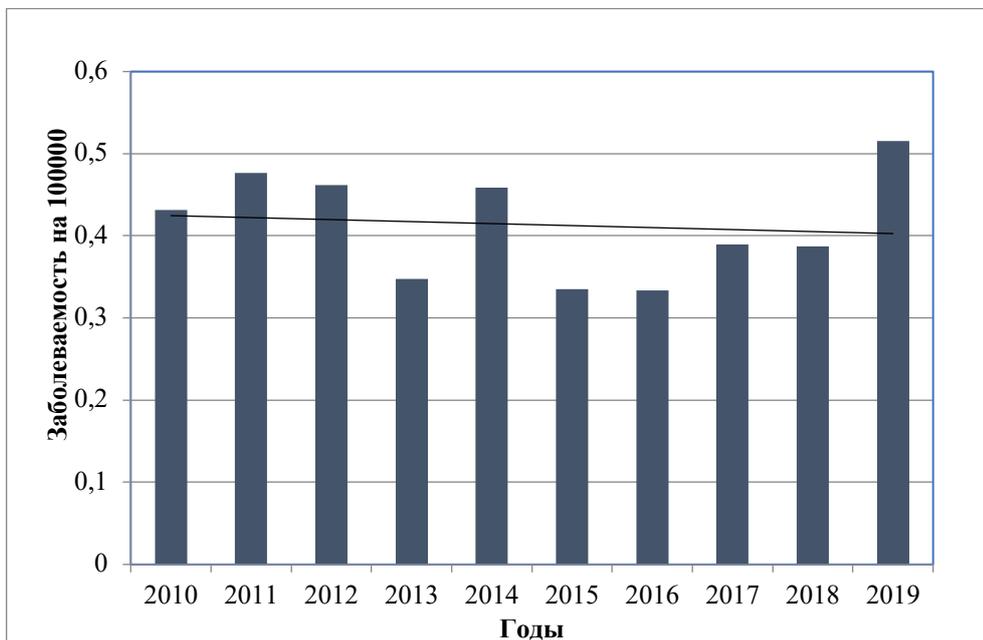


Рисунок 13 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом общего населения 50–64 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

В возрастной группе 50–64 лет, разделенной по полу, Республики Узбекистан в 2010–2019 гг. не отмечалось достоверных изменений тенденции в динамике заболеваемости псориазом (Рисунок 14).

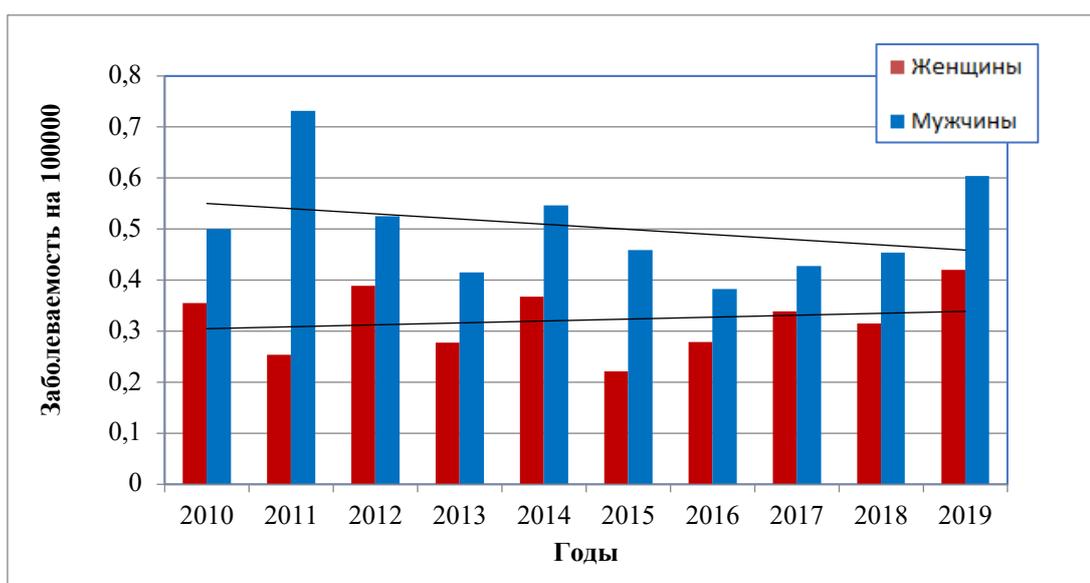


Рисунок 14 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом женщин и мужчин населения 50–64 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

В общей возрастной группе населения 65 лет и старше Республики Узбекистан в 2010–2019 гг. отмечался выраженный рост заболеваемости псориазом (Рисунок 15).

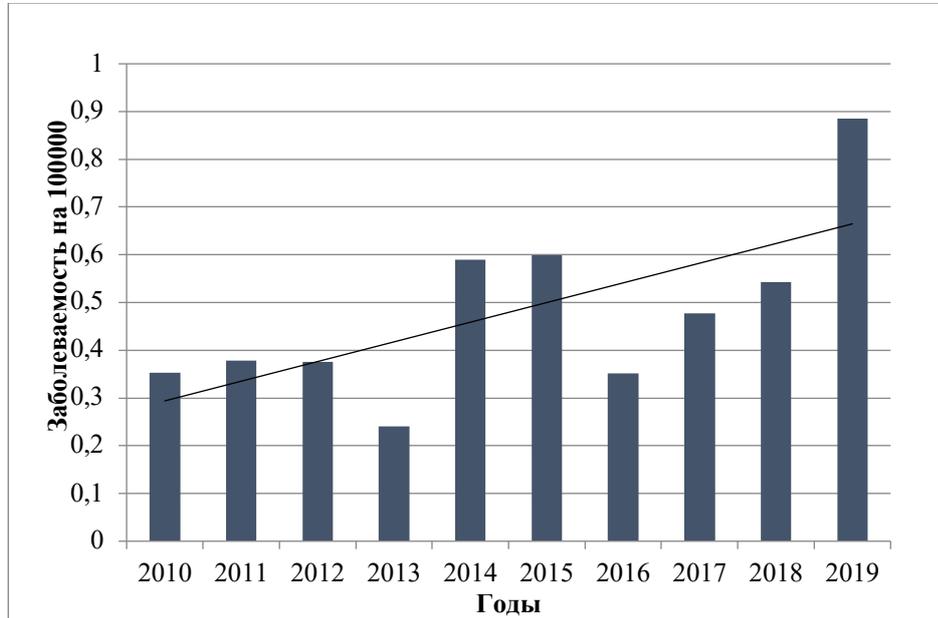


Рисунок 15 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом у общего населения 65 лет и старше Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

В группах, разделенных по полу, в возрасте 65 лет и старше Республики Узбекистан в 2010–2019 гг. соответственно отмечался выраженный рост заболеваемости (Рисунок 16).

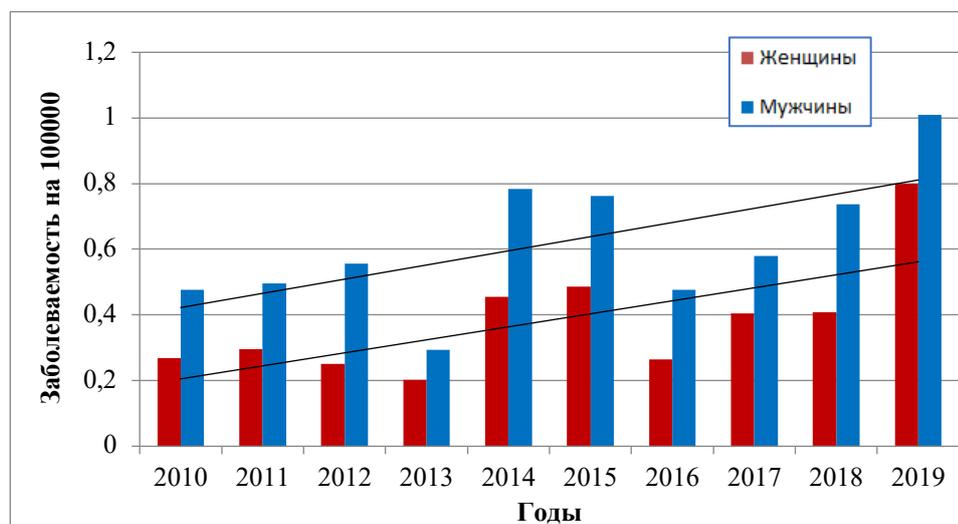


Рисунок 16 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом у женщин и мужчин 65 лет и старше Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

В общей группе населения Республики Узбекистан в 2010–2019 гг. тенденция заболеваемости отсутствовала (Рисунок 17).

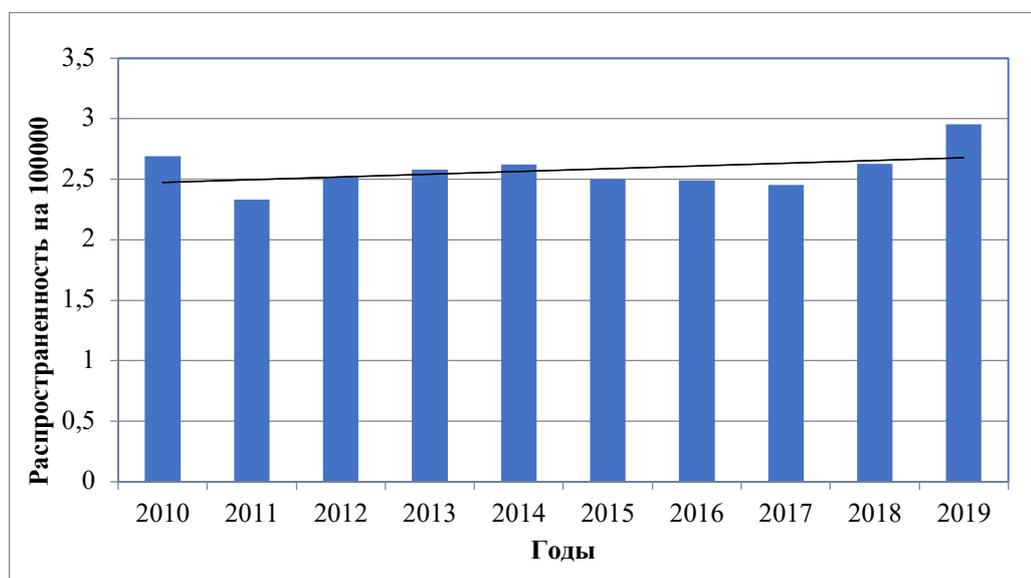


Рисунок 17 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом общего населения Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

Среди всего населения Республики Узбекистан в группах, разделенных по полу, в 2010–2019 гг. тенденция в динамике заболеваемости отсутствовала (Рисунок 18).

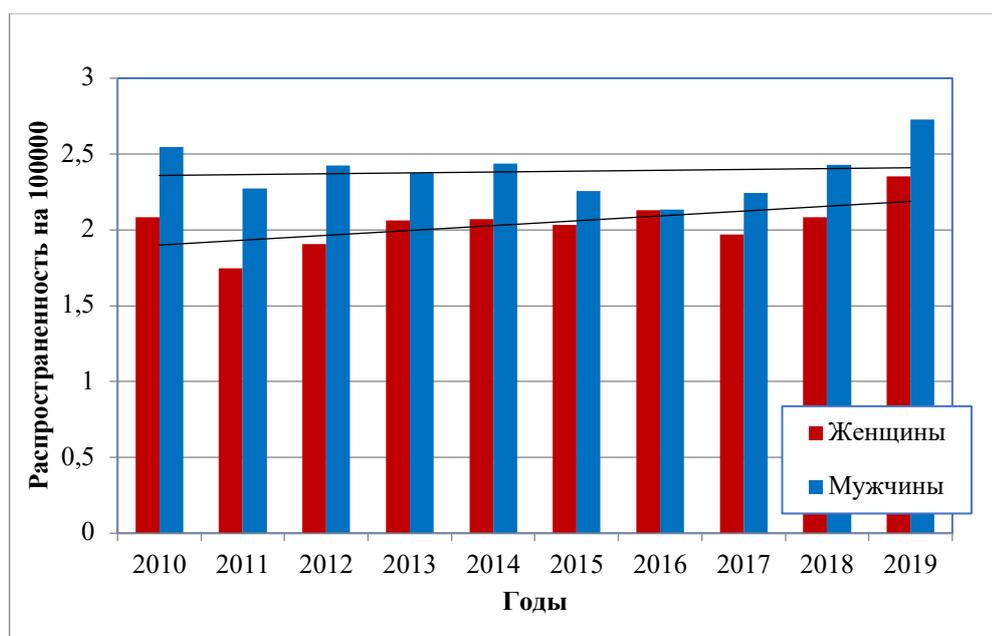


Рисунок 18 – Расчетные показатели заболеваемости псориазом у женщин и мужчин общего населения Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

Таким образом, используя данные регистра псориаза, можно приблизительно оценить уровни заболеваемости псориазом в изучаемый период. Наиболее индикаторной группой при данной методике оценки заболеваемости является группа 18–20 лет, поскольку для нее характерна наиболее высокая доля больных псориазом, впервые обратившихся за медицинской помощью.

### 3.1.2. Распространенность псориаза в Республике Узбекистан с 2010 по 2019 гг.

Распространенность псориаза среди общего населения Республики Узбекистан с 2010 по 2019 гг. увеличилась с 16,6 до 18,3 на 100 000 населения (Рисунок 19).

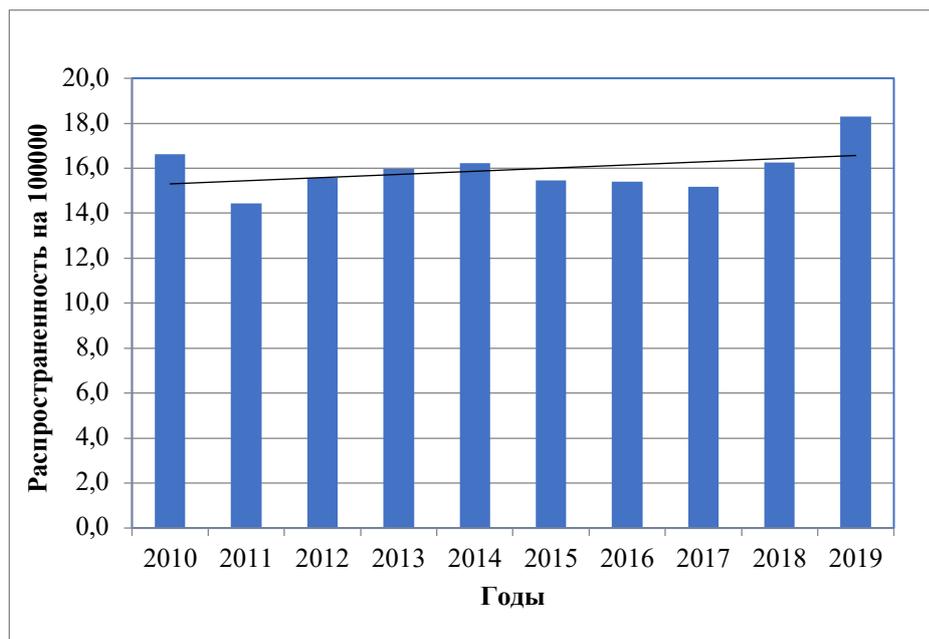


Рисунок 19 – Распространенность псориаза среди совокупного населения Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

При этом при сравнении первого и последнего года тенденции отмечался выраженный рост распространенности (значение критерия  $t = 2,76$ ,  $p < 0,05$ ).

В изучаемый период распространенность псориаза выросла как в группах мужчин, так и женщин. При этом, по данным тенденции (Рисунок 20), распространенность псориаза значительно достоверно выросла только у женщин,

у мужчин достоверная тенденция отсутствовала (у женщин значение критерия  $t = 4,83$ ,  $p < 0,05$ , у мужчин значение критерия  $t = 0,76$ ,  $p = 0,3$ ).

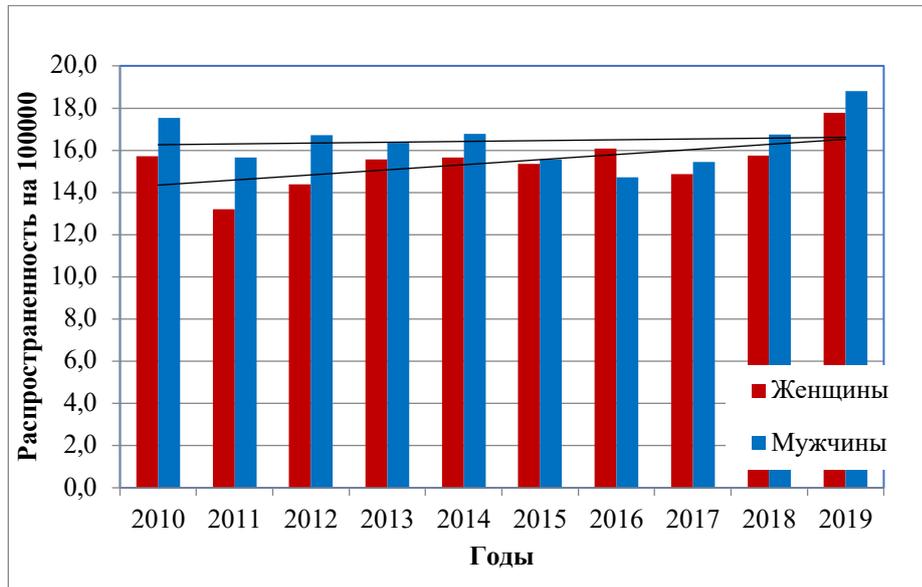


Рисунок 20 – Распространенность псориаза среди женщин и мужчин Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

При изучении возрастных групп мы пользовались группировкой, предложенной официальной системой учета нозологических форм.

В группах детей 0–14 лет наблюдалось отсутствие выраженной тенденции, как в общей группе, так и в группах, разделенных по полу (Рисунок 21, Рисунок 22).

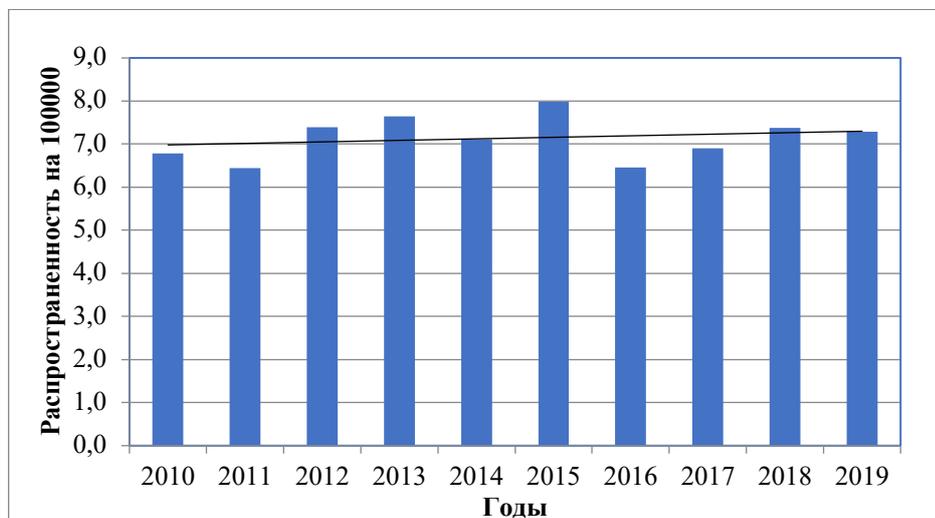


Рисунок 21 – Распространенность псориаза среди детей 0–14 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

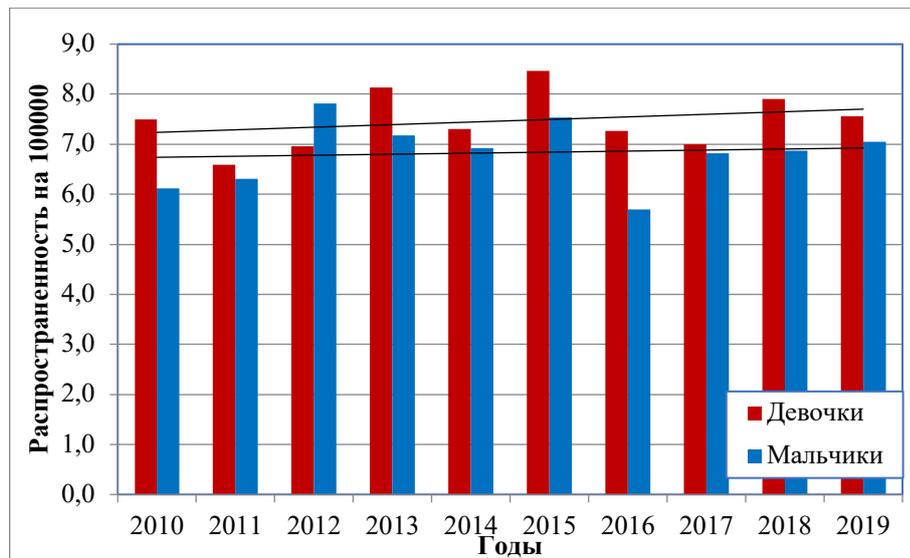


Рисунок 22 – Распространенность псориаза среди девочек и мальчиков 0–14 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

В общей группе детей 0–14 лет средний уровень распространенности в изучаемый период составил 7,1. Тенденция динамики распространенности псориаза среди детей 0–14 лет отсутствовала (критерий  $t=0,8$ ,  $p=0,29$ ). Уровни распространенности у детей 0–14 лет женского и мужского пола в среднем составили 6,8 и 7,4 соответственно. Тенденция также отсутствовала в группах, разделенных по полу, как среди девочек (критерий  $t=0,79$ ,  $p=0,29$ ), так и среди мальчиков (критерий  $t=0,34$ ,  $p=0,38$ ).

В то же время в возрастной группе 15–29 лет наблюдалась выраженная тенденция к росту, как в общей группе, так и в группах женщин и мужчин (Рисунок 23, Рисунок 24). Среди других возрастных групп наиболее выраженный рост отмечался именно в группе 15–29 лет:  $28,83 \pm 1,15$  до  $36,73 \pm 1,30$  (критерий  $t=9,13$ ,  $p=0,01$ ). Распространенность псориаза (на 100000 населения) в этой возрастной группе по данным тенденции достоверно увеличилась как среди женщин с  $27,35 \pm 1,59$  до  $37,25 \pm 1,87$  ( $p < 0,05$ ), так и среди мужчин с  $30,28 \pm 0,83$  до  $36,22 \pm 0,90$  ( $p < 0,05$ ), (критерий  $t=8,08$ ,  $p < 0,05$  для группы женщин и критерий  $t=4,86$ ,  $p < 0,05$  для группы мужчин). Кроме того, в этой возрастной группе отмечались самые высокие уровни распространенности. Это можно объяснить тем, что больные данной группы активно обращаются за медицинской помощью и, кроме того, в этом возрасте реализуется активность многих факторов риска.

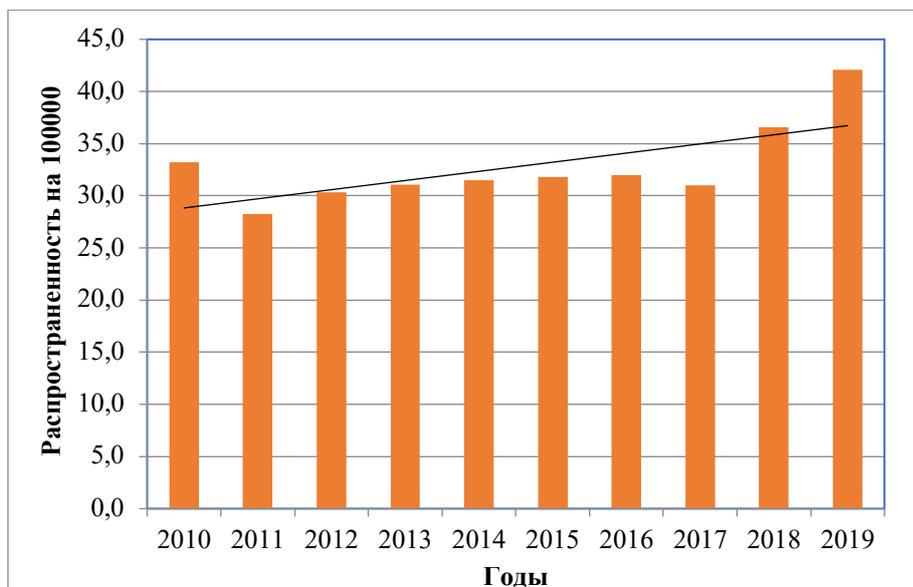


Рисунок 23 – Распространенность псориаза среди жителей 15–29 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

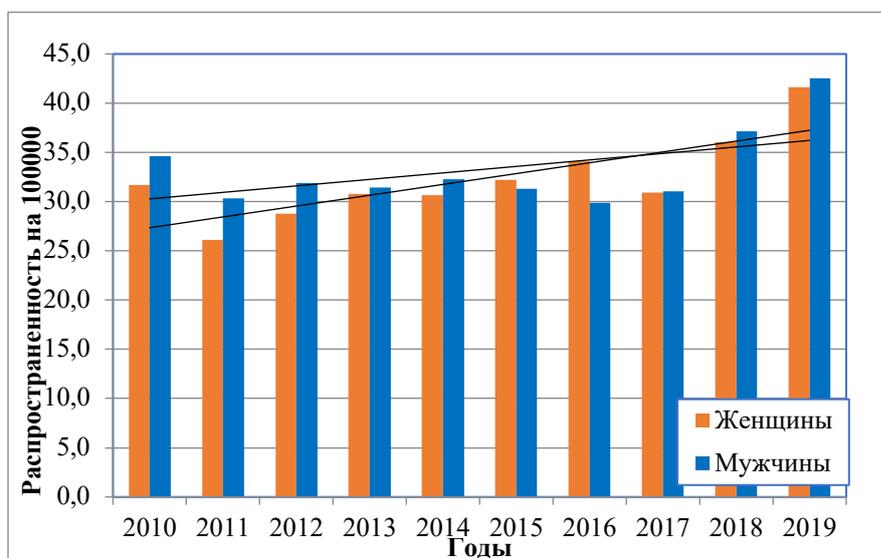


Рисунок 24 – Распространенность псориаза среди женщин 15–29 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

В группе 30–39 лет среди совокупного населения при оценке динамики распространенности псориаза отмечалась слабовыраженная тенденция к снижению критериев  $t=2,29$ ,  $p=0,03$ , при этом у женщин тенденция отсутствовала (критерий  $t=0,26$ ,  $p=0,39$ ), а у мужчин наблюдалась слабовыраженная тенденция к снижению (критерий  $t=2,12$ ,  $p=0,04$ ) (Рисунок 25, Рисунок 26).

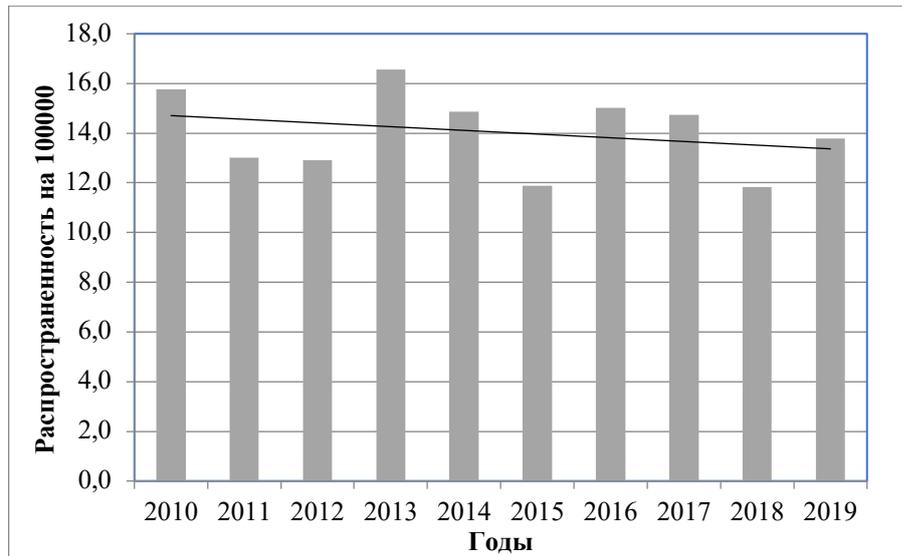


Рисунок 25 – Распространенность псориаза среди жителей 30–39 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

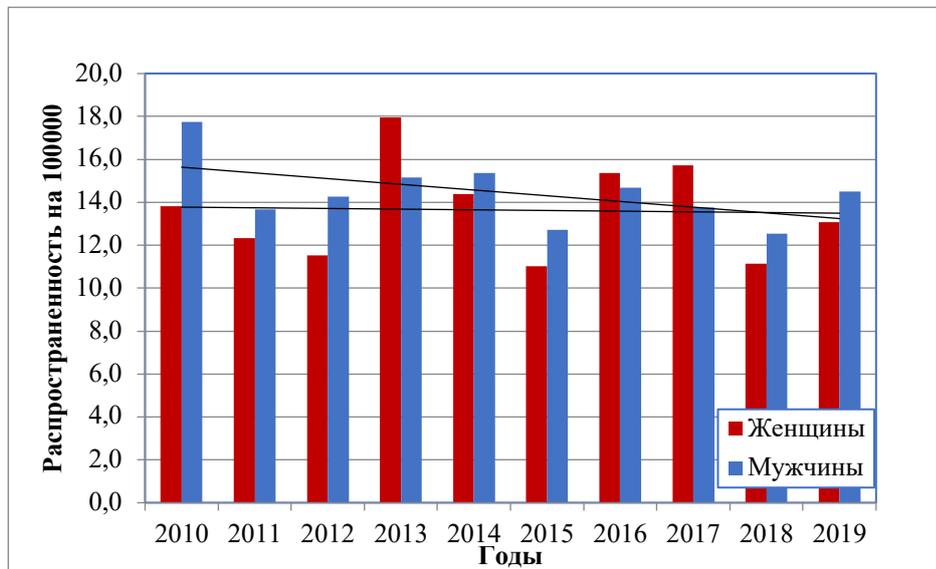


Рисунок 26 – Распространенность псориаза среди женщин и мужчин 30–39 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

В возрастной категории 40–49 лет наблюдалась достоверная тенденция к росту в общей группе, а также в группе женщин (Рисунок 27, Рисунок 28). По данным тенденции в этой группе распространенность псориаза (на 100 000 населения) достоверно увеличилась с  $11,0 \pm 1,68$  до  $13,8 \pm 1,74$  в общей группе, среди женщин распространенность псориаза с  $9,3 \pm 2,14$  до  $12,8 \pm 2,36$  ( $p < 0,05$ ), однако в группе мужчин 40–49 лет достоверного увеличения распространенности псориаза не произошло  $12,9 \pm 1,30$  до  $14,8 \pm 1,28$  ( $p = 0,2$ ).

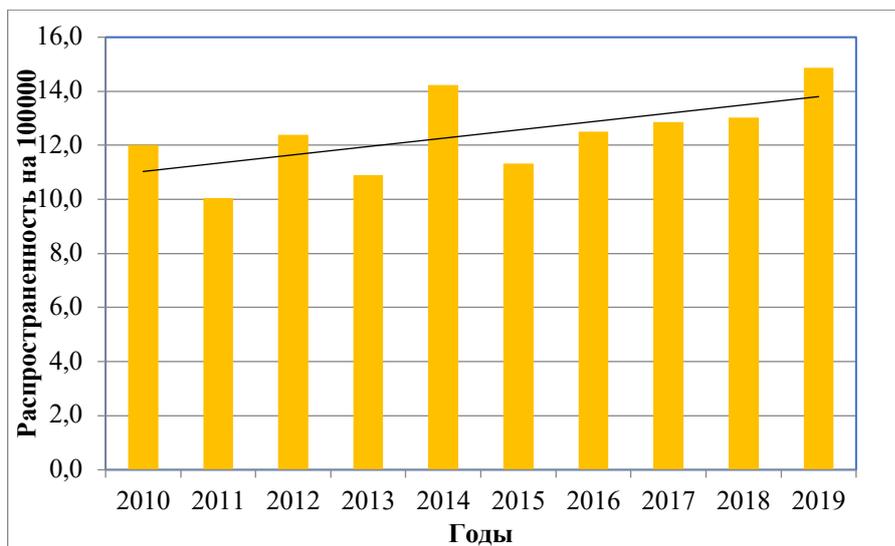


Рисунок 27 – Распространенность псориаза среди жителей 40–49 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

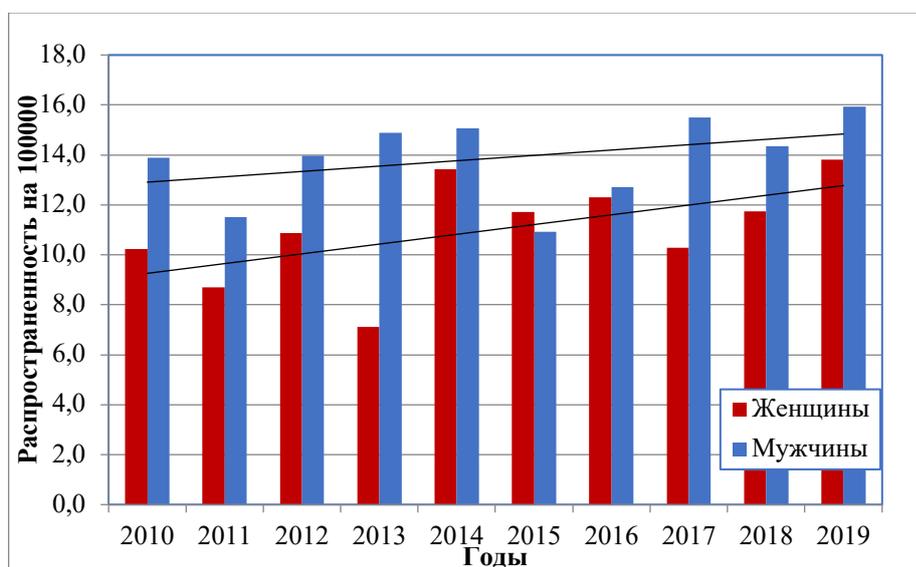


Рисунок 28 – Распространенность псориаза среди женщин и мужчин 40–49 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

Среди категории жителей Республики Узбекистан 50–64 лет (Рисунок 29, Рисунок 30) достоверная тенденция отсутствовала как в общей группе (критерий  $t=0,46$ ,  $p=0,36$ ), так и по-отдельности среди женщин (критерий  $t=0,63$ ,  $p=0,33$ ) и мужчин (критерий  $t=1,16$ ,  $p=0,2$ ). В этой возрастной категории показатели распространенности псориаза среди мужчин были выше по сравнению с показателями женщин (Рисунок 30).

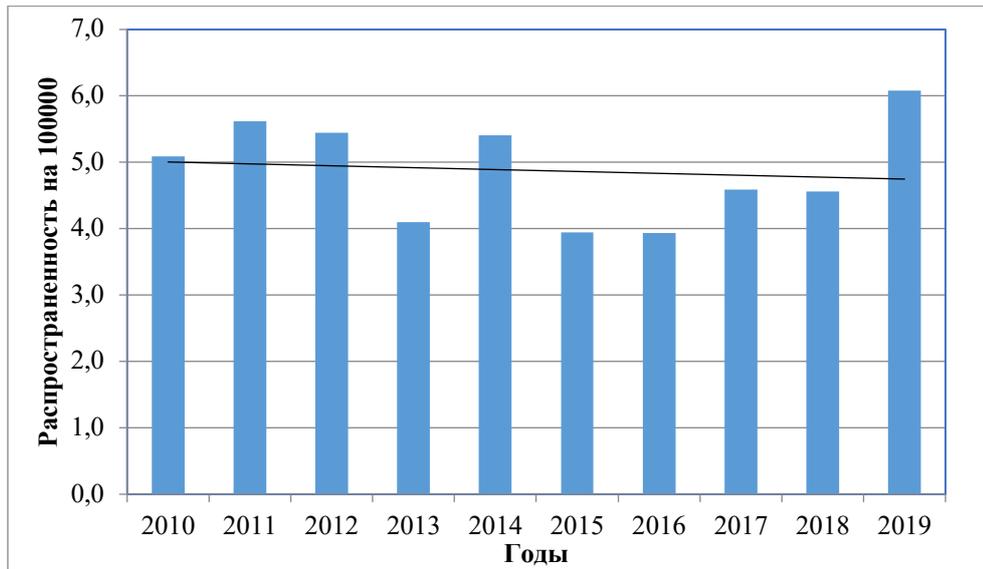


Рисунок 29 – Распространенность псориаза среди жителей 50–64 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

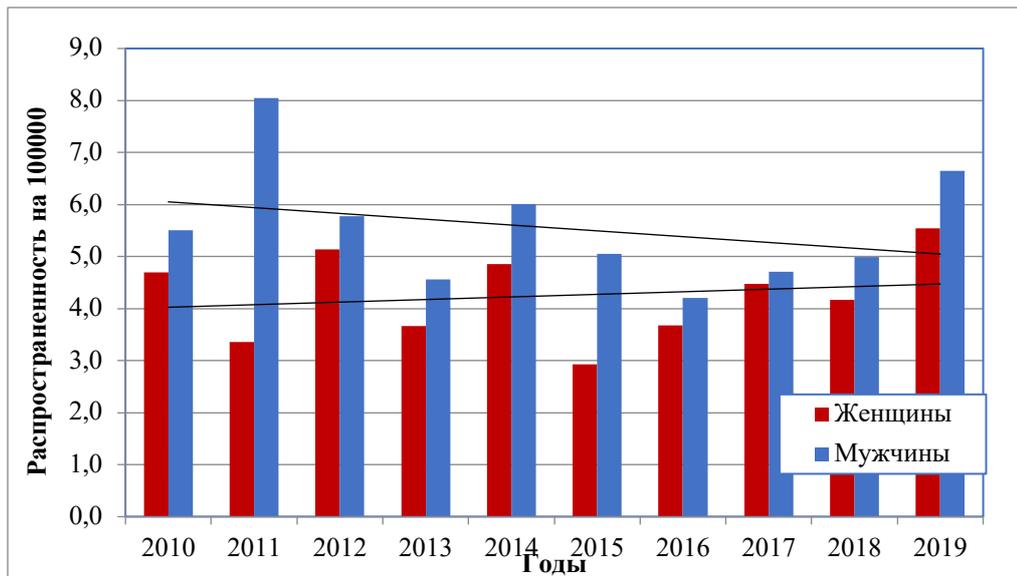


Рисунок 30 – Распространенность псориаза среди женщин и мужчин 50–64 лет Республики Узбекистан в 2010–2019 гг.

Среди других групп достоверный выраженный рост по данным тенденции отмечался в общей группе 65 и старше (критерий  $t=4,42$ ,  $p<0,01$ ). Рост отмечался как среди женщин, так и мужчин, (критерий  $t=3,67$ ,  $p<0,01$  и критерий  $t=2,6$ ,  $p<0,05$  соответственно). Уровни распространенности псориаза у мужчин превышали уровни женщин. В обеих группах, наиболее высокие уровни распространенности отмечались в изучаемый период в 2019 году (Рисунок 31, Рисунок 32).

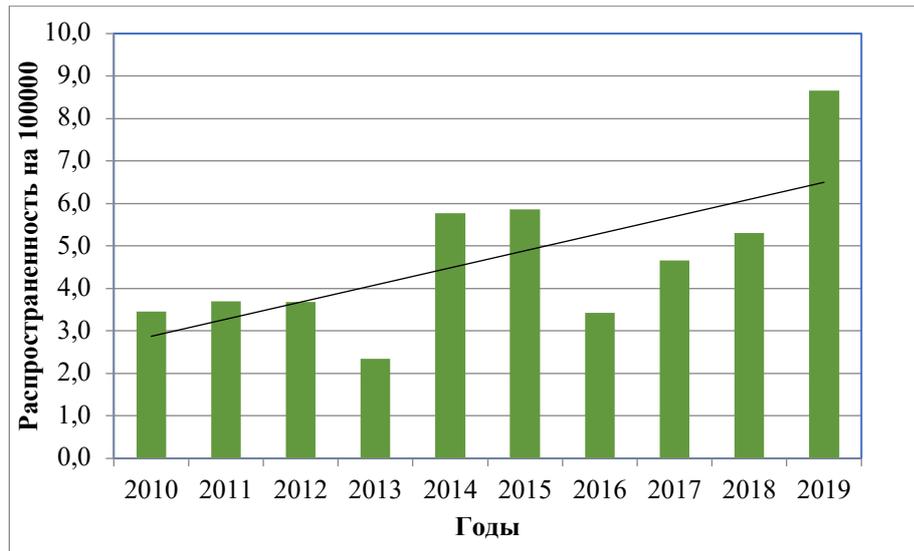


Рисунок 31 – Распространенность псориаза среди жителей 65 и более лет в Республике Узбекистан в 2010–2019 гг.

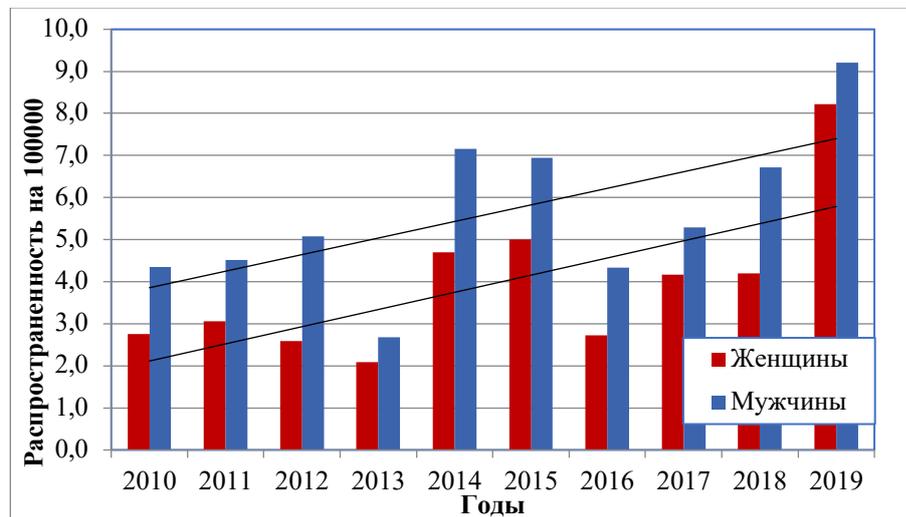


Рисунок 32 – Распространенность псориаза среди женщин и мужчин 65 и более лет в Республике Узбекистан в 2010–2019 гг.

На основании проведенного анализа можно сделать следующие выводы:

- Распространенность псориаза среди общего населения Республики Узбекистан с 2010 по 2019 гг. в изучаемый период достоверно увеличилась, особенно в возрастной группе 15–29 лет. Несколько чаще псориазом страдают мужчины, однако среди женщин присутствуют выраженные тенденции к росту с темпами прироста выше, чем у мужчин, особенно в молодых возрастных группах.
- Для псориаза характерно ранее начало заболевания, наиболее высокие уровни заболевания регистрируются в группе 15–29 лет.

- Существует явная потребность в улучшении качества и увеличении количества данных, касающихся эпидемиологии псориаза в Республике Узбекистан. Диагностические критерии и отчеты о распространенности и заболеваемости должны быть стандартизированы.

### 3.1.3. Прогнозирование распространенности псориаза в Республике Узбекистан на 2025 год

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди совокупного населения Республики Узбекистан на 2025 год (Рисунок 33). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = 0,1404 * X + 15,163,$$

где  $Y$  – прогнозируемый показатель, а  $X$  – порядковый номер года прогноза. Прогнозируемый показатель составил  $16,57 \pm 0,63$ . Это означает, что если выявленная нами ситуация отсутствия достоверной тенденции среди общего населения сохранится, то можно ожидать, что показатель распространенности псориаза 2025 года в Республике Узбекистан не будет достоверно отличаться от показателя 2010 года (критерий  $t=1,36$ ,  $p=0,16$ ).

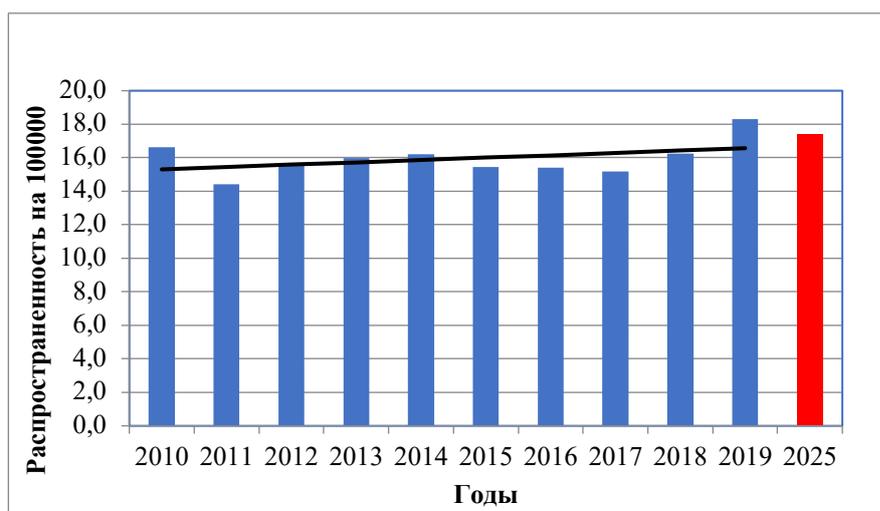


Рисунок 33 – Прогноз распространенности псориаза среди совокупного населения Республики Узбекистан на 2025 г. по данным тенденции 2010–2019 гг.

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди детей 0–14 лет, проживающих в Республике Узбекистан на 2025 год (Рисунок 34). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = 0,0353 * X + 6,9457.$$

Прогнозируемый показатель составил  $7,51 \pm 0,56$ . Это означает, что если выявленная нами ситуации отсутствия достоверной тенденции детей 0–14 лет населения сохранится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в Республике Узбекистан не будет достоверно отличаться от показателя 2010 года (критерий  $t=1,32$ ,  $p=0,17$ ).

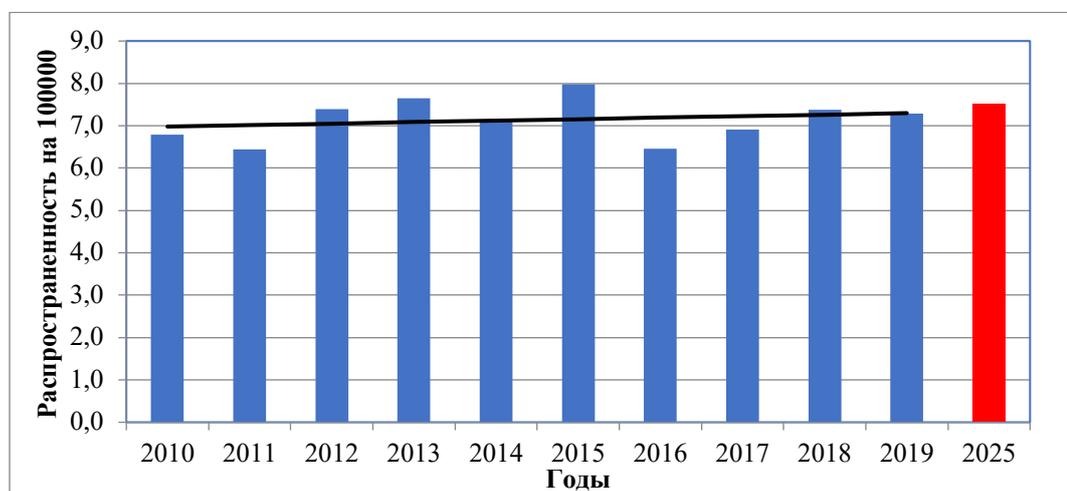


Рисунок 34 – Прогноз распространенности псориаза среди детей 0–14 лет Республики Узбекистан на 2025 г. по данным тенденции 2010–2019 гг.

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди жителей 15–29 лет, проживающих в Республике Узбекистан на 2025 год (Рисунок 35). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = 0,8771 * X + 27,955.$$

Прогнозируемый показатель составил  $41,99 \pm 1,39$ . Это означает, что если выявленная нами достоверная тенденция к росту среди жителей 15–29 лет Республики Узбекистан продолжится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в Республике Узбекистан будет достоверно отличаться от показателя 2010 года, составлявшего  $28,83 \pm 1,15$  (критерий  $t=14,63$ ,  $p>0,05$ ).

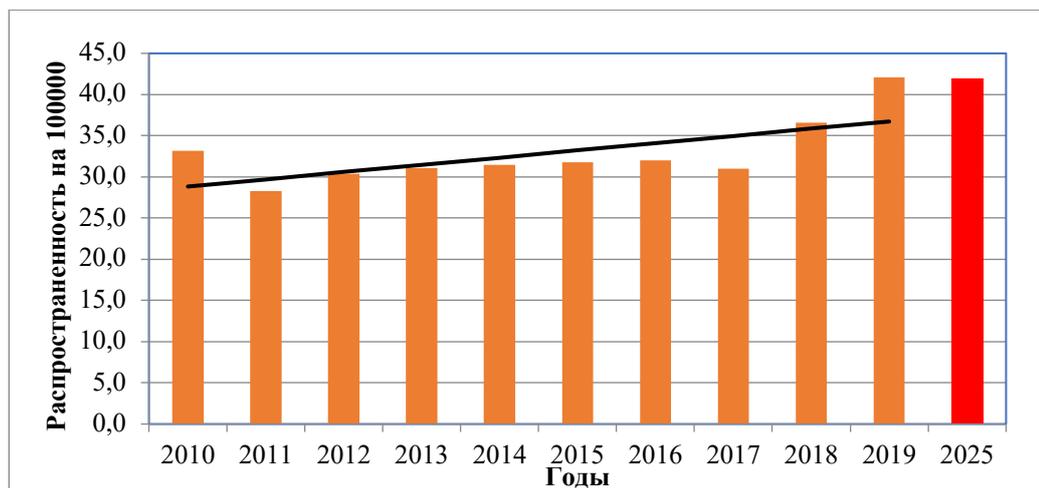


Рисунок 35 – Прогноз распространенности псориаза среди жителей 15–29 лет Республики Узбекистан на 2025 г. по данным тенденции 2010–2019 гг.

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди жителей 30–39 лет, проживающих в Республике Узбекистан на 2025 год (Рисунок 36). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = -0,1488 * X + 14,856.$$

Прогнозируемый показатель составил  $12,48 \pm 0,96$ . Это означает, что если выявленная нами ситуация отсутствия достоверной тенденции среди жителей 30–39 лет Республики Узбекистан продолжится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в Республике Узбекистан не будет достоверно отличаться от показателя 2010 года, составлявшего  $14,71 \pm 1,22$  (критерий  $t=2,88$ ,  $p=0,01$ ).

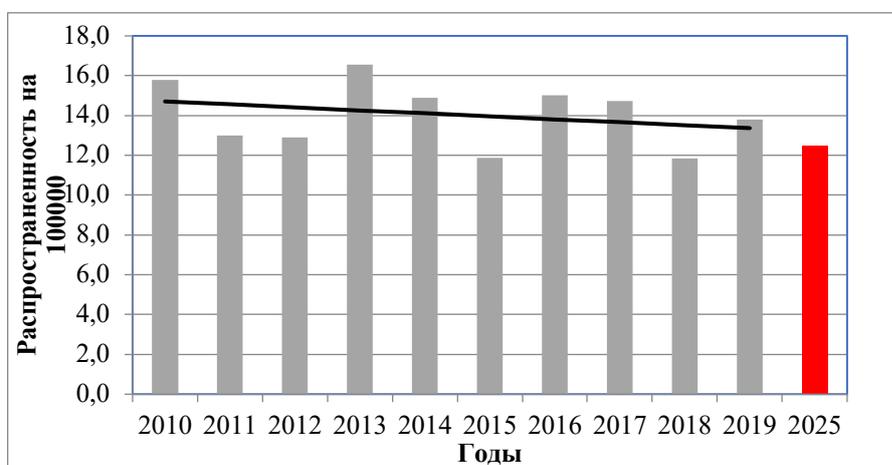


Рисунок 36 – Прогноз распространенности псориаза среди жителей 30–39 лет Республики Узбекистан на 2025 г. по данным тенденции 2010–2019 гг.

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди жителей 40–49 лет, проживающих в Республике Узбекистан на 2025 год (Рисунок 37). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = 0,3077 * X + 10,725.$$

Прогнозируемый показатель составил  $15,65 \pm 1,85$ . Это означает, что если выявленная нами ситуация достоверная тенденция к снижению распространенности псориаза среди жителей 40–49 лет Республики Узбекистан сохранится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в Республике Узбекистан будет достоверно отличаться от показателя тенденции 2010 года, составлявшего  $11,03 \pm 1,68$  (критерий  $t=3,69$ ,  $p<0,05$ ).

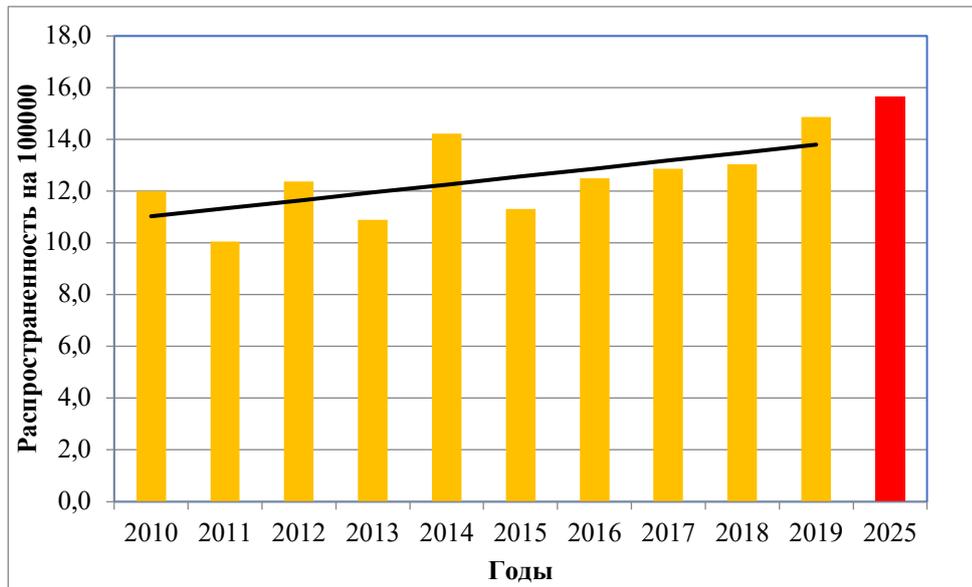


Рисунок 37 – Прогноз распространенности псориаза среди жителей 40–49 лет Республики Узбекистан на 2025 г. по данным тенденции 2010–2019 гг.

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди жителей 50–64 лет, проживающих в Республике Узбекистан на 2025 год (Рисунок 38). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = -0,0286 * X + 5,033.$$

Прогнозируемый показатель составил  $4,58 \pm 0,66$ . Это означает, что если выявленная нами ситуация отсутствия достоверной тенденции распространенности псориаза среди жителей 50–64 лет Республики Узбекистан сохранится, то

прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в Республике Узбекистан не будет достоверно отличаться от показателя тенденции 2010 года, составлявшего  $5 \pm 0,88$  (критерий  $t=0,78$ ,  $p=0,3$ ).

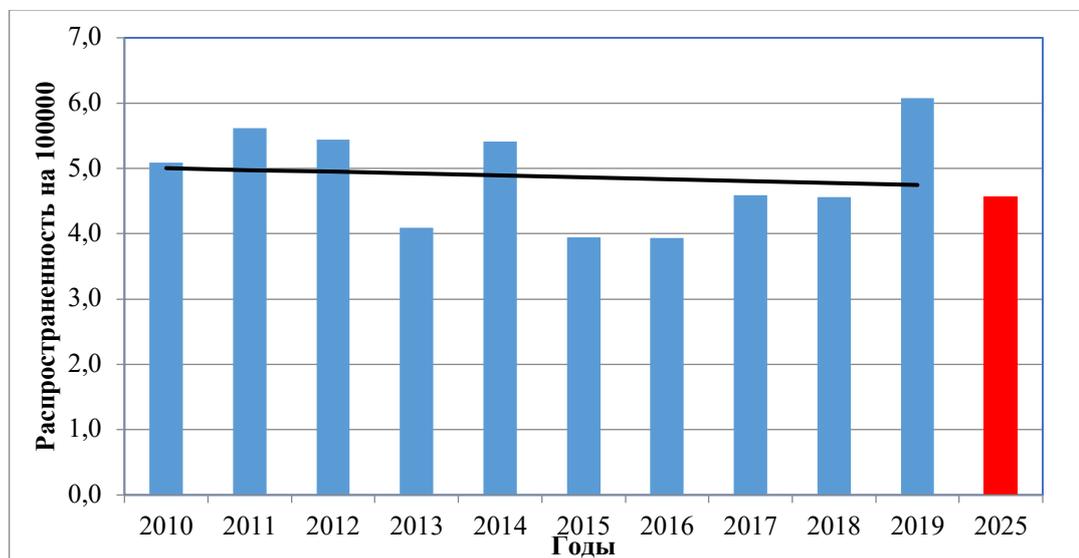


Рисунок 38 – Прогноз распространенности псориаза среди жителей 50–64 лет Республики Узбекистан на 2025 г. по данным тенденции 2010–2019 гг.

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди жителей 65 лет и старше, проживающих в Республике Узбекистан на 2025 год (Рисунок 39). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = 0,4029 * X + 2,4713.$$

Прогнозируемый показатель составил  $8,92 \pm 1,53$ . Это означает, что если выявленная нами достоверная тенденция к росту распространенности псориаза среди жителей 65 лет и старше в Республике Узбекистан сохранится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года будет достоверно и значительно (в 3 раза) отличаться от показателя тенденции 2010 года, составлявшего  $2,87 \pm 1$  (критерий  $t=6,62$ ,  $p<0,05$ ).

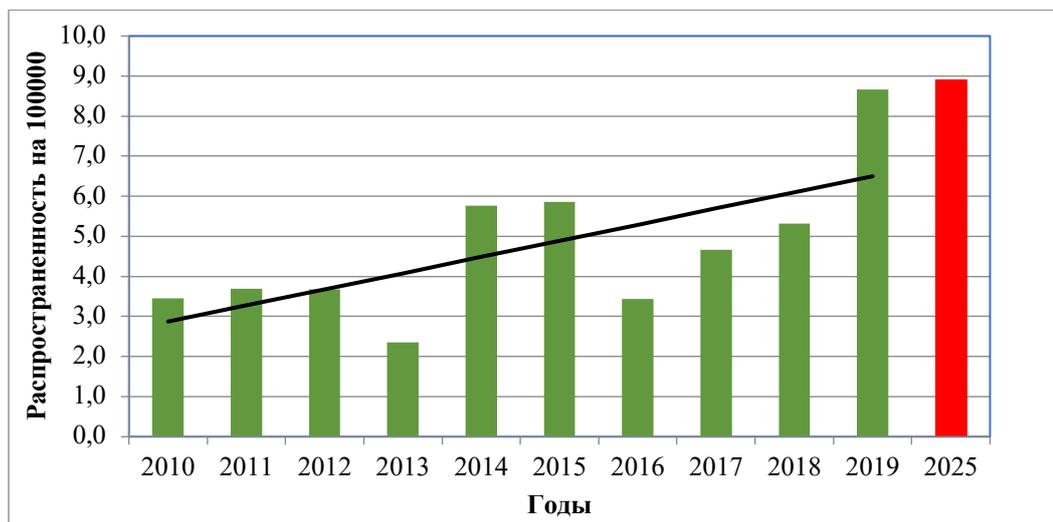


Рисунок 39 – Прогноз распространенности псориаза среди жителей 65 лет и старше Республики Узбекистан на 2025 г. по данным тенденции 2010–2019 гг.

Проведенный анализ прогноза распространенности псориаза среди жителей Республики Узбекистан на 2025 год позволил сделать следующие выводы.

- Прогноз распространенности псориаза среди общего населения Республики Узбекистан с 2010 по 2019 гг. в общей группе показывает на отсутствие тенденции.
- При прогнозировании распространенности псориаза в Республике Узбекистан на 2025 год в возрастных группах в изучаемый период отмечались достоверные разнонаправленные тенденции динамики распространенности.
- По данным прогноза на 2025 год распространенность псориаза в Республике Узбекистан достоверно будет расти в возрастных группах 15–29 лет, 40–49 лет и возрастной группе 65 лет и старше. В группе 30–39 лет распространенность псориаза в Республике Узбекистан достоверно снижалась. В группах 0–14 лет и 50–64 года распространенность псориаза в Республике Узбекистан по данным прогноза достоверно меняться не будет.

### 3.1.4. Распространенность псориаза в г. Ташкент за период с 2010 по 2019 гг.

Распространенность псориаза среди общего населения Ташкента с 2010 по 2019 гг. увеличилась с  $28,9 \pm 2,6$  до  $32,6 \pm 1,3$  на 100 000 населения (Рисунок 40). Однако по данным тенденции достоверно заболеваемость не изменилась (критерий  $t=0,81$ ,  $p=0,29$ ).

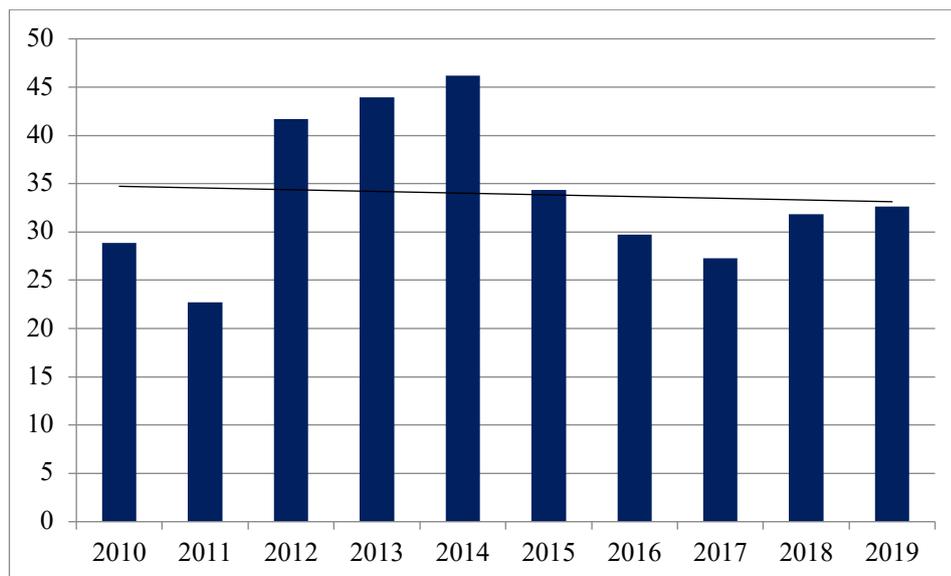


Рисунок 40 – Распространенность псориаза среди совокупного населения города Ташкент в 2010–2019 гг.

В изучаемый период распространенность псориаза выросла как в группах мужчин, так и женщин. При этом, по данным тенденции распространенность псориаза значительно не изменилась как у женщин, так и у мужчин (критерий  $t=0,41$ ,  $p=0,37,1\%$  и  $t=0,81$ ,  $p=0,29$  соответственно) (Рисунок 41).

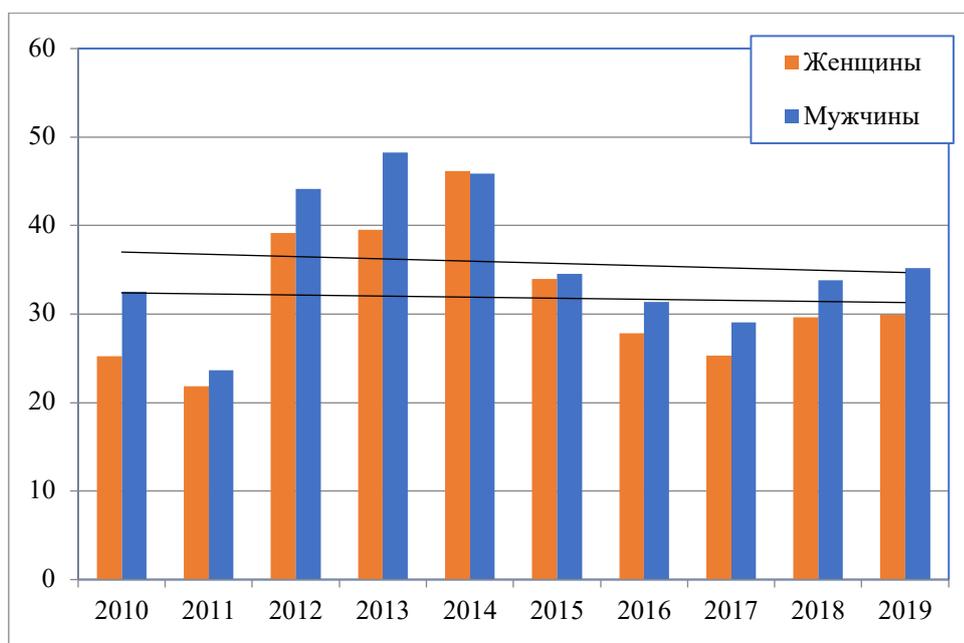


Рисунок 41 – Распространенность псориаза среди женщин и мужчин города Ташкент в 2010–2019 гг.

При изучении возрастных групп мы пользовались группировкой, предложенной официальной системой учета нозологических форм.

В группах 0–14 лет наблюдалось отсутствие выраженной тенденции как в общей группе, так и в группах, разделенных по полу (Рисунок 42, Рисунок 43).

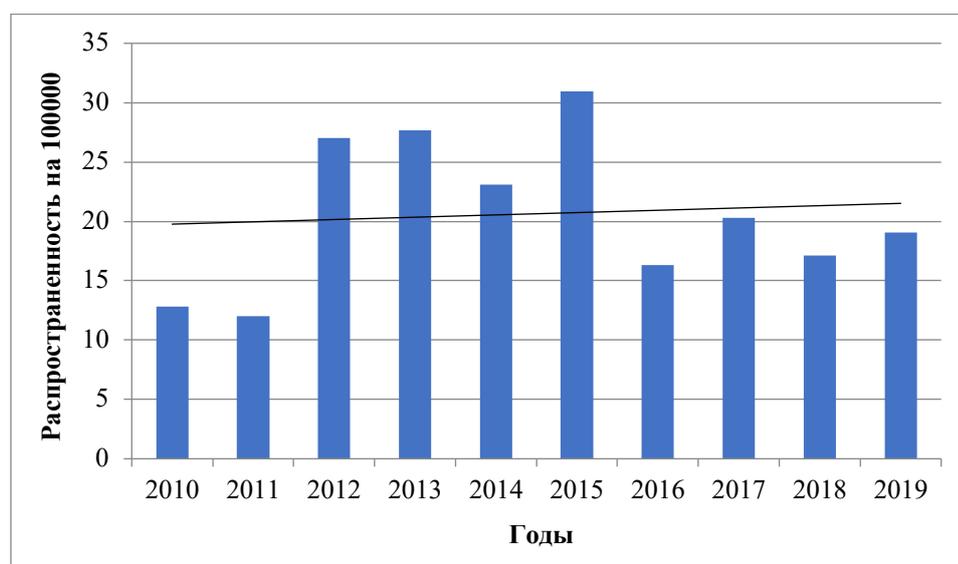


Рисунок 42 – Распространенность псориаза среди детей 0–14 лет города Ташкент в 2010–2019 гг.

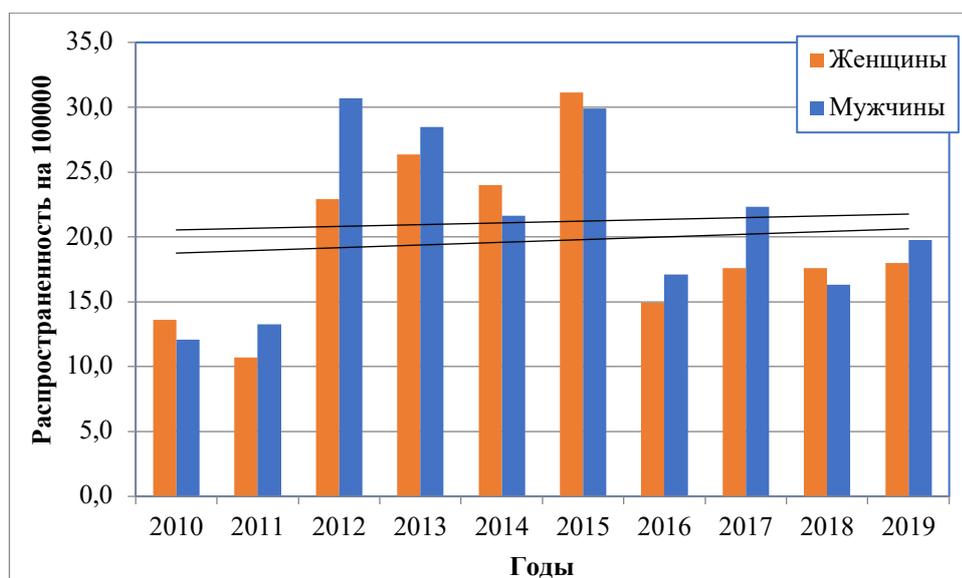


Рисунок 43 – Распространенность псориаза среди девочек и мальчиков 0–14 лет города Ташкент в 2010–2019 гг.

В общей группе детей средний уровень заболеваемости в изучаемый период составил 7,1. Уровни заболеваемости у детей 0–14 лет женского и мужского пола в среднем составили 6,8 и 7,4 соответственно.

В возрастной группе 15–29 лет наблюдалась тенденция к росту как в общей группе, так и в группах женщин и мужчин (Рисунок 44, Рисунок 45). Среди других возрастных групп наиболее выраженный рост отмечался именно в этой группе (с  $50,6 \pm 6,2$  до  $61,1 \pm 6,9$ ,  $p < 0,05$ ). По данным тенденции в этой возрастной группе распространенность псориаза (на 100 000 населения) достоверно увеличилась как среди женщин с  $46,8 \pm 8,4$  до  $59,4 \pm 9,7$  ( $p < 0,05$ ), так и среди мужчин с  $29,96$  до  $54,3 \pm 9,0$  до  $62,9 \pm 9,8$  ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в этой возрастной группе отмечались самые высокие уровни распространенности. Это можно объяснить тем, что больные данной группы активно обращаются за медицинской помощью, и в этом возрасте реализуется активность многих факторов риска.

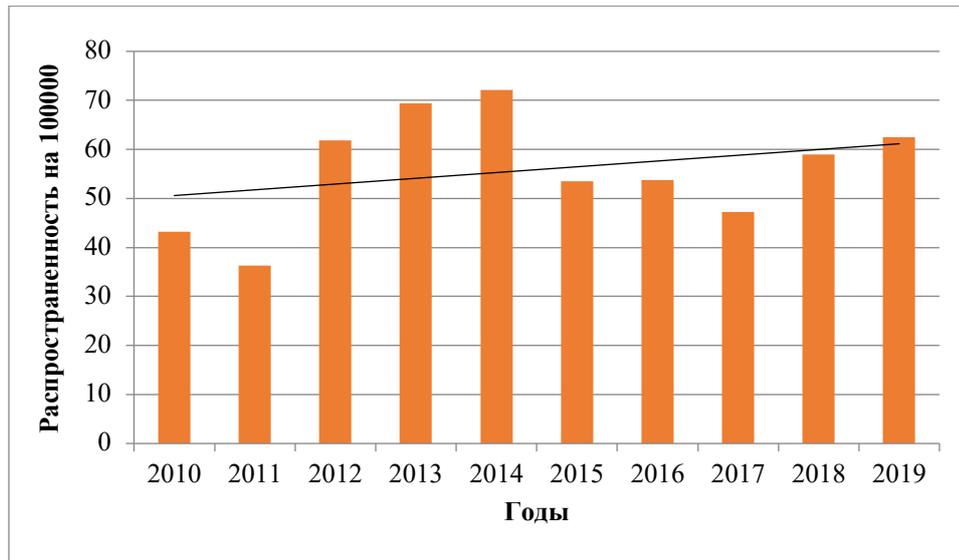


Рисунок 44 – Распространенность псориаза среди жителей 15–29 лет города Ташкент в 2010–2019 гг.

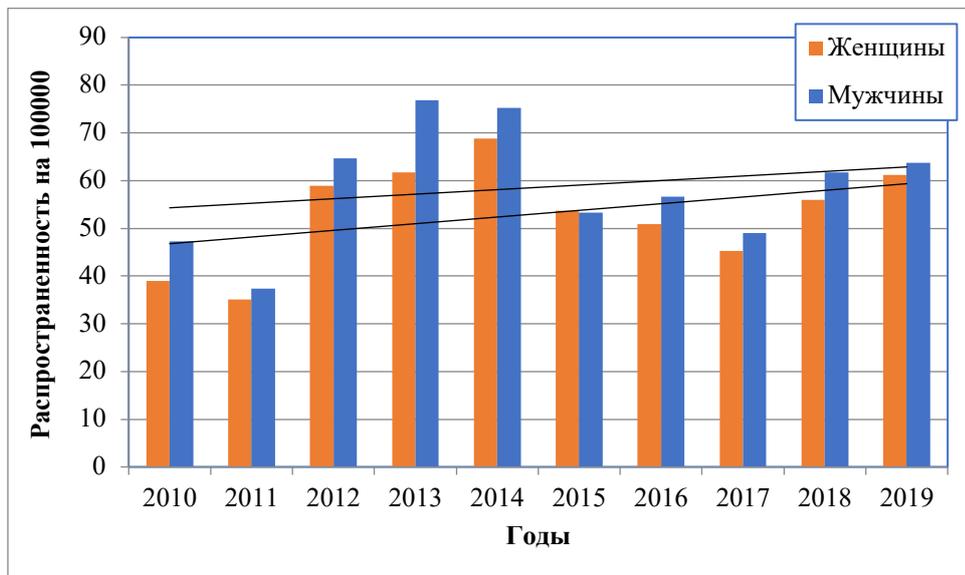


Рисунок 45 – Распространенность псориаза среди женщин 15–29 лет города Ташкент в 2010–2019 гг.

В группе 30–39 лет среди совокупного населения тенденция отсутствовала, при этом у женщин также тенденция отсутствовала, а у мужчин наблюдалась тенденция слабовыраженная к снижению (Рисунок 46, Рисунок 47).

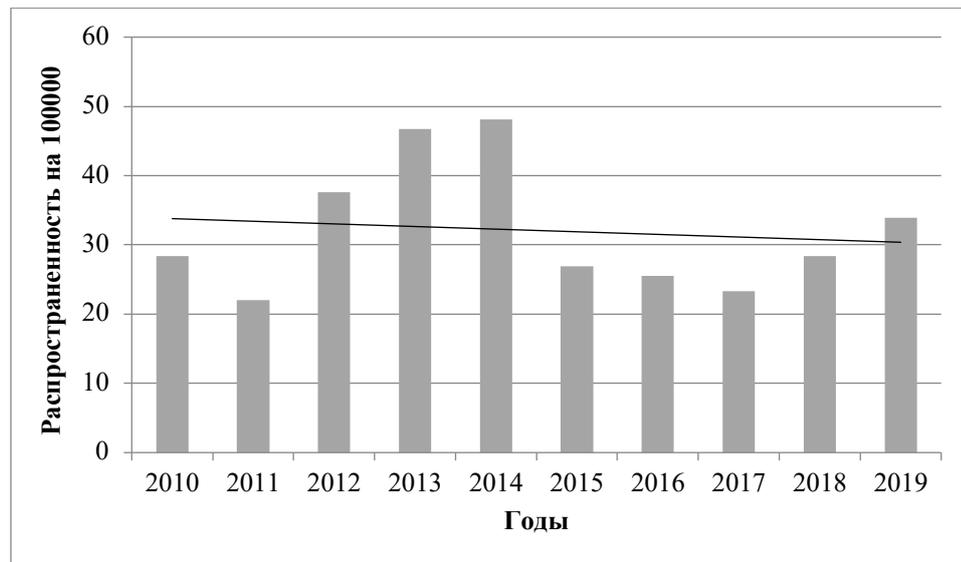


Рисунок 46 – Распространенность псориаза среди жителей 30–39 лет города Ташкент в 2010–2019 гг.

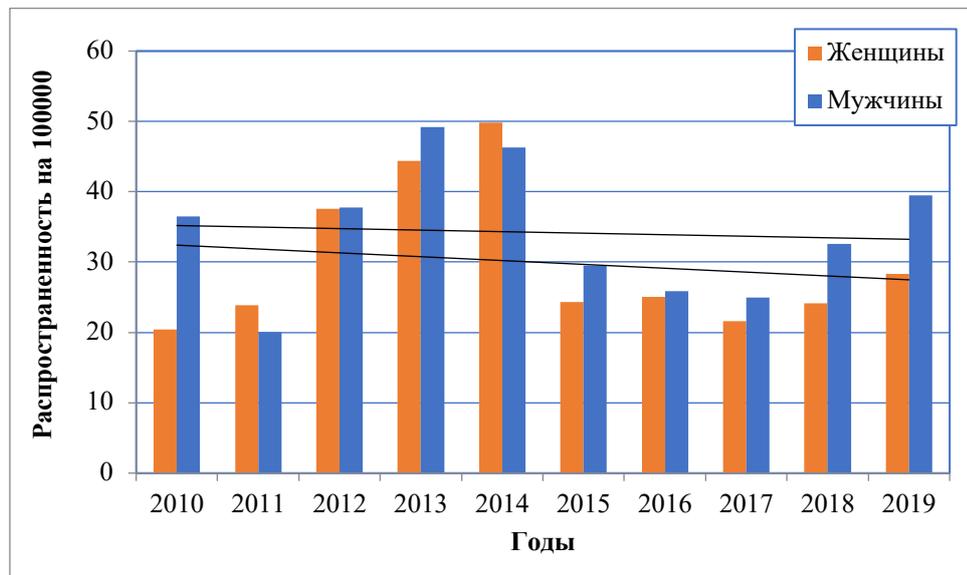


Рисунок 47 – Распространенность псориаза среди женщин и мужчин 30–39 лет города Ташкент в 2010–2019 гг.

В общей группе 40–49 лет в Ташкенте наблюдалось в 2010–2019 гг. снижение распространенности с  $43,4 \pm 9,3$  до  $34,0 \pm 7,7$ , однако оно не было достоверным. Также наблюдалось недостоверного изменение распространенности как среди мужчин, так и женщин (Рисунок 48, Рисунок 49). По данным тенденции в этой группе распространенность псориаза (на 100 000 населения) в 2010–2019 гг. у женщин составила  $42,9 \pm 12,9$  и  $31,6 \pm 10,4$  ( $p > 0,05$ ) соответственно, а у мужчин –  $43,9 \pm 13,5$  и  $36,4 \pm 11,4$  ( $p > 0,05$ ) соответственно.

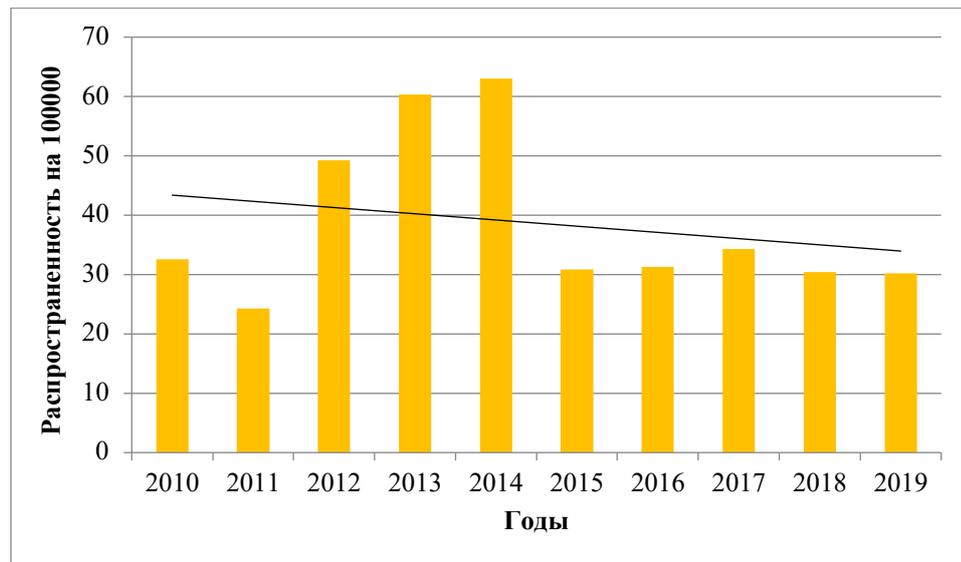


Рисунок 48 – Распространенность псориаза среди жителей 40–49 лет города Ташкент в 2010–2019 гг.

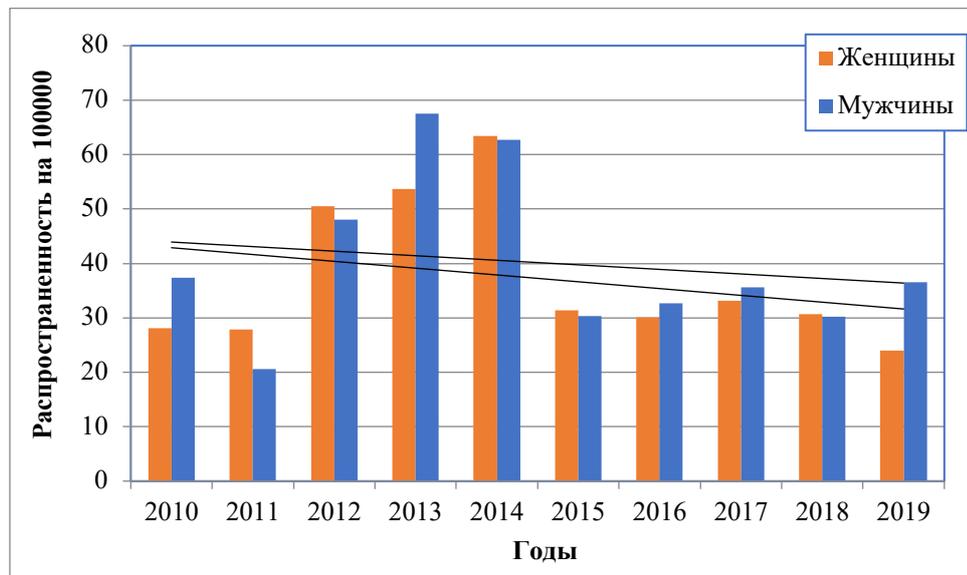


Рисунок 49 – Распространенность псориаза среди женщин и мужчин 40–49 лет города Ташкент в 2010–2019 гг.

В группе 50–64 лет в Ташкенте наблюдалась тенденция к снижению, как в общей группе, так и по-отдельности среди мужчин и женщин (Рисунок 50, Рисунок 51). По данным тенденции в общей группе распространенность псориаза (на 100000 населения) достоверно снизилась с  $23,1 \pm 7,6$  до  $10,1 \pm 4,0$  ( $p < 0,05$ ), среди мужчин с  $27,2 \pm 11,9$  до  $9,9 \pm 5,8$  ( $p < 0,05$ ), однако среди женщин достоверная тенденция отсутствовала – показатели 2010 и 2019 гг. составили  $19,3 \pm 9,6$  и  $10,3 \pm 5,6$  (критерий  $t=1,5$ ,  $p=0,13$ ). Таким образом, в этой возрастной группе отмечались достоверно

более высокие темпы снижения показателя распространенности среди мужчин по сравнению с женщинами.

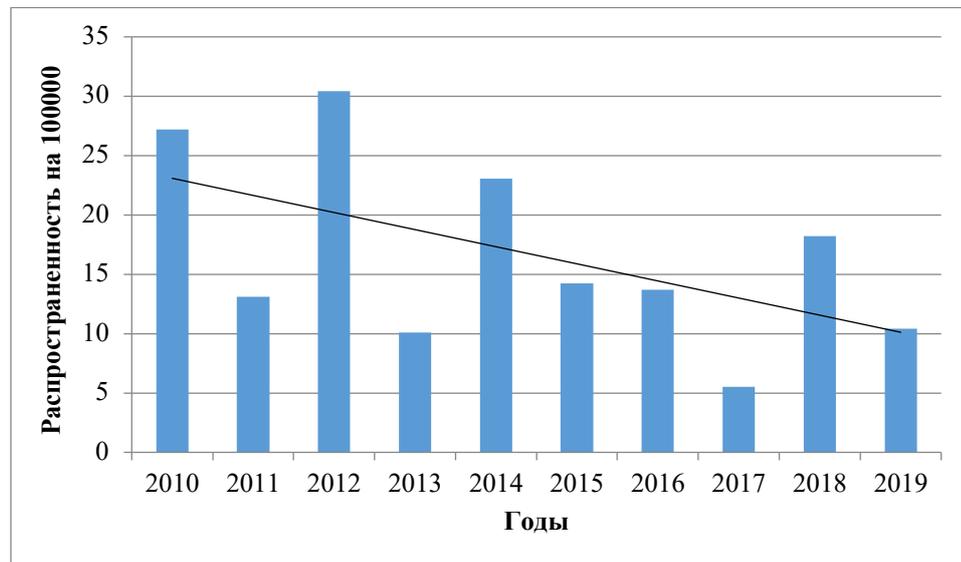


Рисунок 50 – Распространенность псориаза среди жителей 50–64 лет города Ташкент в 2010–2019 гг.

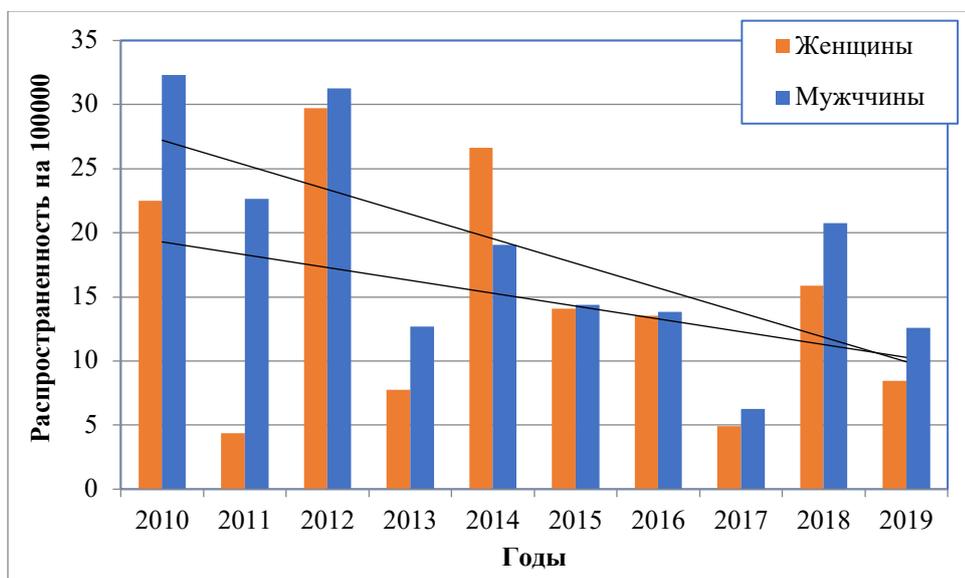


Рисунок 51 – Распространенность псориаза среди женщин и мужчин 50–64 лет города Ташкент в 2010–2019 гг.

Среди жителей г. Ташкент 65 лет и старше наблюдалось достоверное снижение показателя распространенности псориаза с  $22,8 \pm 11,0$  до  $8,0 \pm 5,9$  на 100000 тысяч населения (критерий  $t=2,18$ ,  $p=0,04$ ). Среди лиц 65 и старше в группах, разделенных по полу, достоверное снижение тенденции

распространенности псориаза отсутствовало. Наиболее высокие уровни отмечались группе мужчин в 2010 году ( $43,5 \pm 23,3$ ) (Рисунок 52, Рисунок 53).

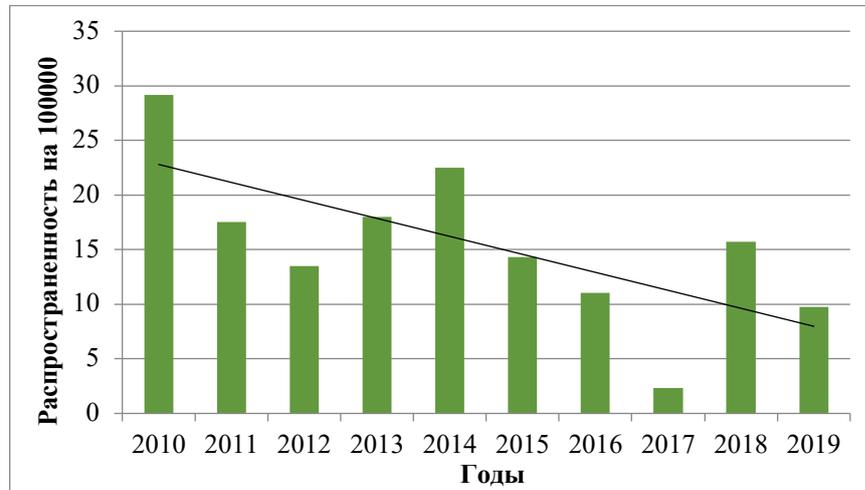


Рисунок 52 – Распространенность псориаза среди жителей 65 и более лет города Ташкент в 2010–2019 гг.

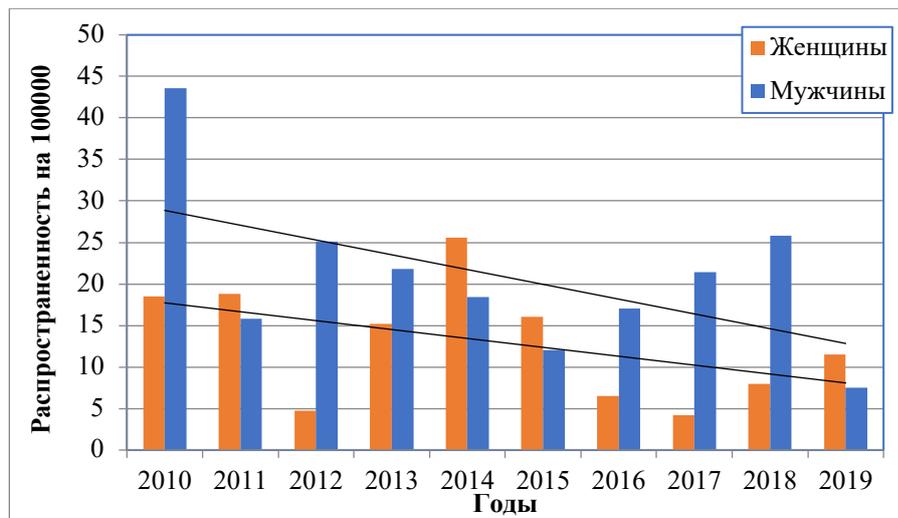


Рисунок 53 – Распространенность псориаза среди женщин и мужчин 65 и более лет города Ташкент в 2010–2019 гг.

Проведенный ретроспективный анализ позволил прийти к следующим выводам.

- Распространенность псориаза среди общего населения г. Ташкент с 2010 по 2019 гг. в изучаемый период достоверно увеличилась, особенно в возрастной группе 15–29 лет. Несколько чаще псориазом страдают мужчины, однако среди

женщин присутствуют выраженные тенденции к росту с темпами прироста выше, чем у мужчин, особенно в молодых возрастных группах.

- Для псориаза характерно ранее начало заболевания, наиболее высокие уровни заболевания регистрируются в группе 15–29 лет.
- Существует явная потребность в улучшении качества и увеличении количества данных, касающихся эпидемиологии псориаза в Республике Узбекистан. Диагностические критерии и отчеты о заболеваемости и распространенности должны быть стандартизированы.

### **3.1.5. Прогноз распространенности псориаза в г. Ташкент на 2025 год**

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди совокупного населения города Ташкент на 2025 год (Рисунок 54). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = - 0,2175 * X + 35,069,$$

где  $Y$  – прогнозируемый показатель, а  $X$  – порядковый номер года прогноза. Прогнозируемый показатель составил  $32,1 \pm 2,5$ . Это означает, что если выявленная нами ситуация отсутствия достоверной тенденции среди общего населения сохранится, то можно ожидать, что показатель распространенности псориаза 2025 года в г. Ташкент не будет достоверно отличаться от показателя 2010 года (критерий  $t=1,36$ ,  $p=0,16$ ).

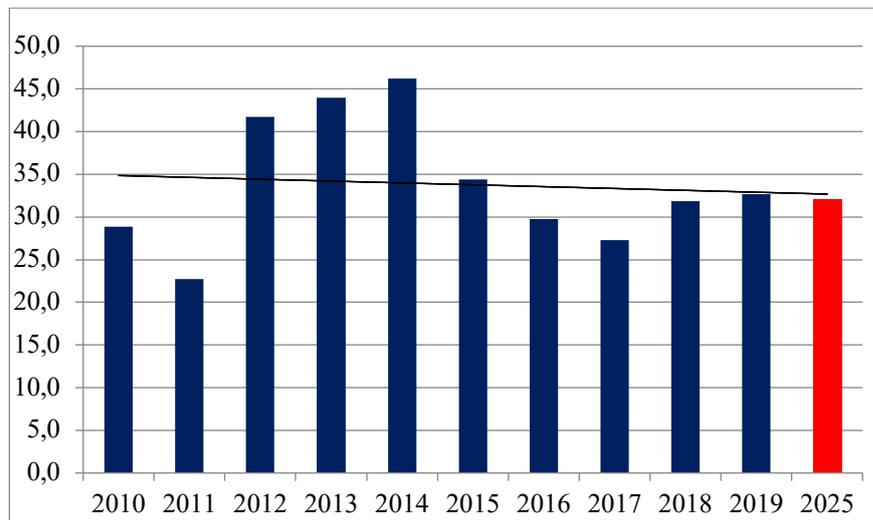


Рисунок 54 – Прогноз распространенности псориаза среди совокупного населения города Ташкент на 2025 г. по данным тенденции 2010–2019 гг.

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди детей 0–14 лет, проживающих в городе Ташкент на 2025 год (Рисунок 55). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = 0,1925 * X + 20,256.$$

Прогнозируемый показатель составил  $22,9 \pm 4,0$ . Это означает, что если выявленная нами ситуация отсутствия достоверной тенденции детей 0–14 лет населения сохранится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в г. Ташкент не будет достоверно отличаться от показателя 2010 года (критерий  $t=0,82$ ,  $p=0,28$ ).

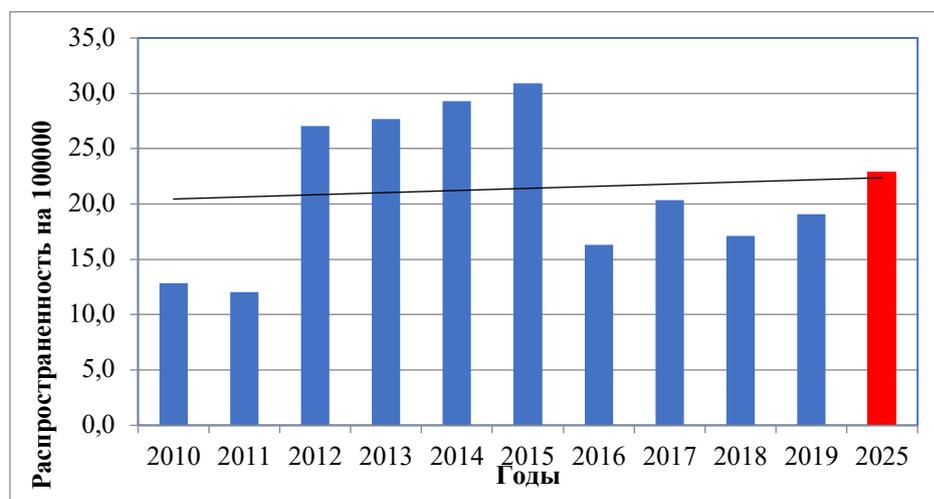


Рисунок 55 – Прогноз распространенности псориаза среди детей 0–14 лет города Ташкент на 2025 г. по данным тенденции 2010–2019 гг.

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди жителей 15–29 лет, проживающих в городе Ташкент на 2025 год (Рисунок 56). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = 1,4414 * X + 48,336.$$

Прогнозируемый показатель составил  $68,2 \pm 7,3$ . Это означает, что если выявленная нами достоверная тенденция к росту среди жителей 15–29 лет города Ташкент продолжится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в г. Ташкент, будет достоверно отличаться от показателя 2010 года, составлявшего  $50,6 \pm 6,2$  (критерий  $t=3,87$ ,  $p>0,05$ ).

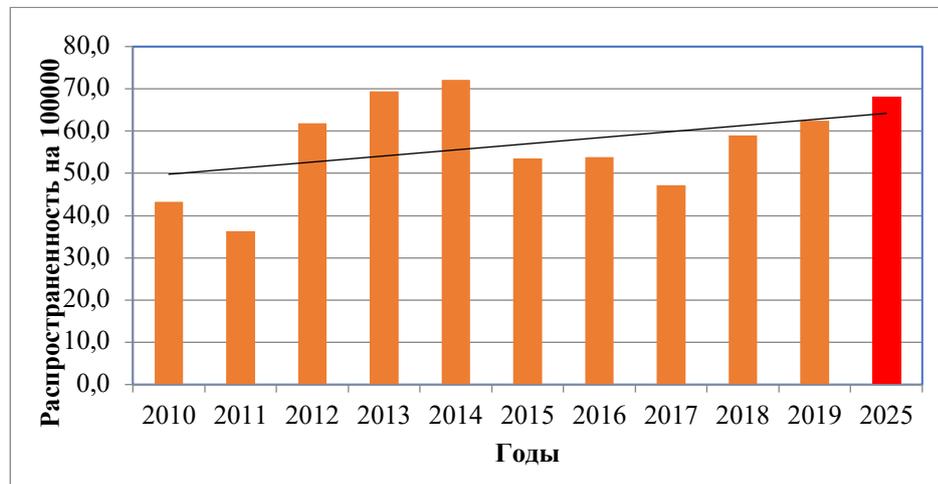


Рисунок 56 – Прогноз распространенности псориаза среди жителей 15–29 лет города Ташкент на 2025 г. по данным тенденции 2010–2019 гг.

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди жителей 30–39 лет, проживающих в городе Ташкент на 2025 год (Рисунок 57). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = - 0,4654 * X + 34,51.$$

Прогнозируемый показатель составил  $28,1 \pm 5,9$ . Это означает, что если выявленная нами ситуация отсутствия достоверной тенденции среди жителей 30–39 лет города Ташкент продолжится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в г. Ташкент не будет достоверно отличаться от показателя 2010 года, составлявшего  $33,8 \pm 7,5$  (критерий  $t=1,14$ ,  $p=0,21$ ).

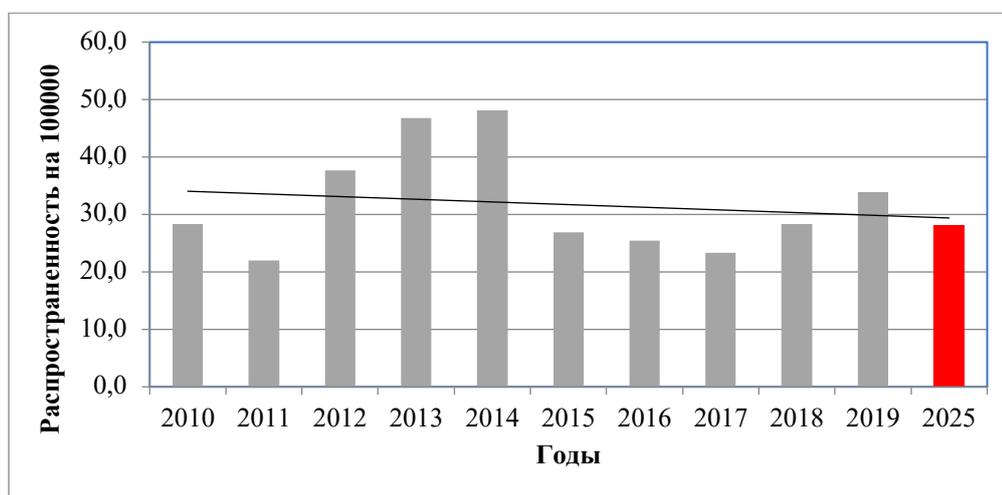


Рисунок 57 – Прогноз распространенности псориаза среди жителей 30–39 лет города Ташкент на 2025 г. по данным тенденции 2010–2019 гг.

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди жителей 40–49 лет, проживающих в городе Ташкент на 2025 год (Рисунок 58). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = - 1,2845 * X + 45,376.$$

Прогнозируемый показатель составил  $27,7 \pm 7,0$ . Это означает, что если выявленная нами достоверная тенденция к снижению распространенности псориаза среди жителей 40–49 лет города Ташкент сохранится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в г. Ташкент будет достоверно отличаться от показателя тенденции 2010 года, составлявшего  $43,4 \pm 9,3$  (критерий  $t=2,55$ ,  $p=0,02$ ).

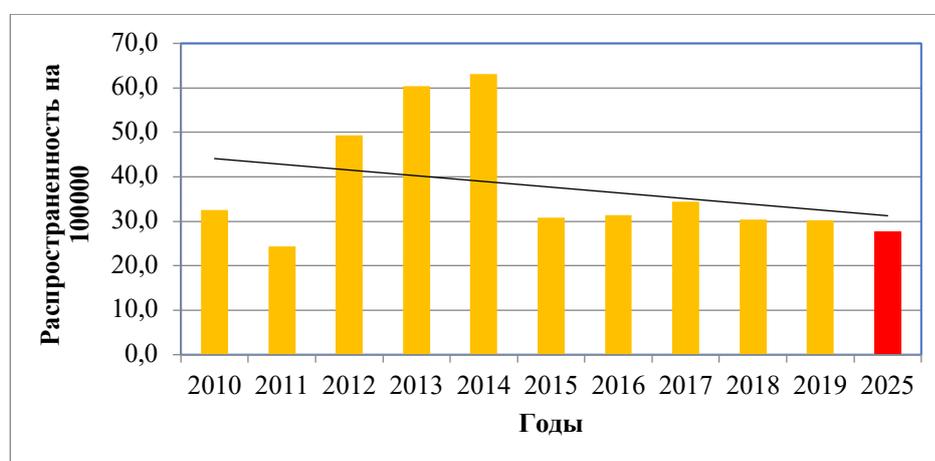


Рисунок 58 – Прогноз распространенности псориаза среди жителей 40–49 лет города Ташкент на 2025 г. по данным тенденции 2010–2019 гг.

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди жителей 50–64 лет, проживающих в городе Ташкент на 2025 год (Рисунок 59). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = - 1,7685 * X + 25,835.$$

Прогнозируемый показатель составил  $1,5 \pm 1,4$ . Это означает, что если выявленная нами достоверная тенденция к снижению распространенности псориаза среди жителей 50–64 лет города Ташкент сохранится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в г. Ташкент будет достоверно отличаться от показателя тенденции 2010 года, составлявшего  $23,1 \pm 7,6$  (критерий  $t=5,22$ ,  $p > 0,05$ ).

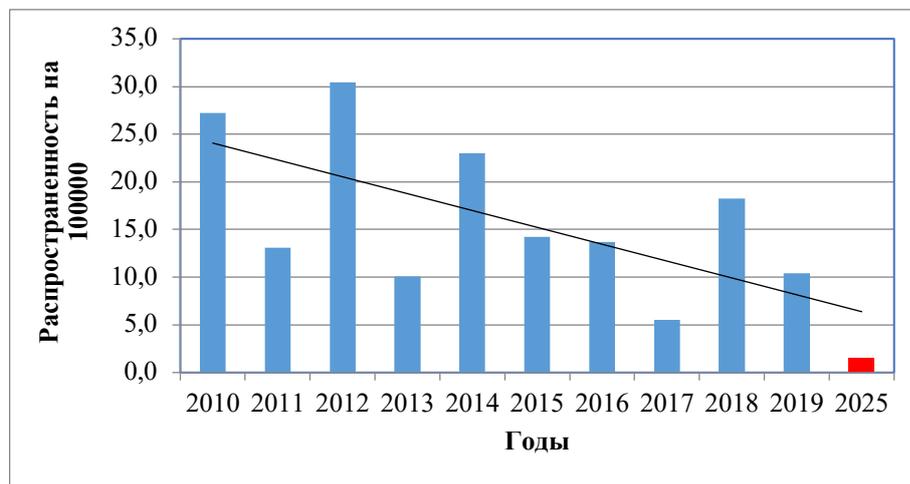


Рисунок 59 – Прогноз распространенности псориаза среди жителей 50–64 лет города Ташкент на 2025 г. по данным тенденции 2010–2019 гг.

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди жителей 65 лет и старше, проживающих в городе Ташкент на 2025 год (Рисунок 60). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = 26,779 * e^{-0,129 * X}.$$

Прогнозируемый показатель составил  $1,5 \pm 1,4$ . Это означает, что если выявленная нами достоверная тенденция к снижению распространенности псориаза среди жителей 65 лет и старше города Ташкент сохранится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в г. Ташкент

будет достоверно отличаться от показателя тенденции 2010 года, составлявшего  $1,6 \pm 1,32$  (критерий  $t=3,46$ ,  $p < 0,05$ ).

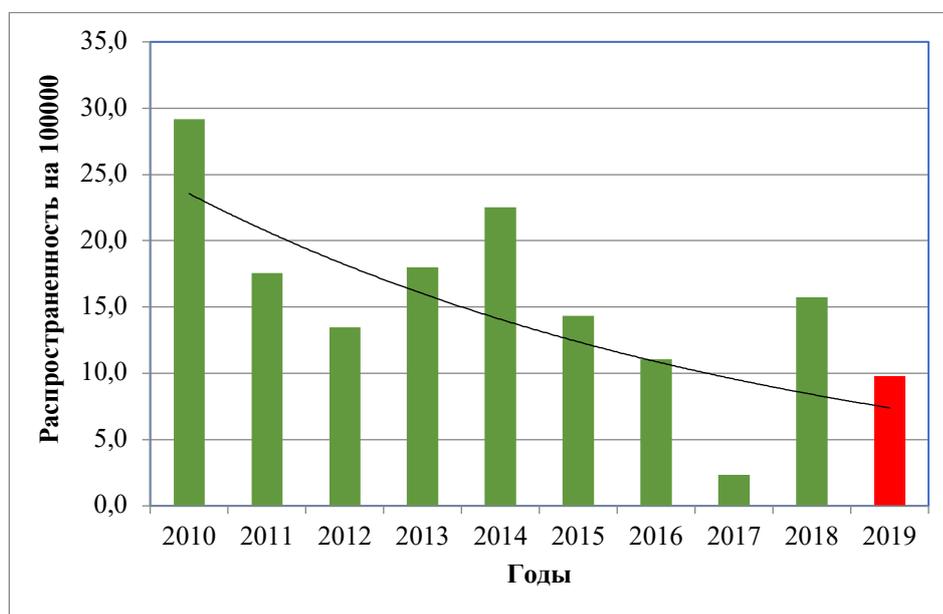


Рисунок 60 – Прогноз распространенности псориаза на 2025 г. среди жителей города Ташкент 65 и более лет по данным тенденции 2010–2019 гг.

Проведенный анализ прогноза распространности псориаза позволил прийти к следующим выводам.

- Прогноз на 2025 год распространенности псориаза среди общего населения в городе Ташкент с 2010 по 2019 гг. показывает на отсутствие достоверной разницы показателей первого и последнего года тенденции (2010 и 2025).
- При прогнозировании распространности псориаза в городе Ташкент на 2025 год в возрастных группах в изучаемый период отмечались достоверно разнонаправленные тенденции
- По данным прогноза на 2025 год распространенность псориаза в городе Ташкент достоверно будет расти в возрастной группе 15–29 лет. В группах 40–49 лет, 50–64 года и 65 лет и старше распространенность псориаза в городе Ташкент будет достоверно снижаться. В группе 0–14 лет и в группе 30–39 лет распространенность псориаза в городе Ташкент по данным прогноза на 2025 год достоверно меняться не будет.

### 3.2. Анализ клинико-anamнестических данных больных

Под нашим наблюдением находилось 110 пациентов с установленным диагнозом «Вульгарный псориаз». Среди них 49 (44,5%) мужчин и 61 (55,5%) женщина в возрасте от 21 до 65 лет, средний возраст составил  $39,6 \pm 5,7$  лет (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение больных по полу и возрасту

Возраст (лет)	Мужчины Абс. / %	Женщины Абс. / %	Итого
21–35	12 / 24,5%	16 / 26,2%	28 / 24,5%
36–45	19 / 38,7%	21 / 34,4%	40 / 36,4%
46–56	10 / 20,4%	15 / 24,6%	25 / 22,7%
57 лет и старше	8 / 16,3%	9 / 14,7%	17 / 15,5%
Всего	49 / 44,5%	61 / 55,5%	110 / 100%

Как видно из Таблицы 2, большая часть пациентов были молодого, трудоспособного возраста (от 21 до 45 лет). Это ставит проблему заболеваемости псориазом в разряд социальных.

На момент обращения средняя продолжительность псориаза с момента появления первых высыпаний составила  $15,7 \pm 9,2$  лет. Длительность заболевания до 2 лет отмечали 17 (15,5%) пациентов, от 3 до 5 лет отмечали 21 (19,1%), от 6 до 10 лет – 43 (39,1%), более 11 лет – 29 (26,4%).

При анализе данных, полученных при опросе пациентов, вошедших в исследование, интересными также представляются сведения о продолжительности ремиссии (Рисунок 61).

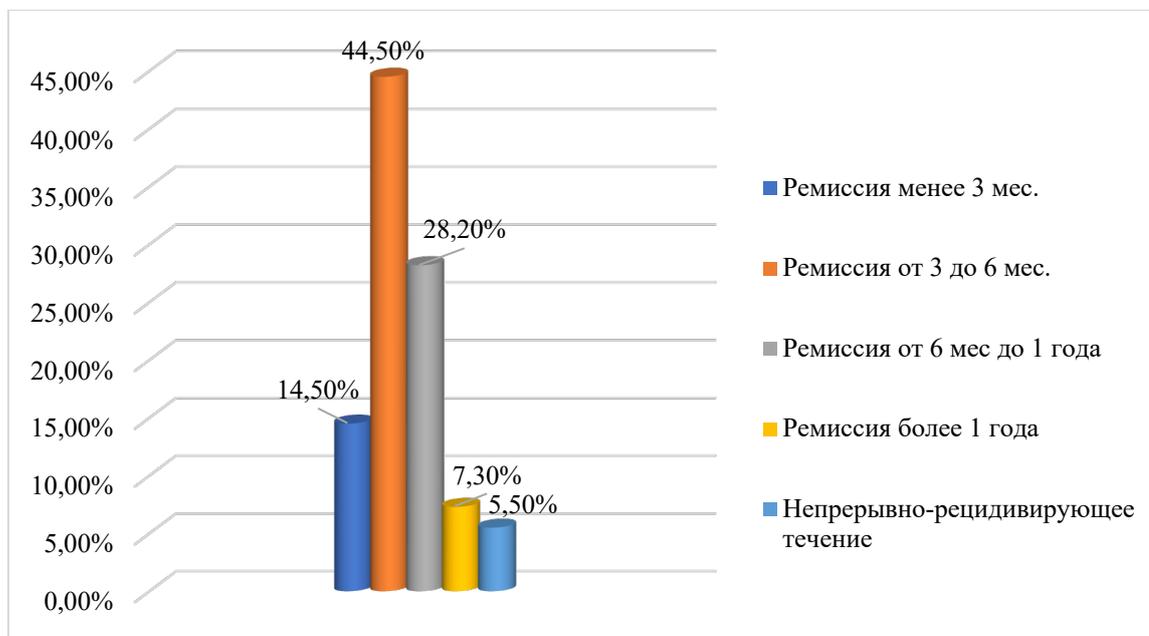


Рисунок 61 – Распределение пациентов в зависимости от длительности ремиссии в %

Из представленных данных видно, что среди обследованных преобладали больные с ремиссией от 3 до 6 месяцев – 49 (44,5%). 31 пациент (28,2%) имели ремиссию от 6 месяцев до 1 года. Меньшее число больных составили лица с ремиссией менее 3 месяцев (16; 14,5%), с непрерывно-рецидивирующим течением заболевания (6; 5,5%) и с ремиссией более 1 года (8; 7,3%).

Семейный характер псориаза отмечался у 43 пациентов (39,1%), из них у 38 пациентов (34,5%) прослеживалась наследственная предрасположенность (наличие заболевания у родственников 1 и 2 линии). Не имели представления о наличии псориаза в семье 67 пациентов (61%).

Возникновение кожного процесса связывали со стрессами или психоэмоциональным перенапряжением 33 (30%) больных, перенесенными простудными заболеваниями – 18 (16,4%), обострением сопутствующих заболеваний – 16 (14,5%), инфекционными болезнями – 11 (10%), алкоголем – 8 (7,3%), приемом медикаментов – 9 (8,2%). Оставшиеся 15 (13,6%) больных псориазом не смогли указать возможную причину начала заболевания (Рисунок 62).



Рисунок 62 – Триггерные факторы у больных псориазом

У всех пациентов, вошедших в исследование, была диагностирована стационарная стадия заболевания. Кожный процесс имел тенденцию к обострению, главным образом, в осенне-зимнее время, носил распространенный характер и представлен инфильтрированными папулами и бляшками, покрытыми средне- и крупнопластинчатым шелушением.

При оценке степени тяжести кожного процесса средние показатели PASI в первой группе составили  $34 \pm 3,9$  и  $32 \pm 4,8$ , что соответствовало средней и тяжелой степени тяжести. У 75 (68,2%) пациентов была средняя степень тяжести, у 35 (31,8%) – тяжелая (Рисунок 63).

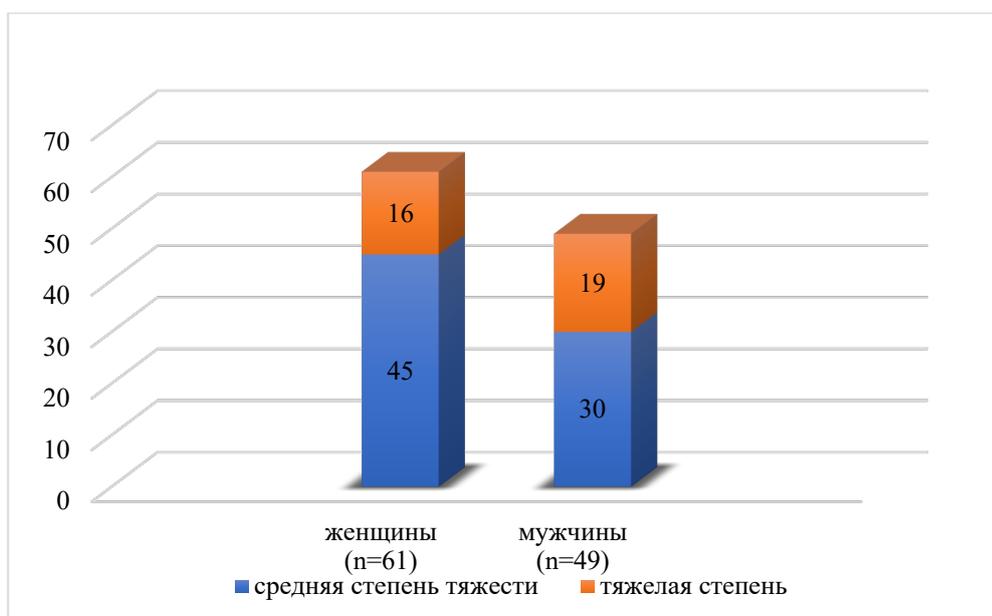


Рисунок 63 – Распределение пациентов в зависимости от пола и степени тяжести

Локализация процесса: открытые участки тела – 97 (88,2%), закрытые одеждой участки тела – 107 (97,3%), волосистая часть головы – 56 (50,9%), половые органы – 21 (19,1%). Ногтевые пластины были поражены у 83 (75,5%) пациентов.

Среди обследованных больных сопутствующими заболеваниями страдали 49 больных (44,5%), среди которых у 28 регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта: у 7 пациентов в анамнезе отмечалась язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, у 15 – хронический гастрит вне обострения, у 2 – хронический панкреатит, у 3 – стеатоз поджелудочной железы, у 1 пациента – хронический холецистит вне обострения. Патология почек и мочеполовой системы отмечалась у 10 больных (9,1%), из них у 3 пациентов – хронический пиелонефрит – и 2 пациента с кистой почки. Хронический простатит отмечался у 3 мужчин, миома матки – у 2 женщин. Хронические заболевания ЛОР-органов (тонзиллит, синусит, фарингит) у 21 (19,1%) пациентов. Со стороны бронхолегочной системы были зарегистрированы бронхиальная астма у 5 пациентов, хроническая обструктивная болезнь легких – у 2 пациентов – и хронический бронхит – у 7 пациентов (Рисунок 64).



Рисунок 64 – Распределение сопутствующих заболеваний у больных псориазом

Пациентам, вошедшим в исследование, лечение сопутствующих заболеваний не требовалось, т. к. заболевания находились в фазе ремиссии.

Из 110 пациентов коморбидные состояния были выявлены у 47 (42,7%), из них у 12 (25,5%) отмечалось явление полиморбидности, т. е. наличие 2 и более коморбидностей (Таблица 3).

Болезни сердечно-сосудистой системы были выявлены у 9 (19,1%) пациентов, в том числе артериальная гипертензия у 6 (12,7%), ишемическая болезнь сердца у 3 (6,4%). Среди заболеваний эндокринной системы выявлены сахарный диабет 2 типа (медикаментозная компенсация) у 7 (14,9%), гиперлипидемия у 11 (23,4%), аутоиммунный тиреоидит у 2 (4,2%)

Среди участников исследования наличие избыточной массы тела (ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> – 30 кг/м<sup>2</sup>) отмечалось у 37 больных (33,6%), ожирение I степени (ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> – 35 кг/м<sup>2</sup>) – у 12 (10,9%), ожирение II степени (ИМТ 35 кг/м<sup>2</sup> – 40 кг/м<sup>2</sup>) – у 2 (1,8%), ожирение III степени (ИМТ – 40 кг/м<sup>2</sup> и более) – у 2 (1,8%). Среди женщин среднее значение ИМТ было равно 22,7, среди мужчин – 29,4.

Среди заболеваний гепатобилиарной системы жировой гепатоз отмечался у 5 (4,5%), хронический гепатит – у 4 (3,6%) пациентов.

Таблица 3 – Распределение коморбидностей у больных псориазом (n=47)

	Абс.	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы		
• Артериальная гипертензия	6	12,7
• Ишемическая болезнь сердца	3	6,4
Заболевания эндокринной системы		
• Сахарный диабет 2 типа (медикаментозная компенсация)	7	14,9
• Гиперлипидемия	11	23,4
• Аутоиммунный тиреоидит	2	4,2
Метаболический синдром и ожирение		
• Ожирение I степени (ИМТ 30 кг/м <sup>2</sup> – 35 кг/м <sup>2</sup> )	12	10,9
• Ожирение II степени (ИМТ 35 кг/м <sup>2</sup> – 40 кг/м <sup>2</sup> )	2	1,8
• Ожирение III степени (ИМТ 40 кг/м <sup>2</sup> и более)	2	1,8
Заболевания гепатобилиарной системы		
• Жировой гепатоз	5	4,5
• Хронический гепатит	4	3,6

Следует отметить, что медикаментозную терапию в связи с коморбидными заболеваниями (n=47) получали 13 пациентов (11,8%), в основном по поводу сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии.

При анализе предшествующего лечения оказалось, что стационарное лечение по поводу псориаза ранее получали 74 (67,3%) больных, занимались «самолечением» 23 (21%), в том числе самостоятельно принимали системные препараты, такие как метотрексат, что значительно усугубило течение псориазического процесса. Не обращали внимания на свое заболевание 13 (11,8%) больных.

Все пациенты (n=110; 100%) применяли местную терапию, включающую кортикостероидные мази и кремы различных классов, в том числе и комбинированные препараты с салициловой кислотой, мази, содержащие аналоги витамина D<sub>3</sub>.

Из системных препаратов наиболее часто назначались цитостатики (метотрексат), кортикостероиды (дипроспан, дексаметазон), циклоспорин, ароматические ретиноиды (ацитретин). 29 (26,4%) больным неоднократно

назначался метотрексат внутримышечно в дозе от 15 до 25 мг в неделю в течение 4–12 недель, при этом ремиссия сохранялась от 6 до 8 месяцев. Системные кортикостероидные препараты (дипроспан, дексаметазон) назначались 47 (42,7%) пациентам с кратковременным положительным эффектом (до 6 недель). Назначение циклопорина потребовалось 3 пациентам (2,7%), ремиссия сохранялась 6–7 месяцев. Лечение ацитретином проводилось 5 (4,5%) больным на протяжении 6–10 месяцев, из них у 2 пациентов ремиссии не было достигнуто из-за отмены препарата в связи с развитием побочных эффектов.

Среди исследуемых больных ПУВА-терапия проводилась 75 (68,2%), и фототерапия УФБ-лучами узкого спектра 311 нм была назначена 19 (17,3%) пациентам. При проведении ПУВА-терапии у 9 (12%) пациентов отмечался фотодерматит, у 29 (38,6%) – неполная ремиссия (4–9 месяцев). Длительность ремиссии после курса УФБ-терапии 311 нм составила от 6 месяцев до 1,5 лет.

Таким образом,

- в исследовании приняло участие 110 больных вульгарным псориазом, из них 68 (61,8%) пациентов молодого трудоспособного возраста (от 21 до 45 лет). Средняя длительность течения псориаза с момента появления первых высыпаний составила  $15,7 \pm 9,2$  лет. У 34,5% пациентов псориаз носил семейный характер. Дебют кожного процесса был ассоциирован со стрессами или психоэмоциональным перенапряжением у 33 (30%) больных.
- Средние значения индексов PASI составили в первой группе (ПУВА+метотрексат)  $34 \pm 3,9$  и во второй группе (монотерапия метотрексатом)  $32 \pm 4,8$ , что соответствовало средней (68,2%) и тяжелой (31,8%) степени тяжести. У всех пациентов кожный процесс соответствовал стационарной стадии заболевания.
- 49 пациентов (44,5%) страдали сопутствующими заболеваниями, среди которых у большинства регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта.
- Коморбидные состояния отмечались у 47 (42,7%) пациентов, из них у 12 (25,5%) отмечалось явление полиморбидности. Следует отметить, что

медикаментозную терапию в связи с коморбидными заболеваниями (n=47) получали 13 пациентов (11,8%), в основном по поводу сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии.

- Все пациенты (n=110; 100%) использовали мазевую терапию. Из системных препаратов пациентам со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести псориаза назначались наиболее часто цитостатики (метотрексат; 26,4%), кортикостероиды (дипроспан, дексаметазон; 42,7%), реже циклоспорин (2,7%), ацитретин (4,5%). Среди исследуемых больных 94 (85%) пациентам неоднократно проводилась фототерапия, из них ПУВА-терапию получали 75 (68,2%) пациентов и УФБ-терапию 311 нм – 19 (17,3%). Однако, при проведении перечисленных методов отмечались недостаточная эффективность, развитие побочных эффектов и кратковременный период ремиссии.

### **3.3. Оценка эффективности комбинированного применения ПУВА-терапии и метотрексата у больных вульгарным псориазом**

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, были разделены на 2 группы (Таблица 4).

Первую группу составили 55 пациентов (29 женщин и 26 мужчин; средний возраст  $36 \pm 4,5$  лет), которые получали ПУВА-терапию и метотрексат. Среднетяжелая степень тяжести псориаза диагностирована у 36 (65,4%) больных, тяжелая – у 19 (34,5%). Количество сеансов ПУВА-терапии составило 32 процедуры в течение 8 недель (4 сеанса в неделю).

Во второй группе (n=55; 32 женщины и 23 мужчины; средний возраст  $38 \pm 5,3$  лет), пациенты получали метотрексат в виде монотерапии в дозе 25 мг/нед внутримышечно. Среднетяжелая степень тяжести псориаза диагностирована у 39 (71%) больных, тяжелая – у 16 (29%). Количество внутримышечных инъекций метотрексата в обеих группах было одинаковым – 8 инъекций 1 раз в неделю в течение 8 недель.

Таблица 4 – Характеристика исследуемых групп и параметры проводимой терапии

Показатель	Группа 1 n=55	Группа 2 n=55
Возраст	36±4,5 лет	38±5,3 лет
Мужчины / женщины	26 / 29	23 / 32
Средняя степень тяжести	36 / 65,4%	39 / 71%
Тяжелая степень тяжести	19 / 34,5%	16 / 29%
PASI	34±3,9 балла	32±4,8 баллы
ДИКЖ	20,4±2,5 балла	21,3±1,5 балла
<b>МЕТОТРЕКСАТ</b>		
Суточная доза	25 мг / внутримышечные инъекции	
Кратность	1 раз в неделю	
Длительность терапии	8 недель	
<b>ПУВА-терапия</b>		
Количество сеансов	32	
Кратность	4 сеанса в неделю	
Начальная доза	0,5–1 Дж/см <sup>2</sup>	

Таким образом, группы 1 и 2 были сопоставимы по исходным клинико-анамнестическим параметрам. До лечения у всех пациентов процесс носил распространенный характер и соответствовал среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

После применения комбинированного метода лечения наблюдалась наиболее выраженная положительная динамика в отношении всех клинических симптомов псориаза, при этом индекс PASI редуцировал в среднем в группе на 91% и составил 3,1±2,7 балла ( $p<0,05$ ). Во второй группе (монотерапия метотрексатом) также отмечалась положительная динамика в отношении всех клинических симптомов псориаза, однако выраженная в значительно меньшей степени, чем в группе 1 (ПУВА+ метотрексат), так индекс PASI редуцировал в среднем по группе на 69% и составил 9,8±1,5 ( $p<0,05$ ). Наглядное представление о динамике индекса PASI представлено на Рисунке 65.

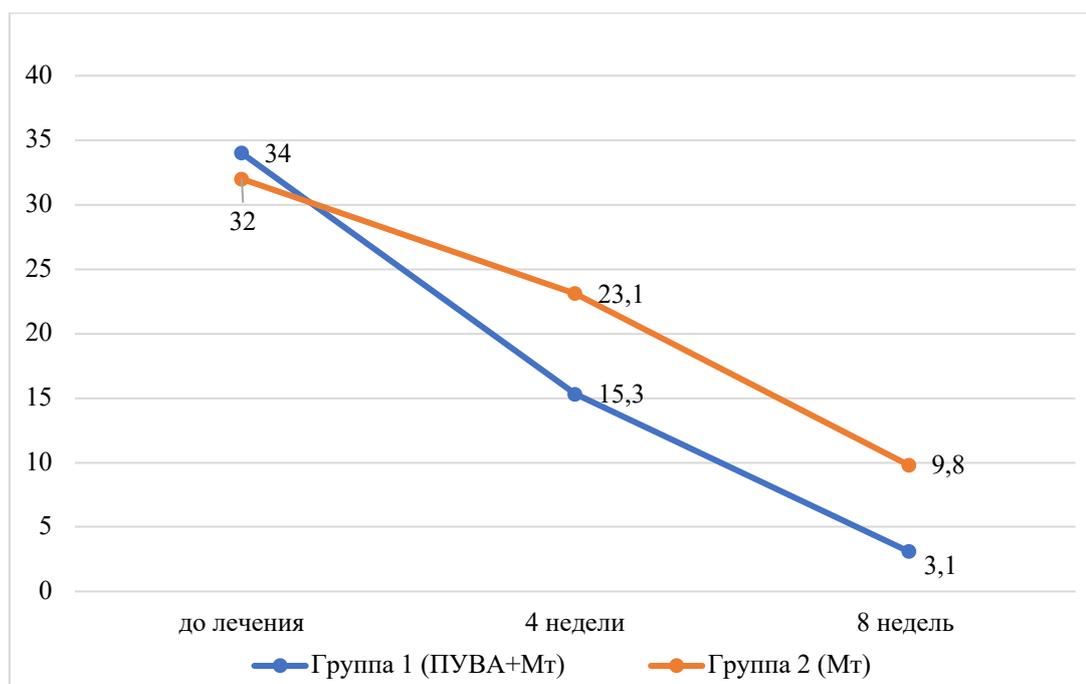


Рисунок 65 – Динамика индекса PASI

Таким образом, по данным динамики индекса PASI наиболее эффективным методом является комбинированное применение ПУВА-терапии и метотрексата по сравнению с применением метотрексата в виде монотерапии.

Сравнительный анализ динамики индекса PASI в зависимости от степени тяжести псориаза в обеих группах представлен в Таблице 5 и на Рисунке 66.

Таблица 5 – Анализ динамики индекса PASI в зависимости от степени тяжести (p &lt; 0,01)

Степень тяжести	Группа 1 (ПУВА+МТ)		Группа 2 (МТ)	
	PASI До лечения	PASI После лечения	PASI До лечения	PASI После лечения
Средняя	17,4±2,7	1,9±2,5	18,1±2,4	5,7±2,1
Тяжелая	34±1,4	4,3±2,7	32,7±3,1	12,1±2,4

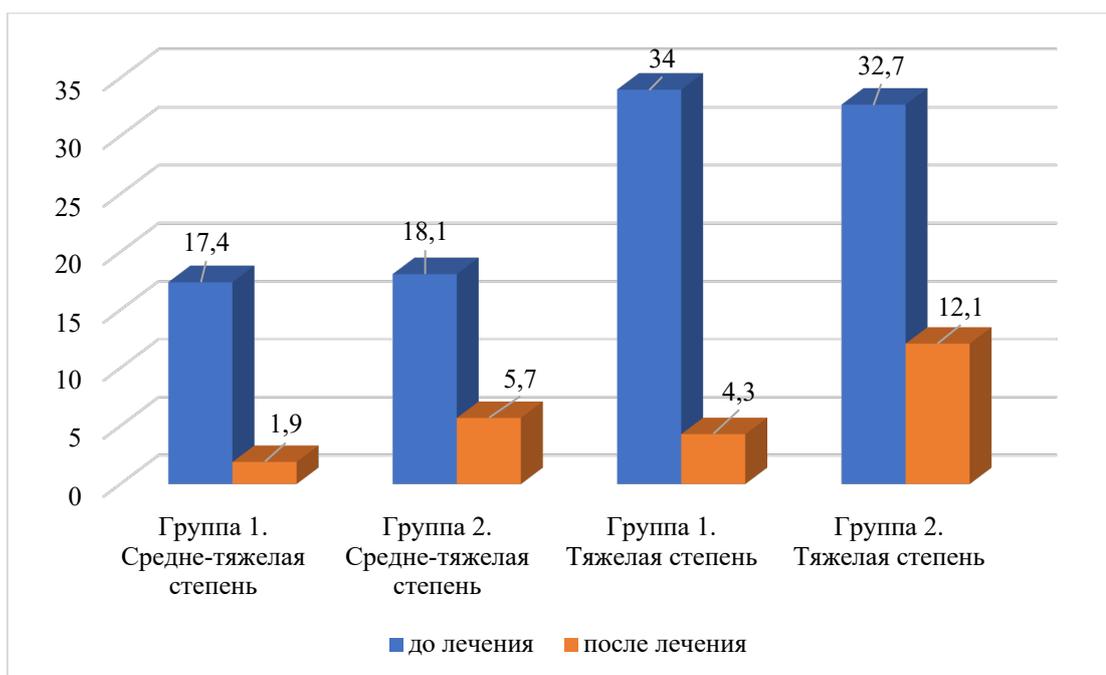


Рисунок 66 – Сравнительный анализ динамики индекса PASI до и после терапии

До лечения средние значения индекса PASI составили при средне-тяжелой степени тяжести в группе 1  $17,4 \pm 2,7$  балла, в группе 2 –  $18,1 \pm 2,4$  балла. После терапии средние значения при средне-тяжелой степени тяжести в группе 1 –  $1,9 \pm 2,5$ , в группе 2 –  $5,7 \pm 2$ . Редукция индекса в среднем составила 89% и 68,5% соответственно.

До лечения средние значения индекса PASI при тяжелой степени тяжести в группе 1 составили  $34 \pm 1,4$  балла, в группе 2 –  $32,7 \pm 3,1$ . После терапии средние значения при тяжелой степени тяжести в группе 1 –  $4,3 \pm 2,7$ , в группе 2 –  $12,1 \pm 2,4$ . Редукция индекса составила 87% и 63% соответственно.

На 4-й неделе терапии PASI 50 (незначительное улучшение) в группе 1 было достигнуто у 21 пациентов (38,2%) и у 16 пациентов (29,1%) 2-й группы. PASI 75, т. е. значительное улучшение, было достигнуто у 39 пациентов (70,9%) 1-й группы (ПУВА+ МТ) и у 18 пациентов (32,7%) 2-й группы (монотерапия МТ). Стоит отметить, что PASI 90 на 4-й неделе не был достигнут ни в одной из исследуемых групп (Рисунок 67).

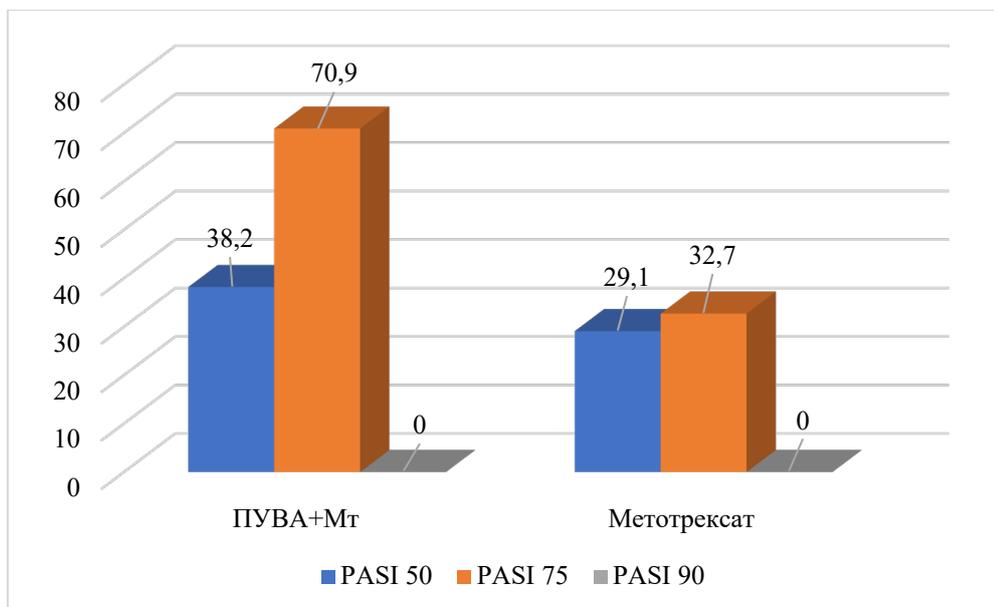


Рисунок 67 – Результаты клинической эффективности проводимой терапии на 4-й неделе (%)

На 8-й неделе лечения в 1-й группе (ПУВА+Мт) PASI 75 достигли 8 (14,5%), PASI 90 – 21 (38,2%) и PASI 100 – 26 (47,3%) пациентов с вульгарным псориазом. Во 2-й группе, получавшей метотрексат в виде монотерапии, PASI 75 к концу лечения был достигнут у 27 (49,1%) пациентов, PASI 90 у 17 (30,9%) пациентов и PASI 100 у 11 (20%) пациентов (Рисунок 68).

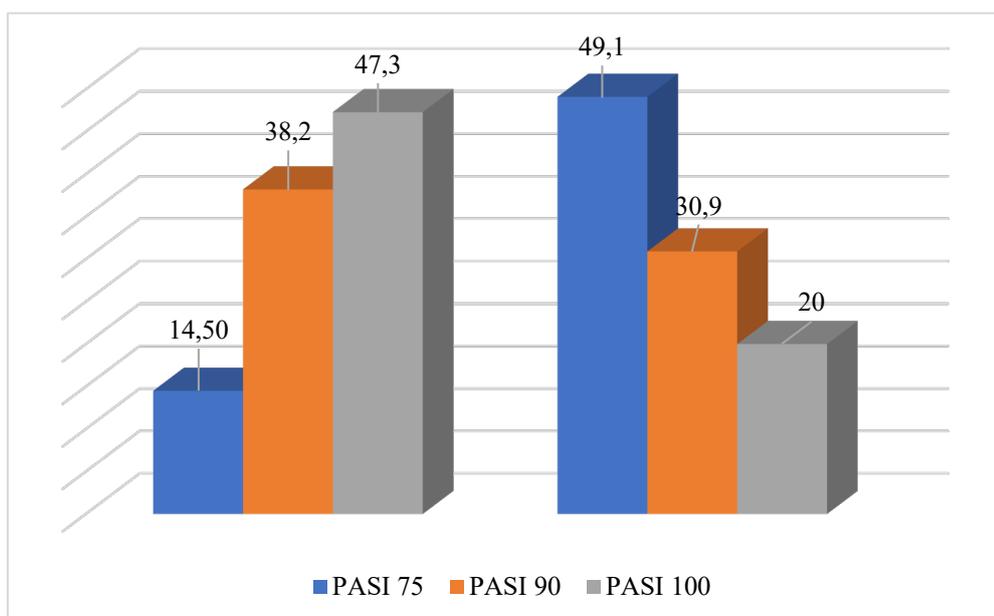


Рисунок 68 – Результаты клинической эффективности проводимой терапии на 8-й неделе (%)

Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) до лечения в среднем у пациентов обеих групп составил  $21,71 \pm 0,55$  баллов, т. е. отмечалось снижение качества жизни практически по всем параметрам индекса. Причем наибольших значений он достигал у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза. Проведенный корреляционный анализ показал прямую зависимость от степени тяжести (PASI)  $r = 0,790$  при  $p < 0,001$ . Данные свидетельствуют о значимой взаимосвязи между степенью тяжести псориаза и уровнем качества жизни пациентов, что подтверждает то, что чем тяжелее процесс, тем хуже качество жизни пациентов (Рисунок 69).

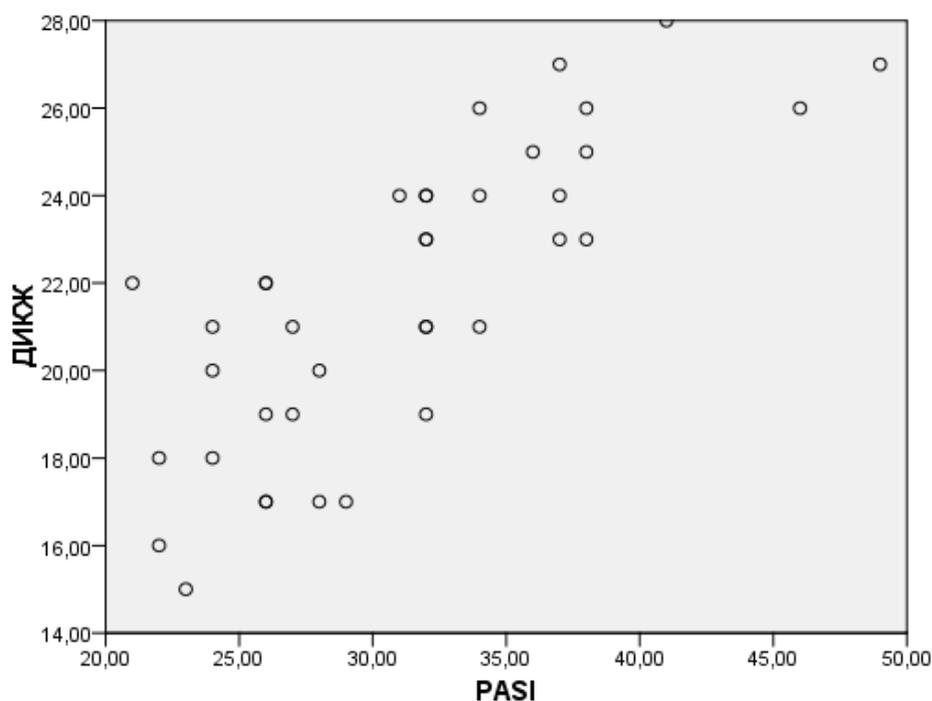


Рисунок 69 – Корреляционная связь между средними значениями PASI и ДИКЖ у пациентов с псориазом (тяжелое и средне-тяжелое течение)

Через 8 недель после проведенной терапии мы получили следующие результаты (Таблица 6). До лечения в 1 группе при средней степени тяжести средние значения индекса ДИКЖ составили  $20 \pm 0,65$ , при тяжелой степени  $24,2 \pm 0,71$ . После терапии средние значения в 1 группе составили при средней степени  $4,6 \pm 0,99$ , при тяжелой степени  $6,2 \pm 0,89$ .

До лечения средние значения индекса ДИКЖ во 2 группе при средней степени составили  $17,9 \pm 0,72$ , при тяжелой степени  $23,8 \pm 0,72$ . После терапии средние значения во 2 группе составили при средне-тяжелом течении  $9,2 \pm 0,61$ , при тяжелой степени –  $14,4 \pm 0,58$ .

Редукция индекса ДИКЖ в первой группе (ПУВА+МТ) составила при средней степени 77%, при тяжелой – 74,4% по сравнению со второй группой (МТ), где индекс снизился на 49% и 39,5% соответственно.

Полученные данные являются статистически достоверными и соответствуют выраженному улучшению качества жизни пациентов.

Таблица 6 – Корреляционная связь средних значений индексов PASI и ДИКЖ у пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести

Группа больных	Степень тяжести	Среднее значение PASI до лечения	Среднее значение PASI после лечения	Среднее значение ДИКЖ до лечения	Среднее значение ДИКЖ после лечения
1	средняя	$17,4 \pm 2,7^*$	$1,9 \pm 2,5^{1*}$	$20 \pm 0,65^*$	$4,6 \pm 0,99^{1*}$
	тяжелая	$34 \pm 1,4^*$	$4,3 \pm 2,7^{2*}$	$24,2 \pm 0,71^*$	$6,2 \pm 0,89^{2*}$
2	средняя	$18,1 \pm 2,4^*$	$2,7 \pm 2,1^{1*}$	$17,9 \pm 0,72^*$	$9,2 \pm 0,61^{1*}$
	тяжелая	$32,7 \pm 3,1^*$	$7,2 \pm 2,4^{2*}$	$23,8 \pm 0,72^*$	$14,4 \pm 0,58^{2*}$

Примечание: отличие достоверно — критерий Уилкоксона ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем: \* – до терапии; отличие достоверно — критерий Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ): 1 – между показателями средней степени тяжести псориаза и 2 – между показателями тяжелой степени тяжести псориаза

Из Таблицы 6 видно, что средние значения индексов PASI и ДИКЖ после лечения достоверно отличались от показателей до терапии в обеих группах как при средней степени тяжести псориаза, так и при тяжелой ( $p < 0,05$ ), что также свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Однако более выраженное снижение было достигнуто у пациентов 1-й группы, получавших ПУВА-терапию в сочетании с инъекциями метотрексата (25 мг внутримышечно). При тяжелой степени тяжести регресс высыпаний наступал медленнее в обеих группах.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о патогенетической направленности комбинации ПУВА-терапии и метотрексата в дозе 25 мг в/м у пациентов с вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, что сопровождается более быстрым и выраженным регрессом высыпаний (PASI 100 у 47,3% и PASI 90 у 38,2%) по сравнению с применением метотрексата в виде монотерапии (PASI 100 у 20% и PASI 90 у 30,9%), а также улучшением качества жизни пациентов, что лежит в основе высокой терапевтической эффективности применяемого метода.

Клинические наблюдения до и после лечения ПУВА-терапии и метотрексатом представлены на Рисунках 70–72.



**PASI 32**

**PASI 6**

Рисунок 70 – Пациент А.М., 61 год. Вульгарный псориаз, тяжелая степень тяжести (до и после лечения)



**PASI 36**

**PASI 4**

Рисунок 71 – Пациент Н.Б., 65 лет. Вульгарный псориаз, тяжелая степень тяжести (до и после лечения)



**PASI 42**

**PASI 10**

Рисунок 72 – Пациент П.Р., 57 лет. Вульгарный псориаз, тяжелая степень тяжести (до и после лечения)

### 3.3.1. Оценка безопасности комбинированного метода лечения

Из нежелательных явлений у 4 (7,2%) пациентов в 1-й группе после проведения процедуры ПУВА-терапии отмечалось появление эритемы (фотодерматит). 16,4% пациентов (n=9) жаловались на диспепсические явления после приема фотосенсибилизатора. У 31% пациентов (n=17) в начале лечения развились ксероз кожи и зуд. При комбинации ПУВА-терапии и метотрексата у 2 пациентов (3,6%) однократно возникла тошнота и головная боль. Стоит отметить, что все нежелательные явления имели кратковременный характер и проходили при соблюдении инструкции по приему фотосенсибилизатора, корректировке дозы облучения и регулярном применении эмоленгов, что не требовало досрочного прекращения лечения.

В процессе лечения в среднем у 12,7% пациентов (n=7) в 1-й группе и у 7,3% (n=4) во 2-й группе наблюдались изменения в показателях клинического (тромбоцитопения, лейкопения) и биохимического анализов крови (повышение уровня трансаминаз – АЛТ, АСТ) у больных, получавших фотосенсибилизатор.

Таким образом, в ходе исследования отмечалась хорошая переносимость ПУВА-терапии и метотрексата. Побочные эффекты были незначительными и не являлись причиной отмены лечения, но требовали мониторинга.

### 3.3.2. Отдаленные результаты проводимой терапии

В течение года после начала терапии нами проводилось динамическое наблюдение за больными. Повторные визиты назначались через 3, 6, 9 и 12 месяцев по окончании терапии. Критерием эффективности лечения являлась частота последующих рецидивов псориаза.

В группе 1 (ПУВА+Мт) до начала терапии продолжительность полной ремиссии в среднем составляла  $24 \pm 3$  недель (около 6 месяцев), в группе 2 (Мт) –  $21 \pm 3$  недель (около 5 месяцев). Было выявлено удлинение полной клинической ремиссии у пациентов в группе 1 в среднем до  $56 \pm 3$  недели (до 1,2 года). У

пациентов 2-й группы после терапии длительность ремиссии составила  $37 \pm 3$  недели (до 10 месяцев) (Рисунок 73).

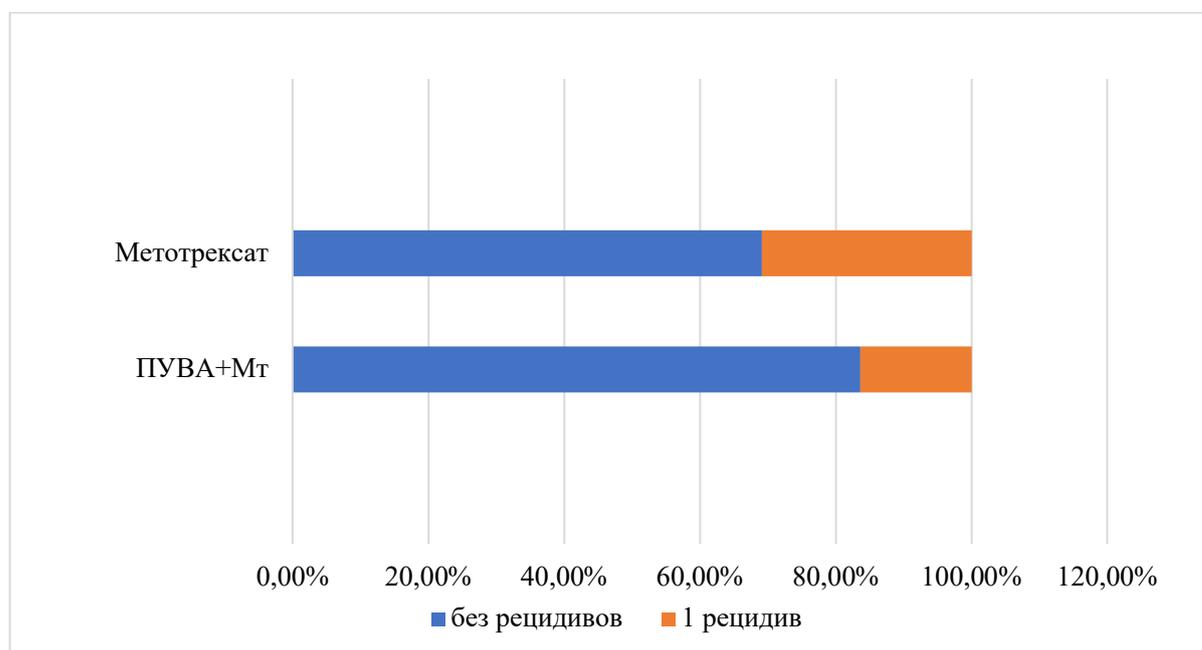


Рисунок 73 – Анализ количества рецидивов в год (%) у больных обеих групп

Таким образом, на протяжении года после завершения терапии в группе больных, получавших комбинацию ПУВА-терапия и инъекции метотрексата, отмечался 1 рецидив спустя 9–11 месяцев – у 9 пациентов из 55 (16,4%), преимущественно у пациентов с тяжелой степенью тяжести псориаза. У пациентов второй группы, получавших метотрексат в виде монотерапии, рецидив наступил у 17 пациентов из 55 (30,9%) спустя 8–9 месяцев. Однако, последующие рецидивы вульгарного псориаза протекали с менее выраженными клиническими симптомами.

В результате проведенного сравнительного анализа комбинированное применение ПУВА-терапии и метотрексата оказалось высокоэффективным и безопасным методом терапии вульгарного псориаза средней и тяжелой степени тяжести, приводящим к полной клинической ремиссии (PASI 90 и 100) у 83,6% больных на протяжении года и более.

### 3.4. Динамика общего и биохимического анализов крови до и после лечения

В исследовании в сравнительном аспекте изучалась безопасность применения метотрексата при использовании в комбинации с ПУВА-терапией. До лечения у пациентов первой группы отмечался лейкоцитоз  $11 \pm 3,5$  ( $p < 0,05$ ) при норме  $4-9 \times 10^9/\text{л}$  у 4 (7,3%) больных, небольшое снижение уровня эритроцитов  $3,95 \pm 0,12$  ( $p < 0,05$ ) при норме  $4,0-5,0 \times 10^{12}/\text{л}$  и гемоглобина  $115,4 \pm 3,2$  ( $p < 0,05$ ) при норме 120–160 г/л у 3 (5,4%) и 2 (3,6%) соответственно, повышение СОЭ  $17,8 \pm 2,1$  при норме 2–15 мм/час отмечалось у 7 (12,7%) больных. Другие гематологические показатели не выходили за рамки референсных значений.

К концу лечения у пациентов первой группы (Мт+ПУВА) отмечалось подавление миелоидного ростка в виде тромбоцитопении  $137 \pm 17,2$  ( $p < 0,05$ ) при норме  $180-320 \times 10^9/\text{л}$  у 6 (10,9%) больных и относительной лейкопении  $3,49 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ) при норме  $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$  у 2 (3,6%), а также небольшое снижение уровня эритроцитов  $3,26 \pm 0,12$  ( $p < 0,05$ ) при норме  $5 \times 10^{12}/\text{л}$  у 3 (5,4%) больных. Оставшиеся показатели были в пределах нормы (Таблица 7).

Таблица 7 – Динамика показателей общего анализа крови больных вульгарным псориазом в группе 1 (ПУВА+МТ) до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
Гемоглобин (НВ) г/л	$112 \pm 5,6$	$120 \pm 3,7$
Эритроциты (RBC) $10^{12}/\text{л}$	$4,2 \pm 0,24$	$3,67 \pm 0,23$
Гематокрит (HCT) %	$44,5 \pm 2,6$	$42,5 \pm 2,6$
Тромбоциты (PLT) $10^9/\text{л}$	$221 \pm 5,4$	$197 \pm 6,3$
Лейкоциты (WBC) $10^9/\text{л}$	$7,5 \pm 0,21$	$5,3 \pm 0,24$
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	$70,8 \pm 1,4$	$67 \pm 1,3$
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	$2,1 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,1$
Моноциты (%)	$9 \pm 1,6$	$8,4 \pm 0,3$
Лимфоциты (%)	$21 \pm 2,4$	$21,7 \pm 2,5$
Базофилы (%)	$0,5 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,02$
Эозинофилы (%)	$4,2 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,2$
СОЭ мм/час	$8,3 \pm 0,5$	$6,3 \pm 0,4$

При исследовании биохимических показателей крови до начала терапии было выявлено, что у 18 из 55 (32,7%) больных псориазом первой группы отмечалось повышение уровня глюкозы, у остальных значение находилось в пределах референсных значений. У этих же больных наблюдалась также дислипидемия: повышение уровня общего холестерина ( $5,7 \pm 0,25$ ,  $p < 0,001$ ), триглицеридов ( $1,9 \pm 0,5$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ) и ЛПНП ( $3,7 \pm 0,5$ ,  $p < 0,001$ ), что может быть обусловлено наличием коморбидных патологий.

После 8-недельной ПУВА-терапии и метотрексата у больных была отмечена тенденция к повышению АЛТ и АСТ ( $44,5 \pm 0,6$  и  $46 \pm 0,3$ ,  $p > 0,05$ ) (Таблица 8).

Таблица 8 – Динамика биохимических показателей крови у больных группы 1 (ПУВА+МТ)

Показатель	До лечения	После лечения
Общий белок г/л	$112 \pm 5,6$	$120 \pm 3,7$
Билирубин общий мкмоль/л	$8,2 \pm 0,4$	$9,7 \pm 0,23$
АЛТ МЕ/л	$23 \pm 0,5$	$42,5 \pm 0,6$
АСТ МЕ/л	$35 \pm 0,5$	$46,2 \pm 1,3$
Креатинин мкмоль/л	$81,3 \pm 0,5$	$87,4 \pm 1,4$
Глюкоза мкмоль/л	$5,3 \pm 0,8$	$5,7 \pm 0,5$
Холестерин общий ммоль/л	$4,67 \pm 0,35$	$4,2 \pm 0,3$
Триглицериды ммоль/л	$1,8 \pm 0,7$	$1,45 \pm 0,6$
ЛПНП ммоль/л	$3,2 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,25$
ЛПВП ммоль/л	$1,15 \pm 0,2$	$1,02 \pm 0,19$

Таким образом, при анализе полученных лабораторных показателей больных псориазом в группе 1, получавшей ПУВА-терапию в комбинации с внутримышечными инъекциями метотрексата, была отмечена тенденция к повышению уровня печеночных трансаминаз как результат цитостатической терапии и приема фотосенсибилизирующего препарата. По остальным показателям, в том числе общего анализа крови, у больных псориазом не выявлено никакого отрицательного влияния комбинированного метода лечения.

### 3.5. Анализ иммунологических показателей

#### 3.5.1. Результаты гистологического метода исследования

Одной из задач, поставленной нами в работе, было изучение гистологических и иммуногистохимических изменений в коже у 10 пациентов с вульгарным псориазом до и после комбинированного метода лечения (ПУВА+МТ). Нами были изучены 20 биоптатов кожи 10 пациентов с вульгарным псориазом средне-тяжелой и тяжелой степени тяжести, получавших метотрексат и ПУВА-терапию. Биопсии проводились до и после лечения у одних и тех же больных.

Выявленные нами изменения соответствовали описанным в литературе патогистологическим изменениям. Во всех биоптатах отмечался гипер- и паракератоз, истончение зернистого слоя в 8 (80%) и отсутствие в 2 (20%) случаях. Также во всех случаях наблюдался выраженный булавовидный акантоз с эпидермальными выростами, между которыми отмечались удлиненные и отечные дермальные сосочки, папилломатоз. Отмечалось значительное увеличение толщины эпидермиса по сравнению с нормой ( $53,64 \pm 4,3$  мкм,  $p < 0,001$ ), в том числе в зоне эпидермальных выростов. Акантоз был выражен в надсосочковой зоне и в зоне эпидермальных выростов, преимущественно за счет клеток мальпигиева слоя. Наибольшая толщина эпидермиса наблюдалась в области эпидермальных разрастаний и составляла  $128,3 \pm 6,42$  мкм ( $p < 0,001$ ), что также значительно превышает нормальные показатели. Воспалительная клеточная инфильтрация в сосочках была представлена преимущественно лимфоцитами, единичными нейтрофилами и макрофагами. Также в эпидермисе выявлялись микроабсцессы Мунро, состоящие из лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов (Рисунок 74). Количество меланина в клетках базального слоя практически не отличалось от его содержания в здоровой коже. Патогистологических изменений в придатках кожи не выявлялось.

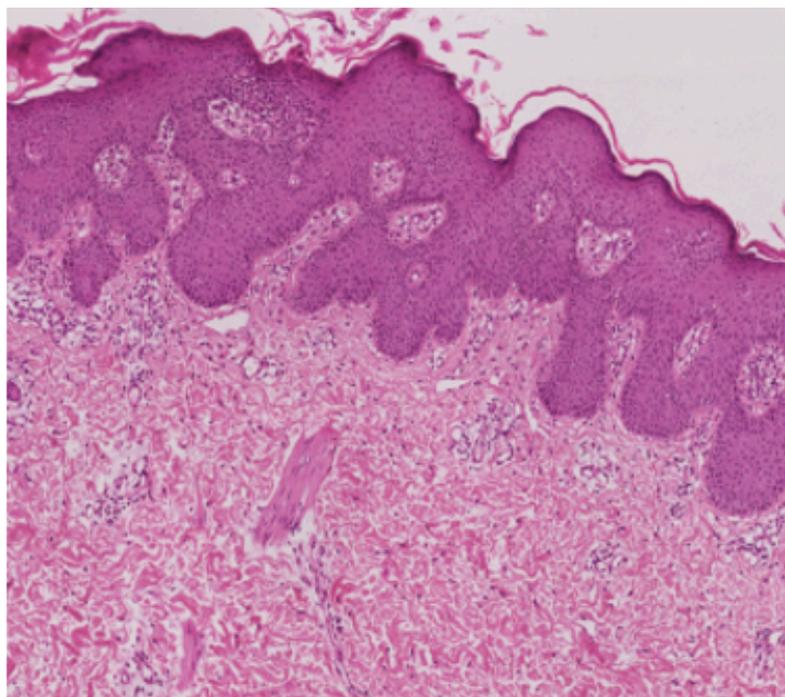


Рисунок 74 – Гистологические изменения до терапии (очаговый гиперкератоз, булабовидный акантоз, паракератоз, микроабсцессы Мунро, папилломатоз, периваскулярный инфильтрат). Окраска гематоксилин-эозин, X200

Мы проанализировали показатели толщины эпидермиса у больных псориазом в зависимости от степени тяжести кожного процесса до и после лечения (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели толщины эпидермиса у больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести ( $p < 0,001$ )

	Количество больных	Толщина эпидермиса, мкм	
		До лечения	После лечения
Средняя степень тяжести	6	120±8,21 мкм	38,3±8,56 мкм
Тяжелая степень тяжести	4	280±7,63 мкм	68,8±8,42 мкм

Выявлено более выраженное увеличение толщины эпидермиса у больных с тяжелой степенью заболевания – 280±7,63 мкм ( $p < 0,001$ ) – по сравнению с пациентами, имеющими среднюю степень тяжести – 120±8,21 мкм ( $p < 0,001$ ).

Как видно из Таблицы 9 и Рисунка 75, после проведенного лечения толщина эпидермиса уменьшалась как при средней (38,3±8,56 мкм,  $p < 0,001$ ), так и тяжелой степени тяжести псориаза (68,8±8,42 мкм,  $p < 0,001$ ), но не достигала нормальных

значений ( $25,77 \pm 3,43$ ). Эпидермальные выросты сглаживались. Во всех биоптатах выявлялся зернистый слой, отсутствовал паракератоз, в 4 (40%) случаях встречался очаговый гиперкератоз. Микроабсцессы Мунро наблюдались только в 2 биоптатах (20%). В базальном слое во всех исследованных нами биоптатов отмечалось значительное количество меланина. Дермальные сосочки в 6 (60%) биоптатах отсутствовали. Высота сохранившихся сосочков существенно уменьшалась. Многие сосочки имели неправильную форму. В сосочках количество капилляров снижалось до 1–2. Эндотелий сосудов в 4 (40%) биоптатах и строма сосочков были склерозированы. Воспалительная инфильтрация в сосочках и в верхних слоях дермы практически отсутствовала, среди клеток встречались единичные лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы и меланофаги. Коллагеновые пучки дермы были умеренно утолщены. Количество капиллярных петель в поверхностном сосудистом сплетении было меньше, эндотелий капилляров был уплотнен.

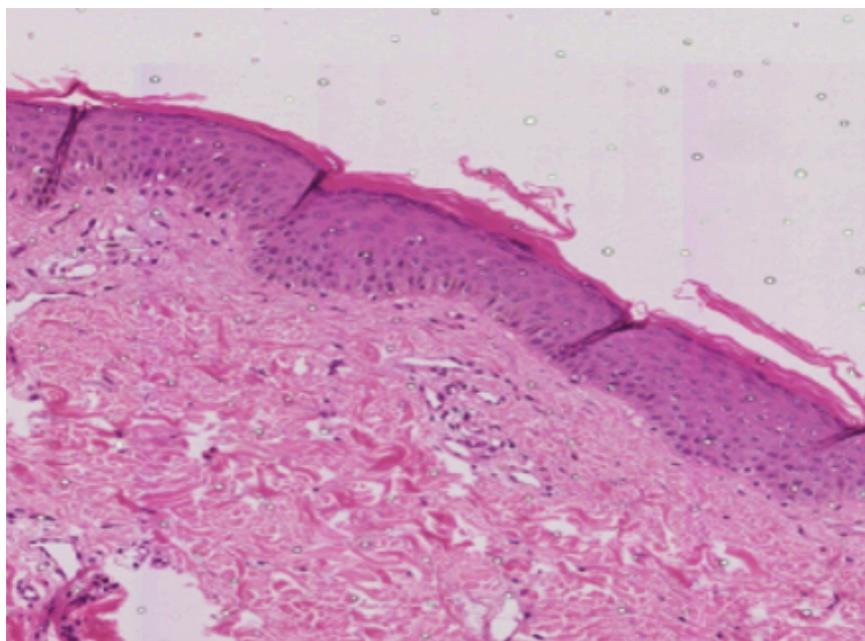


Рисунок 75 – Гистологические изменения после комбинированной терапии (незначительный очаговый гиперкератоз, сглаживание сосочков, отсутствие паракератоза и микроабсцессов Мунро, минимальный клеточный инфильтрат). Окраска гематоксилин-эозин, X200

### 3.5.2. Результаты иммуногистохимического метода исследования

Иммуногистохимическое исследование срезов кожи было выполнено 10 больным вульгарным псориазом до и после лечения, а также в качестве контроля были взяты 5 биопсий клинически неизменной кожи пациентов, прооперированных по поводу аппендицита. Были использованы маркеры следующих субпопуляций клеток:

- Т-лимфоцитов – CD3;
- пролиферации и ингибиторов апоптоза – Ki-67, Bcl-2.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов клетками инфильтрата были в основном CD3+ Т-лимфоциты (Рисунок 76), которые располагались в виде периваскулярных инфильтратов преимущественно в верхних слоях дермы, в зоне эпидермально-дермального сочленения и дермальных сосочках. Единичные клетки встречались равномерно в базальном слое и нижних рядах шиповатого слоя эпидермиса. Интенсивность экспрессии была выраженной. Количество CD3+ Т-лимфоцитов в коже пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести ( $275/0,35\text{мм}^2$ ,  $p<0,01$ ) было в 8 раз больше, чем в биоптатах здоровой кожи контрольной группы ( $34/0,35\text{мм}^2$ ,  $p<0,01$ ).

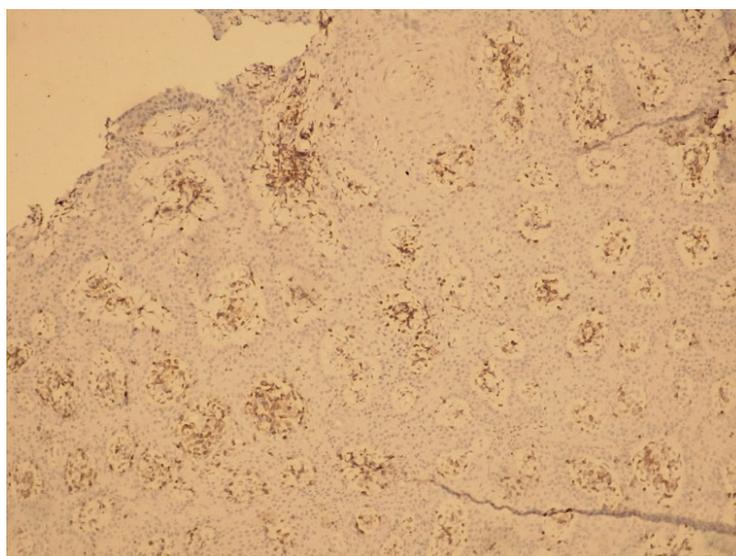


Рисунок 76 – Клетки инфильтрата представлены CD3+ Т-лимфоцитами. Иммуногистохимическая пероксидазная реакция, X200

При проведении корреляционного анализа выявлена сильная прямая связь между количеством в коже CD3<sup>+</sup> клеток и толщиной эпидермиса ( $r=0,753$ ,  $p<0,01$ ), общим количеством Ki67<sup>+</sup> клеток ( $r=0,731$ ,  $p<0,01$ ), а также выявлена умеренная прямая связь с индексом PASI ( $r=0,490$   $p<0,01$ ).

После проведенного лечения при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании отмечалось значительное снижение выраженности лимфоцитарной инфильтрации. В биоптатах определялась экспрессия единичных CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в дерме и эпидермисе (Рисунок 77).

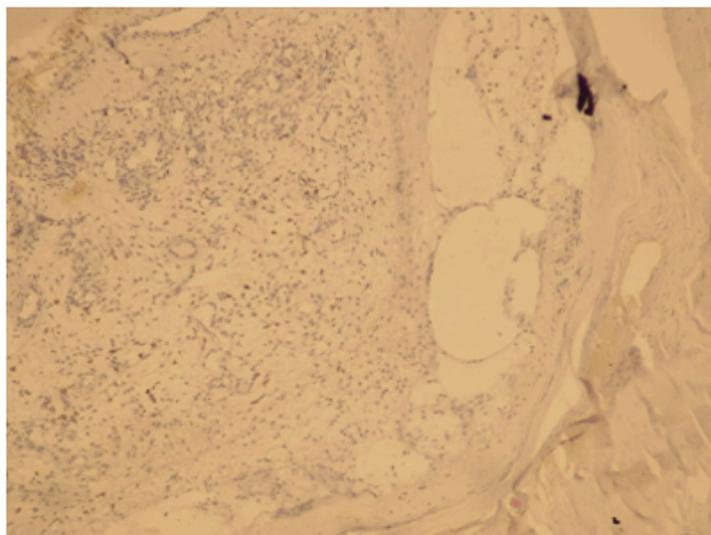


Рисунок 77 – После проведенного лечения отмечаются единичные CD3<sup>+</sup> лимфоциты. Иммуногистохимическая пероксидазная реакция, X200

Маркер клеточной пролиферации Ki-67 интенсивно экспрессировался у больных псориазом в клетках базального и нижних рядов шиповатого слоя эпидермиса, при этом количество клеток с ядерной пролиферацией варьировало от 30 до 70%, что отражало процесс гиперпролиферации кератиноцитов (Рисунок 78). В контрольных биоптатах здоровых людей экспрессия Ki-67 в эпидермисе наблюдалась только в базальных кератиноцитах. Дермальные Ki-67 клетки у пациентов с псориазом обнаруживались преимущественно в составе периваскулярных инфильтратов.

В дерме у здоровых людей выявлены единичные позитивные Ki-67 клетки, морфологически схожие с фибробластами и сосудистым эндотелием. Обнаружение экспрессии Ki-67 в биоптатах здоровых людей варьирует от 0 до 10% и свидетельствует об активности процессов обновления кератиноцитов в нормальной коже.

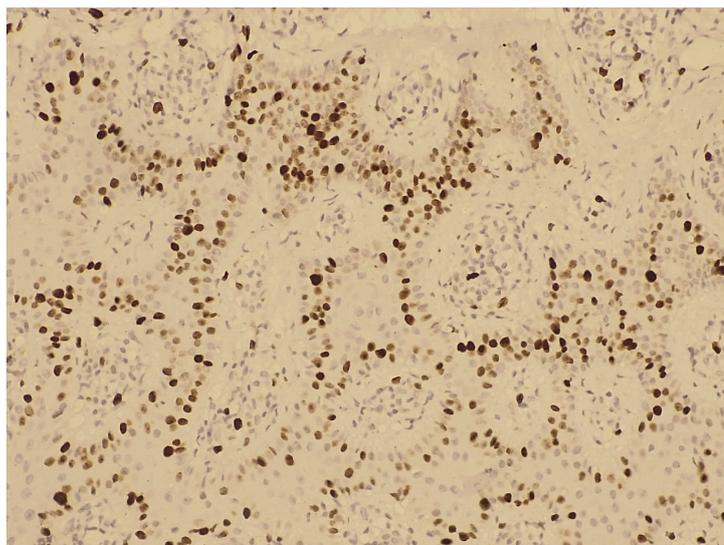


Рисунок 78 – Положительная иммуногистохимическая экспрессия индекса пролиферативной активности Ki-67 в клетках в эпителиальных клетках до лечения. Иммуногистохимическая пероксидазная реакция, X200

Нами были подсчитаны отдельно Ki67+-клетки эпидермиса и дермы. У больных псориазом до лечения численность Ki67+-клеток в эпидермисе –  $178/0,35 \text{ мм}^2$  – была в 5,7 раз выше, чем у здоровых людей –  $31/0,35 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,01$ ). Различия в численности Ki67+ клеток в эпидермисе у больных псориазом после терапии и здоровых лиц не имели статистической значимости. Количество Ki67+-клеток в дерме до лечения –  $43/0,35 \text{ мм}^2$  – превышало аналогичные показатели после лечения  $9/0,35 \text{ мм}^2$  в 4,7 раз ( $p < 0,01$ ) и у здоровых людей  $5/0,35 \text{ мм}^2$  в 8,6 раз ( $p < 0,01$ ) (Рисунок 79).

При проведении корреляционного анализа у больных псориазом выявлена сильная прямая связь между индексом PASI и количеством Ki67+-клеток в

эпидермисе и дерме ( $r=0,716$ ,  $p<0,01$ ), также определена прямая связь между количеством Ki67+-клеток в дерме и толщиной эпидермиса ( $r=0,951$ ,  $p<0,01$ ).

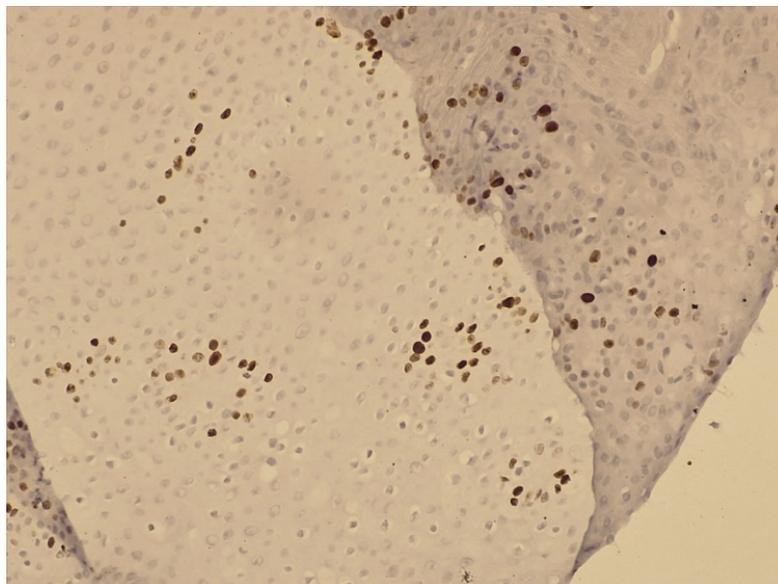


Рисунок 79 – Снижение положительной экспрессии маркера пролиферации Ki-67+ в эпителиальных клетках после курса лечения

По данным ИГХ биоптатов кожи больных псориазом после проведенного комбинированного лечения ПУВА+Мт отмечалось ослабление пролиферативной активности, о чем свидетельствует снижение положительной экспрессии маркера пролиферации Ki-67, которая была выявлена только в 10–20% клеток, что приближалось к показателям здоровой кожи.

В 9 биоптатах кожи из 10 антиапоптотический белок Bcl-2 обнаруживался в клетках дермы и в единичных клетках в базальном слое эпидермиса. Дермальные Bcl-2+-клетки локализовались в клеточных периваскулярных инфильтратах, морфологически имели сходство с лимфоцитами (Рисунок 80).

Количество Bcl-2+-клеток в эпидермисе у пациентов вульгарным псориазом до лечения –  $17/0,35\text{мм}^2$  – было выше, чем у здоровых людей ( $9/0,35\text{мм}^2$ ) и не имело статистически значимых различий с больными псориазом после лечения –  $11/0,35\text{мм}^2$ . Количество дермальных Bcl-2+-клеток у больных псориазом по данным ИГХ-исследования до лечения было в 2,7 раза больше ( $158/0,38\text{мм}^2$ ,  $p<0,01$ ),

чем после лечения ( $58/0,38 \text{ мм}^2 \text{ } p < 0,01$ ), и в 13,2 раза больше, чем у здоровых людей ( $12/0,38 \text{ мм}^2 \text{ } p < 0,01$ ) (Рисунок 81).

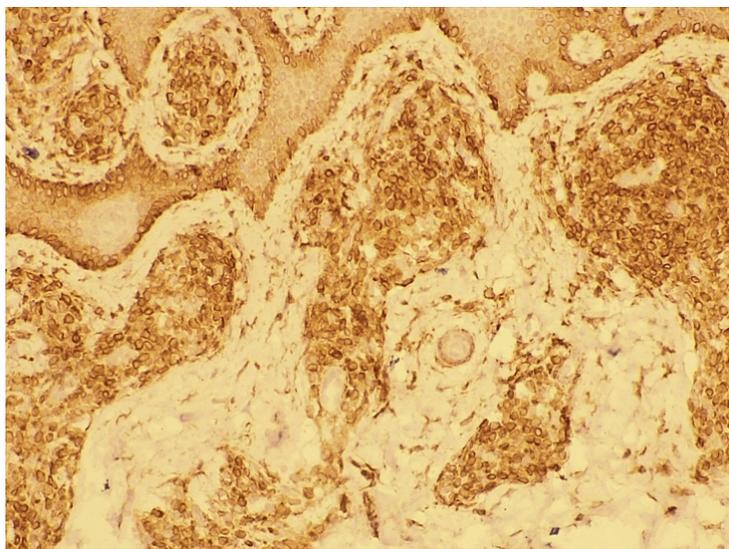


Рисунок 80 – Положительная экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 в эпидермисе больных псориазом до лечения

Корреляционный анализ у больных псориазом выявил сильную прямую связь между количеством Bcl-2+ и CD3+ клеток ( $r=0,821$ ,  $p < 0,01$ ), умеренную прямую связь между количеством Bcl-2+-клеток и индексом PASI ( $r=0,462$ ,  $p < 0,01$ ).

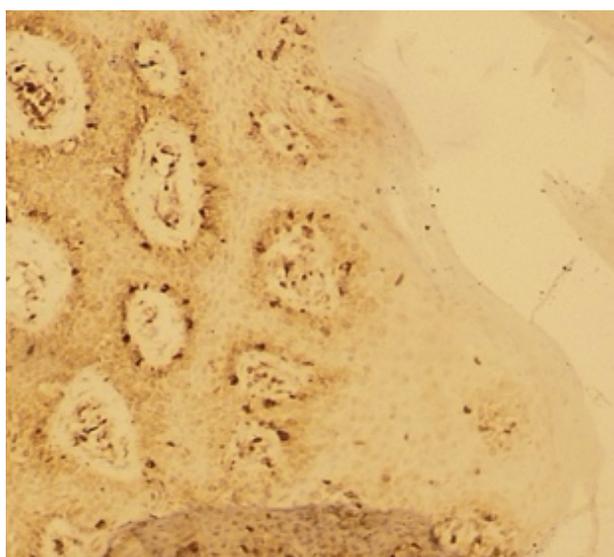


Рисунок 81 – Снижение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 в эпидермисе больных псориазом после курса лечения

Таким образом, полученные результаты гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов кожи у пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени до лечения показали наличие выраженных изменений как в эпидермисе, так и в дерме: паракератоз, гиперкератоз, акантоз, экзоцитоз лимфоцитов, единичных макрофагов и нейтрофилов с формированием микроабсцессов Мунро, воспалительная лимфоцитарная инфильтрация, представленная CD3+ лимфоцитами, усиление пролиферативной активности, что подтверждается положительной экспрессией маркера пролиферации Ki-67 до 70% клеток базального слоя эпидермиса. В результате проведенной комбинированной терапии метотрексатом и ПУВА происходило подавление воспалительной иммунопатологической реакции в пораженной коже в виде исчезновения паракератоза, восстановления зернистого слоя эпидермиса и уплощения сосочков дермы. На основании полученных иммуногистохимических данных показано иммуносупрессивное действие комбинированной терапии по отсутствию лимфоцитарных клеточных инфильтратов и значительному снижению экспрессии маркера пролиферации Ki-67 до 10–20% и антиапоптотического белка Bcl-2, что коррелировало с положительной кожной динамикой.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Псориаз представляет собой хроническое иммуновоспалительное заболевание мультифакториальной природы с участием как врожденного, так и адаптивного иммунитета, характеризующееся гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки эпидермоцитов, иммунными реакциями в дермальном слое и синовиальных оболочках, дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами, хемокинами, а также поражением других органов и систем [18, 35, 79]. В различных странах заболеваемость псориазом варьирует от 0,09% до 11,4%, в зависимости от возраста пациентов, географического расположения и генетических факторов, при этом не зафиксировано гендерных различий среди больных [41, 117, 151]. По данным систематического обзора Global Epidemiology of Psoriasis, тенденция к увеличению распространенности псориаза в последние десятилетия может быть связана как с факторами риска (метаболические и психоэмоциональные нарушения), так и с разработкой и внедрением новых методов диагностики, более тщательного сбора анамнестических данных и более частой обращаемостью пациентов к врачам [188].

В России каждый год регистрируется около 100 тысяч новых случаев заболевания [12, 44]. По официальным данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2017 году наибольший рост заболеваемости псориазом по сравнению с 2016 годом зафиксирован в Дальневосточном федеральном округе – 39,5%, менее значительный прирост отмечался в Южном (+8,4%), Сибирском (+2,3%) и Центральном (+0,05%) федеральных округах [51]. По данным З.Б. Кешилева и соавт. (2000) в Республике Казахстан с 1990 года отмечался неукоснительный рост заболеваемости псориазом, причем была выявлена ассоциированность дерматоза с климато-географическими параметрами, характером сопутствующих заболеваний [17]. А.Б. Рахматова и соавт. (2004) в своем исследовании показали взаимосвязь конкретного региона Узбекистана с клиническими вариантами течения псориазического процесса [47]. Так,

повышенная частота встречаемости тяжелых форм псориаза (артропатическая и эритродермическая) была выявлена в северном регионе Узбекистана.

На современном этапе псориаз рассматривается как заболевание мультифакториальной природы с участием иммунных, генетических и средовых факторов [20, 32, 59]. Основную роль в развитии псориаза играет генетически детерминированный иммунный ответ, заключающийся в девиации цитокинового профиля по Th1, Th17-типу с превалирующими цитокинами, вырабатываемыми CD4<sup>+</sup> лимфоцитами: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-23, которые способствуют пролиферации кератиноцитов, хемотаксису нейтрофильных гранулоцитов, продукции антимикробных пептидов и других провоспалительных цитокинов и хемокинов [51, 123]. По данным T. Chan et al., ведущим в патогенезе псориаза является IL-17, синтезируемый NK-клетками, Th17-клетками, В-клетками, нейтрофилами, миелоидными клетками. IL-17 и TNF- $\alpha$  повышают экспрессию генов воспаления и активируют псориаз-ассоциированные гены в кератиноцитах [86].

Нарушения функционирования иммунной системы при псориазе вызывают формирование системного воспаления, что может привести к развитию коморбидных состояний, утяжеляющих течение псориаза. Наиболее часто отмечается сочетание псориаза с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, депрессией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом II типа и снижением качества жизни пациентов [34, 51, 53, 119].

Развитие и прогрессирование псориаза и связанных с ним коморбидностей во многом определяется своевременностью диагностики и лечения. От эффективности лечения псориаза напрямую зависит качество жизни пациента, его трудоспособность и социальная реализация. За последние десятилетия разработаны новые высокоэффективные и патогенетически обоснованные методы лечения псориаза, однако, проблема терапии остается актуальной и сложной задачей, требующей персонифицированного и междисциплинарного подхода. Разработанные алгоритмы и принципы терапии псориаза с учетом клинической

формы заболевания, степени тяжести, а также качества жизни пациентов, в значительной мере приводят к клиническому улучшению [59].

Необходимо отметить, что терапия должна быть направлена не только на устранение обострения псориатического процесса, но и на удлинение ремиссии, предупреждение развития коморбидных состояний. На современном этапе стратегия терапии больных псориазом по возможности должна включать комбинированные и сочетанные физиотерапевтические методики, что позволяет сократить сроки лечения, уменьшить эффективную дозу лекарственных препаратов [59].

В настоящее время метотрексат (МТ) является препаратом выбора базисной терапии средне-тяжелого и тяжелого течения вульгарного псориаза, представляет собой синтетический аналог фолата, относится к группе антиметаболитов, обладает иммунодепрессивным, противоопухолевым, цитостатическим действием. МТ оказывает влияние на соотношение CD4+/CD8+ Т-клеток, ингибирует функцию нейтрофилов, а также подавляет синтез большого спектра цитокинов (IL-1, 2, 6, 8, TNF- $\alpha$ ). При лечении низкими дозами наблюдается переключение синтеза цитокинов с Th1-типа (IL-2, гамма-интерферон) на Th2 (IL-4), что объясняет выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты [22, 59, 85]. Метотрексат может быть рекомендован к сочетанному применению с биологическими препаратами, системными глюкокортикостероидами, узкополосной средневолновой фототерапией [60]. При возникновении «феномена ускользания терапевтического эффекта», описанного у ГИБП из группы анти-TNF- $\alpha$ , дополнительное назначение метотрексата является патогенетически оправданным из-за способности препарата достоверно уменьшить образование нейтрализующих аутоантител к биологическому агенту, что позволяет в конечном счете продолжить проводимую биологическую терапию [4].

Общепризнанно, что наиболее эффективными методами лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения являются различные виды фототерапии, что обусловлено патогенетической направленностью действия УФ-излучения при данном дерматозе. Однако до настоящего времени комбинированные методики,

включающие применение цитостатических препаратов и фототерапии, все еще не нашли широкого применения в лечении псориаза [59].

Все вышеперечисленное определило цель и задачи настоящего исследования. Целью исследования стало изучение клинико-эпидемиологических особенностей псориаза и совершенствование терапии данного дерматоза в Республике Узбекистан.

Исходя из цели, *первой задачей* нашего исследования стало оценить распространенность псориаза в Республике Узбекистан за период с 2010 по 2019 гг.

Нами был проведен оценочный расчет показателей распространенности и заболеваемости псориазом в Республике Узбекистан в 2010–2019 гг. Были изучены сведения о 970 пациентах старше 18 лет, внесенных в популяционный регистр псориазных заболеваний, созданный на базе Республиканской кожно-венерологической клинической больницы (РКВКБ) города Ташкент, Республиканского центра дерматологии Республики Узбекистан, обратившихся за помощью с 2010 по 2019 год. Нами были рассчитаны доли пациентов, обратившихся впервые за медицинской помощью, а также показатели заболеваемости псориазом в различных возрастных и половых группах и общей группе, исходя из полученных долей.

В общей группе 18–20 лет отмечался выраженный рост показателей заболеваемости псориазом, а также для нее характерна наиболее высокая доля (мужчины 37%, женщины 48,1%, общая группа 42,6%) больных псориазом, впервые обратившихся за медицинской помощью, в связи с чем данную группу можно считать индикаторной. Рост заболеваемости псориазом отмечался в группах мужчин и женщин 18–20 лет, а в группе 21–29 лет выраженный рост заболеваемости отмечался только в группе женщин. Также выраженный рост заболеваемости псориазом отмечался в группах 40–49 лет, 65 лет и старше. В возрастных группах 30–39 лет и 50–64 года как в общих группах, так и группах, разделенных по полу, в изучаемый период не отмечалось достоверных изменений тенденции в динамике заболеваемости псориазом.

Распространенность псориаза среди общего населения Республики Узбекистан с 2010 по 2019 гг. увеличилась с 16,6 до 18,3 на 100 000 населения. При этом при сравнении первого (2010) и последнего (2019) года тенденции отмечался выраженный рост распространенности (значение критерия  $t = 2,76$ ,  $p < 0,05$ ). Распространенность псориаза среди общего населения г. Ташкент в изучаемый период увеличилась с  $28,9 \pm 2,6$  до  $32,6 \pm 1,3$  на 100 000 населения, однако по данным тенденции достоверно заболеваемость не изменилась (критерий  $t = 0,81$ ,  $p = 0,29$ ).

В изучаемый период распространенность псориаза выросла как в группах мужчин, так и женщин, причем по данным тенденции значительная достоверность выросла только у женщин (значение критерия  $t = 4,83$ ,  $p < 0,05$ , у мужчин значение критерия  $t = 0,76$ ,  $p = 0,3$ ).

В группах детей 0–14 лет наблюдалось отсутствие выраженной тенденции, как в общей группе, так и в группах, разделенных по полу. В то же время в возрастной группе 15–29 лет наблюдалась выраженная тенденция к росту в обеих группах. Среди других возрастных групп наиболее выраженный рост отмечался именно в группе 15–29 лет (в Республике Узбекистан с  $28,83 \pm 1,15$  до  $36,73 \pm 1,30$ , критерий  $t = 9,13$ ,  $p < 0,01$ ; в г.Ташкент с  $50,6 \pm 6,2$  до  $61,1 \pm 6,9$ ,  $p < 0,05$ ). Распространенность псориаза (на 100000 населения) в этой возрастной группе по данным тенденции достоверно увеличилась как среди женщин в Республике Узбекистан с  $27,35 \pm 1,59$  до  $37,25 \pm 1,87$  ( $p < 0,05$ ), в г.Ташкент с  $46,8 \pm 8,4$  до  $59,4 \pm 9,7$  ( $p < 0,05$ ), так и среди мужчин в Республике Узбекистан с  $30,28 \pm 0,83$  до  $36,22 \pm 0,90$  ( $p < 0,05$ ), в г. Ташкент с  $29,96$  до  $54,3 \pm 9,0$  до  $62,9 \pm 9,8$  ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в этой возрастной группе отмечались самые высокие уровни распространенности. Это можно объяснить тем, что больные данной группы активно обращаются за медицинской помощью, и, кроме того, в этом возрасте реализуется активность многих факторов риска.

Также достоверная тенденция к росту отмечалась в возрастной категории 40–49 лет в общей группе и в группе женщин, однако в группе мужчин достоверного увеличения распространенности псориаза не произошло. В общей группе 40–49 лет в Ташкенте в период с 2010–2019 гг. наблюдалось снижение распространенности с

43,4±9,3 до 34,0±7,7, однако оно не было достоверным как среди мужчин, так и среди женщин.

В возрастной группе 50–64 лет в Республике Узбекистан достоверная тенденция отсутствовала как общей группе (критерий  $t=0,46$ ,  $p=0,36$ ), так и по отдельности среди женщин и мужчин. Достоверный выраженный рост по данным тенденции отмечался в общей группе 65 и старше (критерий  $t=4,42$ ,  $p<0,01$ ), как среди женщин, так и среди мужчин (критерий  $t=3,67$ ,  $p<0,01$  и критерий  $t=2,6$ ,  $p<0,05$  соответственно), причем уровни распространенности псориаза у мужчин превышали уровни у женщин. По данным тенденции в городе Ташкент в возрастной группе 50–64 года распространенность псориаза (на 100000 населения) достоверно снизилась с  $23,1±7,6$  до  $10,1±4,0$  ( $p<0,05$ ), причем отмечались достоверно более высокие темпы снижения показателя распространенности среди мужчин по сравнению с женщинами. Среди жителей г. Ташкент 65 лет и старше наблюдалось достоверное снижение показателя распространенности псориаза с  $22,8±11,0$  до  $8,0±5,9$  на 100000 тысяч населения (критерий  $t=2,18$ ,  $p=0,04$ ).

Таким образом, по результатам ретроспективного анализа, можно сделать вывод, что распространенность псориаза среди общего населения Республики Узбекистан и, в частности, в г. Ташкент с 2010 по 2019 гг. достоверно увеличилась, особенно в возрастной группе 15–29 лет; среди женщин присутствуют выраженные тенденции к росту с темпами прироста выше, чем у мужчин, особенно в молодых возрастных группах. Однако, существует явная потребность в улучшении качества и увеличении количества данных, касающихся эпидемиологии псориаза в Республике Узбекистан. Диагностические критерии и отчеты о распространенности и заболеваемости должны быть стандартизированы.

*Второй задачей* исследования являлась разработка прогностической модели заболеваемости псориазом на ближайшие 5 лет с учетом проведенного ретроспективного анализа заболеваемости и распространенности псориаза в Республике Узбекистан за период с 2010 по 2019 гг.

Нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди совокупного населения Республики Узбекистан на 2025 год, а также в возрастных

группах. Прогноз распространенности псориаза среди общего населения Республики Узбекистан с 2010 по 2019 гг. в общей группе показал на отсутствие тенденции. При прогнозировании распространенности псориаза в Республике Узбекистан на 2025 год в возрастных группах в изучаемый период отмечались достоверные разнонаправленные тенденции динамики распространенности. По данным прогноза на 2025 год распространенность псориаза в Республике Узбекистан достоверно будет расти в возрастных группах 15–29 лет, 40–49 лет и в возрастной группе 65 лет и старше. В группе 30–39 лет распространенность псориаза в Республике Узбекистан будет достоверно снижаться. В группах 0–14 лет и 50–64 года распространенность псориаза в Республике Узбекистан по данным прогноза достоверно меняться не будет.

Также нами был рассчитан прогноз распространенности псориаза среди совокупного населения города Ташкент на 2025 год. Прогнозируемый показатель составил  $32,1 \pm 2,5$ . Это означает, что если выявленная нами ситуация отсутствия достоверной тенденции среди общего населения сохранится, то можно ожидать, что показатель распространенности псориаза 2025 года в г. Ташкент, не будет достоверно отличаться от показателя 2010 года (критерий  $t=1,36$ ,  $p=0,16$ ). Согласно уравнению линейной регрессии, прогнозируемый показатель распространенности псориаза среди детей 0–14 лет на 2025 год в г. Ташкент не будет достоверно отличаться от показателя 2010 года (критерий  $t=0,82$ ,  $p=0,28$ ).

Прогнозируемый показатель среди жителей 15–29 лет составил  $68,2 \pm 7,3$ . Это означает, что если выявленная нами достоверная тенденция к росту продолжится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в г. Ташкент, будет достоверно отличаться от показателя 2010 года, составлявшего  $50,6 \pm 6,2$  (критерий  $t=3,87$ ,  $p>0,05$ ).

Прогнозируемый показатель среди жителей 30–39 лет составил  $28,1 \pm 5,9$ , таким образом, если выявленная нами ситуация отсутствия достоверной тенденции среди жителей 30–39 лет города Ташкент продолжится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в г. Ташкент не будет

достоверно отличаться от показателя 2010 года, составлявшего  $33,8 \pm 7,5$  (критерий  $t=1,14$ ,  $p=0,21$ ).

Прогнозируемые показатели среди жителей г.Ташкент 40–49 лет и 50–64 лет составили  $27,7 \pm 7,0$  и  $1,5 \pm 1,4$ , таким образом, если выявленная нами достоверная тенденция к снижению распространенности псориаза сохранится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в данных возрастных группах будет достоверно отличаться от показателей тенденции 2010 года, составлявших  $43,4 \pm 9,3$  (критерий  $t=2,55$ ,  $p=0,02$ ) и  $23,1 \pm 7,6$  (критерий  $t=5,22$ ,  $p < 0,05$ ) соответственно. Прогнозируемый показатель в возрастной группе 65 лет и старше составил  $1,5 \pm 1,4$ , если выявленная нами достоверная тенденция к снижению распространенности псориаза в данной группе сохранится, то прогнозируемый показатель распространенности псориаза 2025 года в г. Ташкент будет достоверно отличаться от показателя тенденции 2010 года, составлявшего  $1,6 \pm 1,32$  (критерий  $t=3,46$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, прогноз на 2025 распространенности псориаза среди общего населения в городе Ташкент с 2010 по 2019 гг. показывает на отсутствие достоверной разницы показателей первого и последнего года тенденции (2010 и 2025). По данным прогноза на 2025 год распространенность псориаза в городе Ташкент достоверно будет расти в возрастной группе 15–29 лет. В группах 40–49 лет, 50–64 года и 65 лет и старше распространенность псориаза в городе Ташкент будет достоверно снижаться. В группе 0–14 лет и в группе 30–39 лет, распространенность псориаза в городе Ташкент по данным прогноза на 2025 год достоверно меняться не будет.

*Третьей задачей* исследования было изучить клинико-анамнестические данные больных вульгарным псориазом в Республике Узбекистан

В проспективную часть нашего исследования было включено 110 пациентов с установленным диагнозом «Вульгарный псориаз», проходивших лечение в РКВКБ Ташкентской медицинской академии и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии г. Ташкент. Среди них 49 (44,5%) мужчин и 61 (55,5%) женщина в

возрасте от 21 до 65 лет, средний возраст составил  $39,6 \pm 5,7$  лет, таким образом, большая часть пациентов была молодого, трудоспособного возраста (от 21 до 45 лет). Это ставит проблему заболеваемости псориазом в разряд социальных и соответствует существующим эпидемиологическим данным [12, 21, 44]. На момент обращения средняя продолжительность псориаза с момента появления первых высыпаний составила  $15,7 \pm 9,2$  лет. Наследственный анамнез был отягощен у 34,5%. Дебют кожного процесса был ассоциирован со стрессами или психоэмоциональным перенапряжением у 32 (29,1%) больных.

Длительность заболевания до 2 лет отмечали 17 (15,5%) пациентов, от 3 до 5 лет отмечали 21 (19,1%), от 6 до 10 лет – 43 (39,1%), более 11 лет – 29 (26,4%). Среди обследованных преобладали больные с ремиссией от 3 до 6 месяцев – 49 (44,5%). 31 пациент (28,2%) имел ремиссию от 6 месяцев до 1 года. Меньшее число больных составили лица с ремиссией менее 3 месяцев (17; 15,4%), с непрерывно-рецидивирующим течением заболевания (5; 4,5%) и с ремиссией более 1 года (9; 8,2%).

Средние значения индекса PASI составили в первой группе (ПУВА+метотрексат)  $34 \pm 3,9$  и во второй группе (монотерапия метотрексатом)  $32 \pm 4,8$ , что соответствовало средней (68,2%) и тяжелой (31,8%) степени тяжести. У всех пациентов кожный процесс соответствовал стационарной стадии заболевания. 44,5% страдали сопутствующими заболеваниями, среди которых у большинства регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта. Коморбидные состояния отмечались у 47 (42,7%) пациентов, из них у 12 (25,5%) отмечалось явление полиморбидности. Из анамнеза установлено, что стационарное лечение по поводу псориаза ранее получали 74 (67,3%) больных, занимались «самолечением» 23 (21%), что значительно усугубило течение псориазического процесса. Все пациенты ( $n=110$ ; 100%) применяли местную терапию, включающую кортикостероидные мази и кремы различных классов, в том числе и комбинированные препараты с салициловой кислотой, мази, содержащие аналоги витамина D<sub>3</sub>. Из системных препаратов наиболее часто назначались кортикостероиды (дипроспан, дексаметазон в 42,7% случаях) и цитостатики

(метотрексат в 26,4% случаях). ПУВА-терапия проводилась 68,2% пациентам и УФБ-терапия 311нм – 17.3%. Однако, при проведении перечисленных методов отмечались недостаточная эффективность, развитие побочных эффектов и кратковременный период ремиссии.

Следующей задачей нашей работы явилась оценка эффективности комбинированного метода лечения псориаза, включающего применение ПУВА-терапии и метотрексата у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести.

Все пациенты были разделены на 2 группы по 55 пациентов в каждой. В первой группе (29 женщины и 26 мужчин; средний возраст  $36 \pm 4,5$  лет) пациенты получали ПУВА-терапию и метотрексат. Средне-тяжелая степень тяжести псориаза наблюдалась у 36 (65,4%) больных, тяжелая – у 19 (34,5%). Во второй группе (32 женщины и 23 мужчины; средний возраст  $38 \pm 5,3$  лет) пациенты получали метотрексат в виде монотерапии в дозе 25 мг/нед внутримышечно. Средне-тяжелая степень тяжести псориаза была диагностирована у 39 (71%) больных, тяжелая – у 16 (29%). Количество сеансов ПУВА-терапии в первой группе составило 32 процедуры в течение 8 недель (4 сеанса в неделю). Количество внутримышечных инъекций метотрексата в обеих группах было одинаковым – 8 инъекций 1 раз в неделю в течение 8 недель.

После применения комбинированного метода лечения наблюдалась наиболее выраженная положительная динамика в отношении всех клинических симптомов псориаза, при этом индекс PASI редуцировал в среднем в группе на 91% и составил  $3,1 \pm 2,7$  балла ( $p < 0,05$ ). Во второй группе (монотерапия метотрексатом) также отмечалась положительная динамика в отношении всех клинических симптомов псориаза, однако выраженная в значительно меньшей степени, чем в группе 1 (ПУВА+ метотрексат), так индекс PASI редуцировал в среднем по группе на 69% и составил  $9,8 \pm 1,5$  ( $p < 0,05$ ). Таким образом, комбинированное применение ПУВА-терапии и метотрексата по данным динамики индекса PASI является наиболее эффективным методом терапии по сравнению с применением метотрексата в виде монотерапии.

После проведенной терапии редукция индекса PASI в среднем в обеих группах при средне-тяжелой степени тяжести составила 89% (группа 1 – ПУВА+МТ) и 68.5% (группа 2 – метотрексат). При тяжелой степени тяжести в группе 1 редукция индекса в среднем составила 87%, в группе 2 – 63%.

Стоит отметить, что критерием эффективности проводимой терапии являлось достижение PASI 100, т. е. клинического излечения в виде кожных покровов, полностью свободных от высыпаний [44]. На 4-й неделе терапии PASI 50 (незначительное улучшение) в группе 1 было достигнуто у 21 пациентов (38,2%) и у 16 пациентов (29,1%) 2-й группы. PASI 75, т. е. значительное улучшение было достигнуто у 39 пациентов (70,9%) 1-й группы (ПУВА+ Мт) и у 18 пациентов (32,7%) 2-й группы (монотерапия Мт). Стоит отметить, что PASI 90 на 4-й неделе не был достигнут ни в одной из исследуемых групп. Анализируя эффект терапии пациентов первой группы, на 8-й неделе лечения PASI 75 достигли 8 (14,5%), PASI 90 21 (38,2%) и PASI 100 26 (47,3%) пациентов вульгарным псориазом. Во 2-й группе, получавшей метотрексат в виде монотерапии, PASI 75 к концу лечения был достигнут у 27 (49,1%) пациентов, PASI 90 у 17 (30,9%) пациентов и PASI 100 у 11 (20%) пациентов.

Исходя из полученных данных, более значимая редукция индекса PASI была в первой группе, получавшей ПУВА-терапию и метотрексат, в сравнении с группой, получавшей метотрексат в виде монотерапии, что свидетельствовало о регрессе высыпаний или почти полном клиническом излечении исследуемых пациентов.

Для определения оценки качества жизни больных вульгарным псориазом до и после лечения мы применяли анкету-опросник ДИКЖ. До лечения у пациентов обеих групп ДИКЖ в среднем составил  $21,71 \pm 0,55$  баллов, т. е. отмечалось снижение качества жизни практически по всем параметрам индекса, причем наибольших значений он достигал у пациентов с тяжелой степенью тяжести. Нами также был проведен корреляционный анализ между средними значениями PASI и ДИКЖ, который показал прямую взаимосвязь между степенью тяжести псориаза и уровнем качества жизни пациентов, что подтверждает то, что чем тяжелее

процесс, тем хуже качество жизни пациентов. После терапии редукция индекса ДИКЖ в первой группе (ПУВА+МТ) составила при средней степени тяжести 77%, при тяжелой – 74,4%, во второй группе, получавшей метотрексат в виде монотерапии, индекс снизился на 49% при средне-тяжелой степени тяжести и на 39,5% при тяжелой. Полученные данные являются статистически достоверными и соответствуют выраженному улучшению качества жизни пациентов.

Таким образом, полученные нами данные указывают на преимущество применения ПУВА-терапии и метотрексата в дозе 25 мг в/м у пациентов с вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, способствующего более быстрому и выраженному регрессу высыпаний (PASI 100 у 47,3% и PASI 90 у 38,2%) по сравнению с применением метотрексата в виде монотерапии (PASI 100 у 20% и PASI 90 у 30,9%), а также улучшению качества жизни пациентов, что лежит в основе высокой терапевтической эффективности применяемого метода.

В ходе исследования отмечалась хорошая переносимость комбинированного метода лечения. Все нежелательные явления (эритема у 7,2%, диспептические явления на фоне приема фотосенсибилизатора у 16,4%, ксероз кожи и зуд у 31% пациентов) имели кратковременный характер и проходили при соблюдении инструкции по приему фотосенсибилизатора, корректировке дозы облучения и регулярном применении эмоленгов, не являлись причиной отмены лечения, но требовали мониторинга.

До лечения среди пациентов первой группы в общем анализе крови отмечался лейкоцитоз у 4 (7,3%) больных, небольшое снижение уровня эритроцитов и гемоглобина у 3 (5,4%) и 2 (3,6%) соответственно, ускорение СОЭ у 7 (12,7%) больных, однако данные изменения не являлись статистически достоверными. Другие гематологические показатели не выходили за рамки референсных значений. К концу лечения у пациентов первой группы (ПУВА+МТ) отмечалось подавление миелоидного ростка в виде тромбоцитопении у 6 (10,9%) больных и относительной лейкопении у 2 (3,6%), а также небольшое снижение

уровня эритроцитов у 3 (5,4%) больных. Оставшиеся показатели были в пределах нормы.

При исследовании биохимических показателей крови до начала терапии было выявлено, что у 32,7% больных псориазом первой группы отмечалось повышение уровня глюкозы, у остальных значение находилось в пределах референсных значений. У этих же больных наблюдалась также дислипидемия: повышение уровня общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, что может быть обусловлено наличием коморбидных патологий.

После 8-недельной ПУВА-терапии и метотрексата у больных была отмечена тенденция к повышению уровня печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) как результат цитостатической терапии и приема фотосенсибилизирующего препарата. По остальным показателям, в том числе общего анализа крови, у больных псориазом не выявлено никакого отрицательного влияния комбинированного метода лечения.

Необходимо также отметить, что комбинация метотрексата и ПУВА-терапии зарекомендовала себя как высокоэффективный и безопасный метод терапии вульгарного псориаза средней и тяжелой степени, приводящий к полной клинической ремиссии (PASI 90 и 100) у 83,6% больных на протяжении года и более. Наши данные сопоставимы с исследованием МЕТОР по эффективности и безопасности метотрексата R. Warren и соавт. (2016), а также с другими отечественными и зарубежными исследованиями, однако эффективность сочетания метотрексата и ПУВА-терапии в доступной литературе описана в единичных публикациях, по данным которых сочетанное применение позволяет достичь быстрого регресса высыпаний и добиться более длительной ремиссии заболевания, однако, повышается риск развития большого числа характерных побочных эффектов [33, 69, 73, 92].

*Еще одной задачей* работы было оценить динамику уровней экспрессии рецепторов CD3, пролиферативного индекса Ki-67, антиапоптотического белка Bcl-2 на основании гистологических и иммуногистохимических изменений в коже у 10 пациентов с вульгарным псориазом до и после комбинированного метода

лечения (ПУВА+МТ). В доступной литературе отсутствуют работы о влиянии комбинированной терапии с применением метотрексата и ПУВА-терапии на уровень экспрессии рецепторов CD3, пролиферативного индекса Ki-67 и антиапоптотического белка Bcl-2. Выявленные нами изменения соответствовали описанным в литературе патогистологическим изменениям и заключались в наличии паракератоза, акантоза с удлинением эпидермальных выростов, увеличение толщины эпидермиса, удлинением и отеком дермальных сосочков, повышенной васкуляризацей дермы, лимфогистиоцитарной инфильтрацией вокруг сосудов.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов клетками инфильтрата были в основном CD3+ Т-лимфоциты, которые располагались в виде периваскулярных инфильтратов преимущественно в верхних слоях дермы, в зоне эпидермально-дермального сочленения и дермальных сосочках. Единичные клетки встречались равномерно в базальном слое и нижних рядах шиповатого слоя эпидермиса. Маркер клеточной пролиферации Ki-67 интенсивно экспрессировался у больных псориазом в клетках базального и нижних рядов шиповатого слоя эпидермиса, при этом количество клеток с ядерной пролиферацией колебалось в различных биоптатах от 30 до 70%, что отражало процесс гиперпролиферации кератиноцитов. Дермальные Bcl-2+-клетки локализовались в клеточных периваскулярных инфильтратах, морфологически имели сходство с лимфоцитами.

В результате проведенной комбинированной терапии метотрексатом и ПУВА происходило подавление воспалительной иммунопатологической реакции в пораженной коже, в виде исчезновения паракератоза, восстановления зернистого слоя эпидермиса и уплощения сосочков дермы. Показано иммуносупрессивное действие комбинированной терапии по отсутствию лимфоцитарных клеточных инфильтратов, значительному снижению экспрессии маркера пролиферации Ki-67 (положительная экспрессия маркера пролиферации была выявлена в 10–20% кератиноцитов) и антиапоптотического белка Bcl-2, что приближалось к показателям здоровой кожи и коррелировало с положительной кожной динамикой. Следует отметить, что в литературе отсутствуют работы по изучению

вышеописанных изменений в коже больных вульгарным псориазом, лечение которых проводят ПУВА-терапией в сочетании с метотрексатом.

Таким образом, эффективность и безопасность разработанного комбинированного метода терапии вульгарного псориаза средне-тяжелой и тяжелой степени тяжести, включающий ПУВА-терапию и метотрексат, подтвержденная гистологическими и иммуногистохимическими исследованиями, делает его оптимальным патогенетически обоснованным методом.

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность псориаза среди общего населения Республики Узбекистан с 2010 по 2019 гг. увеличилась с 16,6 до 18,3 на 100 000 населения. Распространенность псориаза среди общего населения г. Ташкент в изучаемый период увеличилась с  $28,9 \pm 2,6$  до  $32,6 \pm 1,3$  на 100 000 населения, однако по данным тенденции достоверно заболеваемость не изменилась; среди женщин присутствуют выраженные тенденции к росту с темпами прироста выше, чем у мужчин, особенно в молодых возрастных группах.

2. При прогнозировании распространенности псориаза в Республике Узбекистан на 2025 год в возрастных группах отмечались достоверные разнонаправленные тенденции динамики. По данным прогноза на 2025 год распространенность псориаза в Республике Узбекистан достоверно будет расти в возрастных группах 15–29 лет, 40–49 лет и в возрастной группе 65 лет и старше; в группе 30–39 лет распространенность псориаза будет достоверно снижаться; в группах 0–14 лет и 50–64 года распространенность псориаза достоверно меняться не будет. По данным прогноза на 2025 год распространенность псориаза в городе Ташкент достоверно будет расти в возрастной группе 15–29 лет; в группах 40–49 лет, 50–64 года и 65 лет и старше распространенность псориаза в городе Ташкент будет достоверно снижаться; в группе 0–14 лет и в группе 30–39 лет, распространенность псориаза в городе Ташкент по данным прогноза на 2025 год достоверно меняться не будет.

3. Проведенный анализ клинико-anamnestических данных установил, что из 110 больных вульгарным псориазом, вошедших в исследование, 68 (61,8%) пациентов были молодого, трудоспособного возраста (от 21 до 45 лет). У 75 (68,2%) пациентов была диагностирована средняя степень тяжести, у 35 (31,8%) – тяжелая. Средние значения индексов PASI в группе 1 (ПУВА+метотрексат)  $34 \pm 3,9$  и в группе 2 (метотрексат)  $32 \pm 4,8$ . Коморбидные состояния отмечались у 47 (42,7%) пациентов. ДИКЖ до лечения в среднем у пациентов обеих групп составил

21,71±0,55 баллов, т. е. отмечалось снижение качества жизни практически по всем параметрам индекса.

4. На основании иммуногистохимических данных показано иммуносупрессивное действие комбинированной терапии по отсутствию лимфоцитарных клеточных инфильтратов, значительному снижению экспрессии маркера пролиферации Ki-67 (положительная экспрессия маркера пролиферации выявлена в 10–20% кератиноцитов) и антиапоптотического белка Bcl-2, что приближалось к показателям здоровой кожи и коррелировало с положительной кожной динамикой. При проведении корреляционного анализа были выявлены следующие взаимосвязи: сильная прямая связь между количеством CD3+ клеток и толщиной эпидермиса ( $r=0,753$ ,  $p<0,01$ ), общим количеством Ki67+ клеток ( $r=0,731$ ,  $p<0,01$ ), умеренная прямая связь с индексом PASI ( $r=0,490$   $p<0,01$ ); сильная прямая связь между индексом PASI и количеством Ki67+-клеток в эпидермисе и дерме ( $r=0,716$ ,  $p<0,01$ ), прямая связь между количеством Ki67+ клеток в дерме и толщиной эпидермиса ( $r=0,951$ ,  $p<0,01$ ); сильная прямая связь между количеством Bcl-2+ и CD3+ клеток ( $r=0,821$ ,  $p<0,01$ ), умеренная прямая связь между количеством Bcl-2+-клеток и индексом PASI ( $r=0,462$ ,  $p<0,01$ ).

5. Комбинированный метод лечения больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести с применением метотрексата и ПУВА-терапии является эффективным и безопасным, позволяющим достичь PASI 100 у 47,3 % и PASI 90 у 38,2% больных и сохранить полную клиническую ремиссию ( $PASI \geq 90$ ) у 83,6% больных на протяжении года. Редукция индекса ДИКЖ в первой группе (ПУВА+МТ) составила при средней степени тяжести 77%, при тяжелой – 74,4%, во второй группе, получавшей метотрексат в виде монотерапии, индекс снизился на 49% при средне-тяжелой степени тяжести и 39,5% при тяжелой.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Существует явная потребность в улучшении качества и увеличении количества данных, касающихся эпидемиологии псориаза в Республике Узбекистан. Диагностические критерии и отчеты о распространенности и заболеваемости должны быть стандартизированы.
2. Применение комбинированного метода, включающего ПУВА-терапию и метотрексат, показано больным вульгарным псориазом средне-тяжелой и тяжелой степени тяжести. Для оценки тяжести и распространенности псориазического процесса, а также эффективности проводимой терапии необходимо использовать индекс PASI, а также проводить динамическую оценку качества жизни больного с помощью специального опросника (ДИКЖ).
3. С целью достижения клинической ремиссии у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести целесообразно применение ПУВА-терапии по методике 4-разового облучения в неделю в комбинации с внутримышечными инъекциями метотрексата в дозе 25 мг 1 раз в неделю на протяжении 8 недель. Стартовая доза ультрафиолетового излучения подбирается в зависимости от фототипа кожи без определения минимальной эритемной дозы и составляла 0,5–1 Дж/см<sup>2</sup> с последующим постепенным повышением дозы на 0,5 Дж/см<sup>2</sup>.
4. Для выявления противопоказаний для комбинированной терапии рекомендовано проводить клинико-лабораторное обследование (общий и биохимический анализы крови, консультации смежных специалистов, также назначение проведения флюорографии органов грудной клетки, ЭКГ, при необходимости – УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы и малого таза).
5. Противопоказания к назначению метотрексата: повышенная чувствительность к компонентам препарата, инфекционно-воспалительные заболевания (вирусной, грибковой или бактериальной природы), выраженные нарушения функции печени и почек, гематологические расстройства (гипоплазия

костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия), доброкачественные и злокачественные опухоли в анамнезе, наркотическая и алкогольная зависимости, повышенная чувствительность к УФ-излучению.

6. Противопоказания к проведению ПУВА-терапии: непереносимость ультрафиолетового излучения и фотосенсибилизаторов; наличие заболеваний, ассоциированных с повышенной чувствительностью к УФО; наличие злокачественных и доброкачественных опухолей, злокачественная меланома в анамнезе; беременность или грудное вскармливание, планирование беременности; инфекционно-воспалительные заболевания (вирусной, грибковой или бактериальной природы); заболевания крови; заболевания центральной нервной системы; клинически значимые отклонения от нормальных показателей лабораторных исследований.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ДАБ – диаминобензидин

ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МКПК – моноклеарные клетки периферической крови

МС – метаболический синдром

МТ – метотрексат

МЭД – минимальная эритемная доза

ПсА – псориатический артрит

ПУВА (PUVA) – псорален-ультрафиолет А-терапия

РКВКБ – Республиканская кожно-венерологическая клиническая больница

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

УФА – ультрафиолетовое излучение диапазона А (320–400нм)

УФБ 311 нм – узкополосное ультрафиолетовое излучение диапазона Б спектра 311 нм

BSA (Body Surface Area) – площадь псориатических поражений

CD (кластер дифференцировки) – маркер мембранных антигенов клеток костномозгового происхождения

CDSN – корнеодесмозин

CHAMPION – Comparative Study of Humira vs Methotrexate vs Placebo in Psoriasis Patients

EGF (Epidermal Growth Factor) – эпидермальный фактор роста

GWAS (genome-wide association study) – исследование геномных ассоциаций

HLA – главный комплекс гистосовместимости

IFN (ИФН) – интерферон

IL (ИЛ) – интерлейкин

METOP – METOthrexate in patients with moderate-to-severe plaque type Psoriasis

NK – естественные киллеры

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс определения площади поражения и оценки тяжести течения псориаза

PLGF – плацентарный фактор роста

PGE2 – простагландин E2

SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) – однонуклеотидный полиморфизм

Th – Т-хелпер

TLR (Toll-like receptor) – Толл-подобный рецептор

TNF (ФНО) – tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)

VEGF (Vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Альгханиним, А.М. Гендерно-возрастные характеристики больных с псориазом, пролеченные в условиях климатического режима в Иордании на Мертвом море / А.М. Альгханиним, Э.А. Баткаев, Н.Г. Куликова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2021. – № 3. – С. 17–21.
2. Айзятюлов, Р.Ф. Значение факторов риска в возникновении и течении псориазической болезни / Р.Ф. Айзятюлов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 1. – С. 41–43.
3. Бабаев, О.Р. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза / О.Р. Бабаев, О.О. Мельниченко // Вестник последипломного медицинского образования. – 2017. – № 2. – С. 24–29.
4. Бакулев, А.Л. Метотрексат: к вопросу об эффективности и безопасности применения препарата у больных псориазом / А.Л. Бакулев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 1. – С. 38–45.
5. Баткаева, Н.В. Распространенность псориазического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты / Н.В. Баткаева, Т.В. Коротаева, Э.А. Баткаев // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 19–22.
6. Бремя заболевания и особенности лечения псориаза в России: опрос пациентов и врачей, проведенный в условиях реальной практики / А.А. Кубанов, А.Л. Бакулев, Т.В. Фитилева [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 6. – С. 4–10.
7. Бутарева, М.М. Узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 311 нм в терапии больных псориазом с учетом изменения пролиферативной активности клеточных элементов кожи: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 – Кожные и венерические болезни / Бутарева Мария Михайловна; ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт». – Москва, 2006. – 114 с.

8. Гаранян, Л.Г. Оптимизация ведения больных вульгарным псориазом с учетом коморбидности, психического статуса и социально-экономического фактора: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Гаранян Лусинэ Гарегиновна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2019. – 149 с.
9. Генетические маркеры предрасположенности к псориазу / К. Баскаев, С. Шумилова, И. Корсунская [и др.] // Врач. – 2018. – Т. 29. – № 10. – С. 22–24.
10. Донцова, Е.В. Комплексная терапия псориаза, протекающего на фоне метаболического синдрома / Е.В. Донцова, Л.С. Круглова, О.Ю. Олисова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 6. – С. 253–260.
11. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации / Л.Ф. Знаменская, Л.Е. Мелехина, Е.В. Богданова, А.А. Минеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 5. – С. 20–29.
12. Заболеваемость псориазом в зависимости от региона Российской Федерации / Ж.В. Гудинова, В.А. Охлопков, Е.И. Полещук, Г.Н. Жернакова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2018. – Т. 21. – № 2. – С. 85–89.
13. Иммуные механизмы псориаза, новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, Д.Ф. Николас, Л. Пьюиг [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 35–47.
14. К вопросу о переносимости и безопасности фототерапии у больных псориазом / О.Ю. Олисова, Е.В. Грекова, К.В. Смирнов, О.С. Яцкова, Д.А. Корякин, Н.И. Меликова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26. – № 4. – С. 393–404.
15. Катунина, О.Р. Иммунная система кожи и ее роль в патогенезе псориаза / О.Р. Катунина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 19–22.
16. Катунина, О.Р. Участие компонентов врожденного иммунитета в патогенезе псориаза / О.Р. Катунина // Архив патологии. – 2011. – № 5. – С. 40–43.
17. Кешилева, З.Б. Распространенность псориаза в различных регионах Республики Казахстан / З.Б. Кешилева, Д.А. Оразымбетова, Л.Н. Тимофеева // Новости дерматологии и венерологии. – 2000. – № 3. – С. 40–42.

18. Клинико-эпидемиологические особенности псориаза в Республике Узбекистан / О.Ю. Олисова, Н.И. Меликова, У.А. Ташкенбаева, Н.В. Торчинский // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25. – № 2. – С. 127–132.
19. Клиническая оценка комбинированной иммуносупрессивной терапии псориаза / В.А. Охлопков, О.В. Правдина, Д.С. Мельниченко [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 64–69.
20. Клинические особенности псориаза среднетяжелой и тяжелой степени тяжести в Узбекистане / Н.И. Меликова, У.А. Ташкенбаева, А.Ш. Алиев, Ф.Ф. Хашимов // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Центральноеазиатский научно-практический журнал. – 2023. – № 1 (101). – С. 4–6.
21. Кожанов, А.С. Эпидемиологические и клинические особенности псориаза / А.С. Кожанов // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2016. – № 1. – С. 16–20.
22. Коротаева, Т.В. Использование метотрексата в лечении псориаза и псориатического артрита / Т.В. Коротаева, Е.Л. Насонов, В.А. Молочков // Современная ревматология. – 2013. – Т. 7. – № 2. – С. 45–52.
23. Кочергин, Н.Г. Итоги работы Первой Всемирной конференции по псориазу и псориатическому артриту / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова, С.Н. Кочергин // РМЖ. – 2006. – Т.14. – № 15. – С. 1152.
24. Кочергин, Н.Г. Особенности репертуара Т-клеточных рецепторов при псориазе / Н.Г. Кочергин, А.А. Парамонов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20. – № 2. – С. 97.
25. Кунгуров, Н.В. Биологическая терапия больных тяжелыми формами псориаза / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 4. – С. 91–95.
26. Летова, В.Е. Современные аспекты и лечение псориаза / В.Е. Летова, Х.А. Абдулкаримова, С.С. Щукина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – № 11. – С. 154–157.
27. Лечение больных атопическим дерматитом с применением селективной фототерапии УФ-лучами 311 нм / А.Е. Богадельникова, О.Ю. Олисова,

В.В. Владимиров, А.В. Микрюков // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 2. – С. 30–34.

28. Лечение больных псориазом ультрафиолетовой средневолновой фототерапией узкого спектра 311 нм / В.В. Владимиров, Л.В. Меньшикова, И.Г. Черемухина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 4. – С. 29–32.

29. Луценко, А.В. Выявление особенностей развития психических расстройств у больных псориазом / А.В. Луценко // Синергия Наук. – 2019. – № 33. – С. 540–549.

30. Мельниченко, О.О. Оптимизация терапии тяжелых форм псориаза: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Мельниченко Ольга Олеговна; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования России. – Москва, 2017. – 145 с.

31. Микрюков, А.В. Особенности течения псориаза у больных с избыточной массой тела и ожирением / А.В. Микрюков // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11. – № 6. – С. 52–56.

32. Мирахмедова, Х.Т. Вопросы диагностики, патогенеза псориазического артрита и разработка комплексной терапии: дис. ... док. мед. наук: 14.00.05 – Внутренние болезни, 14.00.11 – Дерматология и венерология / Мирахмедова Хилола Тухтасиновна; Ташкентская медицинская академия Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. – Ташкент, 2018. – 200 с.

33. Олисова, О.Ю. Современные подходы к ведению больных псориазом / О.Ю. Олисова // Российский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 4. – С. 182–185.

34. Олисова, О.Ю. Коморбидности при псориазе / О.Ю. Олисова, Л.Г. Гаранян // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19. – № 6. – С. 346–348.

35. 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.

36. Олисова, О.Ю. Влияние комбинированной терапии на экспрессию Ki-67 и Vcl-2 при псориазе / О.Ю. Олисова, Н.И. Меликова, У.А. Ташкенбаева //

Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26. – № 4 – С. 349–356.

37. Опыт применения ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа у больных псориазом / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, А.М. Соловьев, Т.В. Айвазова // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – № 4. – С. 24–29.

38. Опыт терапии больных псориазом с использованием селективного ингибитора сигнальных путей – препарата апремиласт / Н.В. Кунгуров, Н.В. Зильберберг, М.М. Кохан [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94. – № 6. – С. 67–76.

39. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом / Л.И. Маркушева, В.А. Самсонов, А.Г. Саруханова, М.В. Савватеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 4. – С. 4.

40. Пинсон, И.Я. Иммунопатологические механизмы псориаза и их коррекция при фототерапии УФБ лучами (308 нм) эксимерным лазером: дис. ... док. мед. наук: 14.00.11 – Кожные и венерические болезни / Пинсон Игорь Яковлевич; ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова. – Москва, 2006. – 183 с.

41. Понич, Е.С. Стратификация предикторов неэффективности системной базисной и биологической терапии при псориазе и обоснование применения методов фототерапии: дис. ... док. мед. наук: 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия / Понич Евгений Степанович; ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ. – Москва, 2017. – 292 с.

42. Притуло, О.А. Современные представления о патогенезе псориаза / О.А. Притуло, И.В. Рычкова // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – № 1. – С. 141–153.

43. Психодерматология: молекулярная общность псориаза и тревожного расстройства / В.В. Соболев, А.В. Третьяков, О.И. Рудько [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 15. – С. 10–15.

44. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии / А.Л. Бакулев, Т.В. Фитилева, Е.А. Новодережкина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – №3. – С. 67–76.
45. Псориаз: коморбидности и комедикации / Н. Кочергин, Л. Смирнова, Н. Потекаев, У. Билалова // Врач. – 2009. – № 5. – С. 15–20.
46. Псориаз, псориатический артрит, метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания. Что общего? / З.Р. Хисматуллина, А.М. Аминова, Д.П. Курочкин [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 139–147.
47. Рахматов, А.Б. Особенности течения псориаза в Узбекистане / А.Б. Рахматов, Т.П. Рахматов, О.А. Худжамбердыев // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2004. – № 2 (15). – С. 20–23.
48. Роль адипокинов и цитокинов в патогенезе псориаза у пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями / М.М. Хобейш, К.А. Сысоев, Е.В. Соколовский, С.В. Лапин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 1. – С. 26–35.
49. Роль эндогенного антимикробного пептида кателицидина LL-37 в развитии воспалительного процесса при псориазе / Е.А. Бахлыкова, С.Л. Матусевич, Н.Н. Филимонкова, Ю.С. Спирина // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10. – № 2–1 (19). – С. 255–257.
50. Салихова, А.Ф. Иммунологические особенности при ожирении и их взаимосвязь с нарушением углеводного обмена / А.Ф. Салихова, Л.М. Фархутдинова // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7. – № 1 (16). – С. 83–86.
51. Свистунова, Д.А. Эффективность комбинированной терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза с учетом цитокинового профиля и патоморфологических изменений в коже: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Свистунова Дарья Андреевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. – Москва, 2020. – 160 с.

52. Смирнова, С.В. Клинико-анамнестические критерии прогрессирования псориаза / С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, А.А. Барило // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 9–15.
53. Талыбова, А.М.П. Ближайшие и отдаленные результаты фототерапии средневолновым ультрафиолетовым излучением 311 НМ с учетом изучения иммунного статуса и морфофункционального состояния кожи больных псориазом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Талыбова Алия Мамед Паша кызы; ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет». – Москва, 2011. – 127 с.
54. Улащик, В.С. Общая физиотерапия: Учебник / В.С. Улащик, И.В. Лукомский; под ред. Т.Г. Дмитриенко. – Минск: Книжный дом, 2008. – 512 с. – ISBN: 978-985-489-850-6. – Текст: непосредственный.
55. Физиотерапия в дерматологии / Л.С. Круглова, К.В. Котенко, Н.Б. Корчажкина, С.Н. Турбовская. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 304 с. – ISBN: 978-5-9704-3918-0. – Текст: непосредственный.
56. Филимонкова, Н.Н. Псориатическая болезнь: клинико-иммунологические варианты, патогенетическое обоснование дифференцированной терапии: автореф. дис. док. мед. наук: 14.00.36 – Аллергология и иммунология; 14.00.11 – Кожные и венерические болезни / Филимонкова Нина Николаевна. – Челябинск, 2001. – 46 с.
57. Хайрутдинов, В.Р. Роль полиморфных генов программируемой клеточной гибели, Т-лимфоцитов и дендритных клеток в патогенезе псориаза: дис. ... док. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни; 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика / Хайрутдинов Владислав Ринатович; ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России. – Санкт-Петербург, 2013. – 281 с.
58. Чикин, В.В. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом / В.В. Чикин, Л.Ф. Знаменская, А.А. Минеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 5. – С. 86--90.
59. Шарапова, Е.Н. Комбинированное применение узкополосной средневолновой терапии и низких доз метотрексата в лечении больных псориазом: дис. ... канд.

мед. наук: 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия / Шарапова Елизавета Николаевна; Федеральное государственное учреждение Федеральный медицинский биофизический центр. – Москва, 2013. – 119 с.

60. Шарапова, Е.Н. Применение малых доз метотрексата и узкополосной средневолновой терапии в лечении больных вульгарным псориазом / Е.Н. Шарапова, Л.С. Круглова, О.В. Жукова // Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии. – 2013. – С. 123–126.

61. Штода, Ю.М. О коррекции нарушений ангиогенеза и гемостаза у больных псориазом в процессе цитостатической терапии / Ю.М. Штода // Практическая медицина. – 2014. – № 8 (84). – С. 66–68.

62. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1 / Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2; A. Strange, F. Capon, C.C. Spencer [et al.] // Nat Genet. – 2010. – Vol. 42. – № 11. – P. 985–990.

63. A pharmacogenetic study of methotrexate and polymorphisms of folate and pyrimidine metabolism in psoriasis / E. Campalani, M. Arenas, A.M. Marinaki [et al.] // Br J Dermatol. – 2006. – Vol. 154.

64. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis / P.M. Gordon, B.L. Diffey, J.N. Matthews, P.M. Farr // J Am Acad Dermatol. – 1999. – Vol. 4. – № 5, Pt. 1. – P. 728–732.

65. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis / G.H. Kingsley, A. Kowalczyk, H. Taylor [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2012. – Vol. 51. – № 8. – P. 1368–1377.

66. Abnormalities in cytokine secretion from mesenchymal stem cells in psoriatic skin lesions / R. Liu, Y. Yang, X. Yan, K. Zhang // Eur J Dermatol. – 2013. – Vol. 23. – № 5. – P. 600–607.

67. Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: a prospective study / A.A. Qureshi, P.L. Dominguez, H.K. Choi [et al.] // Arch Dermatol. – 2010. – Vol. 146. – № 12. – P. 1364–1369.

68. Alterations in plasma lipid profile and cardiovascular risk indicators in clinically subgrouped psoriasis / S. Srinivas, S. Nagendra, P. Goudappala, R.T. Kashinath // *Int J Res Dermatol.* – 2019. – Vol. 5. – № 2. – P. 295–299.
69. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / R.B. Warren, U. Mrowietz, R. von Kiedrowski [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – № 10068. – P. 528–537.
70. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008 / H. Eakahashi, K. Nakamura, F. Kaneko [et al.] // *J Dermatol.* – 2011. – Vol. 38. – № 12. – P. 1125–1129.
71. Anti-inflammatory effects of intravenous methotrexate associated with lipid nanoemulsions on antigen-induced arthritis / S.B. Mello, E.R. Tavares, M.C. Guido [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* – 2016. – Vol. 71. – № 1. – P. 54–58.
72. Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function / M. Holzer, P. Wolf, M. Inzinger [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2014. – Vol. 134. – № 3. – P. 635–642.
73. Asawanonda, P. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study / P. Asawanonda, Y. Nateetongrungsak // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. – Vol. 54. – № 6. – P. 1013–1018.
74. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population / L.D. Sun, H. Cheng, Z.X. Wang [et al.] // *Nat Genet.* – 2010. – Vol. 42. – № 11. – P. 1005–1009.
75. Association between moderate to severe psoriasis and periodontitis in a Scandinavian population / R. Skudutyte-Rysstad, E.M. Slevolden, B.F. Hansen [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2014. – Vol. 14. – P. 139.
76. Azfar, R.S. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology / R.S. Azfar, J.M. Gelfand // *Curr Opin Rheumatol.* – 2008. – Vol. 20. – № 4. – P. 416–422.

77. Balak, D.M. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives / D.M. Balak, E. Hajdarbegovic // *Psoriasis (Auckl)*. – 2017. – Vol. 7. – P. 87–94.
78. Blauvelt, A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis / A. Blauvelt, A. Chiricozzi // *Clin Rev Allergy Immunol*. – 2018. – Vol. 55. – № 3. – P. 379–390.
79. Boehncke, W.H. Psoriasis / W.H. Boehncke, M.P. Schön // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – № 9997. – P. 983–994.
80. Brezinski, E.A. Economic burden of psoriasis in the United States: a systematic review / E.A. Brezinski, J.S. Dhillon, A.W. Armstrong // *JAMA Dermatol*. – 2015. – Vol. 151. – № 6. – P. 651–658.
81. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review / E. Archier, S. Devaux, E. Castela [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2012. – Vol. 26. – Suppl. 3. – P. 22–31.
82. Cathelicidin antimicrobial peptide ll-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands / S. Morizane, K. Yamasaki, B. Mühleisen [et al.] // *J Investig Dermatol*. – 2012. – Vol. 132. – № 1. – P. 135–143.
83. Cather, J. Novel therapies for psoriasis / J. Cather, A. Menter // *Am J Clin Dermatol*. – 2002. – Vol. 3. – № 3. – P. 159–173.
84. CD69, HLA-DR and the IL-2R identify persistently activated T cells in psoriasis vulgaris lesional skin: blood and skin comparisons by flow cytometry / K. Ferenczi, L. Burack, M. Pope [et al.] // *J Autoimmun*. – 2020. – Vol. 14. – № 1. – P. 63–78.
85. Ceponis, A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis / A. Ceponis, A. Kavanaugh // *Clin Exp Rheum*. – 2010. – Vol. 28. – № 5, Suppl. 61. – S. 132–137.
86. Chan, T.C. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment / T.C. Chan, J.E. Hawkes, J.G. Krueger // *Ther Adv Chronic Dis*. – 2018. – Vol. 9. – № 5. – P. 111–119.
87. Charalambous, H. Psoriasis and radiotherapy: exacerbation of psoriasis following radiotherapy for carcinoma of the breast (the Koebner phenomenon) / H. Charalambous, D. Bloomfield // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. – 2000. – Vol. 12. – № 3. – P. 192–193.

88. Chipuk, J.E. How do BCL-2 proteins induce mitochondrial outer membrane permeabilization / J.E. Chipuk, D.R. Green // *Trends Cell Biol.* – 2008. – Vol. 18. – № 4. – P. 157–164.
89. Chrousos, G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation / G.P. Chrousos // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 332. – № 20. – P. 1351–1362.
90. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy / S. Coimbra, H. Oliveira, F. Reis [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2010. – Vol. 24. – № 12. – P. 1386–1394.
91. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo / E.O. Goktas, F. Aydin, N. Senturk [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2006. – Vol. 20. – № 5. – P. 553–557.
92. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis / W.L. Morison, K. Momtaz, J.A. Parrish, T.B. Fitzpatrick // *J Am Acad Dermatol.* – 1982. – Vol. 6. – № 1. – P. 46–51.
93. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis / U. Hüffmeier, S. Uebe, A.B. Ekici [et al.] // *Nat Genet.* – 2010. – Vol. 42. – № 11. – P. 996–999.
94. Corneodesmosomes and corneodesmosin: from the stratum corneum cohesion to the pathophysiology of genodermatoses / N. Jonca, E.A. Leclerc, C. Caubet // *Eur J Dermatol.* – 2011. – Vol. 21. – Suppl. 2. – P. 35–42.
95. Correia, B. Obesity: a key component of psoriasis / B. Correia, T. Torres // *Acta Biomed.* – 2015. – Vol. 86. – № 2. – P. 121–129.
96. Cross-phenotype association mapping of the MHC identifies genetic variants that differentiate psoriatic arthritis from psoriasis / J. Bowes, J. Ashcroft, N. Dand [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76. – № 10. – P. 1774–1779.
97. Deciphering the role of Th17 cells in human disease / C.M. Wilke, K. Bishop, D. Fox, W. Zou // *Trends Immunol.* – 2011. – Vol. 32. – № 12. – P. 603–611.

98. Development and reliability testing of a standardized questionnaire to assess psoriasis phenotype / A. Ehrlich, T. Koch, B. Amin [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. – Vol. 54. – № 6. – P. 987.e1–14.
99. Differential regulation of Bax and Bak by anti-apoptotic Bcl-2 family proteins Bcl-B and Mcl-1 / D. Zhai, C. Jin, Z. Huang [et al.] // *J Biol Chem.* – 2008. – Vol. 283. – № 15. – P. 9580–9586.
100. Diminished humoral responses against and reduced gene expression levels of human endogenous retrovirus-K (HERV-K) in psoriasis / R. Gupta, H.A. Michaud, X. Zeng [et al.] // *J Transl Med.* – 2014. – Vol. 12. – P. 256.
101. Duffin, K.C. Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association / K.C. Duffin, G.G. Krueger // *J Investig Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – № 4. – P. 827–833.
102. Eckel, R.H. The metabolic syndrome / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – № 9468. – P. 1415–1428.
103. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis / J. Meehansan, K. Ruchusatsawat, W. Sindhupak [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2011. – Vol. 21. – № 4. – P. 501–504.
104. Effect of Psoriasis Activity on Epidermal Growth Factor (EGF) and the Concentration of Soluble EGF Receptor in Serum and Plaque Scales / I. Flisiak, M. Szterling-Jaworowska, A. Baran, M. Rogalska-Taranta // *Clin Exp Derm.* – 2014. – Vol. 39. – № 4. – P. 461–467.
105. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis / E. Lie, D. van der Heijde, T. Uhlig [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – № 4. – P. 671–676.
106. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs metotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION) / J.H. Saurat, G. Stingl, L. Dubertret [et al.] // *Br J Derm.* – 2008. – Vol. 158. – № 3. – P. 558–566.

107. Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: a novel insight from Th17 cells / Y. Chen, T. Jiang, P. Chen [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2012. – Vol. 30. – № 2. – P. 224–230.
108. Enerbäck, C. Soluble biomarkers in psoriasis / C. Enerbäck // *Eur J Dermatol.* – 2011. – Vol. 21. – № 6. – P. 844–850.
109. Espinoza, L.R. Psoriatic arthritis: management / L.R. Espinoza, M.L. Cuellar. In: J.H. Klippel, P.A. Dieppe (Eds). *Rheumatology*. 2<sup>nd</sup> ed.– London: Mosby. – 1998. – P. 23–26. – Текст: непосредственный.
110. Expression of microsomal prostaglandin E synthase 1 in rheumatoid arthritis synovium / M. Westman, M. Korotkova, E. af Klint [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – № 6. – P. 1774–1780.
111. Genetic variation at the glycosaminoglycan metabolism pathway contributes to the risk of psoriatic arthritis but not psoriasis / A. Aterido, J.D. Cañete, J. Tornero [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2019. – Vol. 78. – № 3. – P. e214158.
112. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2 / E. Ellinghaus, D. Ellinghaus, P.E. Stuart [et al.] // *Nat Genet.* – 2010. – Vol. 42. – № 11. – P. 991–995.
113. Genome-wide meta-analysis of psoriatic arthritis identifies susceptibility locus at REL / E. Ellinghaus, P.E. Stuart, D. Ellinghaus [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2012. – Vol. 132. – № 4. – P. 1133–1140.
114. Genotype combination contributes to psoriasis: An exhaustive algorithm perspective / J. Dou, H. Guo, F. Cheng [et al.] // *PloS One.* – 2017. – Vol. 12. – № 10. – P. e0186067.
115. Ghoreschi, K. Jackpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases / K. Ghoreschi, M. Gadina // *Exp Dermatol.* – 2014. – Vol. 23. – № 1. – P. 7–11.
116. Global epidemiology of psoriasis: a systemic review of incidence and prevalence / R. Parisi, D.P. Symmons, C.E. Griffiths [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2013. – Vol. 133. – № 2. – P. 377–385.

117. Global report on psoriasis / World Health Organization, 2016. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf). ISBN: 978 92 4 156518 9. – Текст: непосредственный.
118. Green, D.R. The pathophysiology of mitochondrial cell death / D.R. Green, G. Kroemer // *Science*. – 2004. – Vol. 305. – № 5684. – P. 626–629.
119. Griffiths, C.E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C.E. Griffiths, J.N. Baker // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – № 9583. – P. 263–271.
120. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents / A. Menter, N.J. Korman, C.A. Elmetts [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2009. – Vol. 61. – № 3. – P. 451–485.
121. Heidenreich, R. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis / R. Heidenreich, M. Röcken, K. Ghoreschi // *Int J Exp Pathol*. – 2009. – Vol. 90. – № 3. – P. 232–248.
122. Jensen, P. Psoriasis and obesity / P. Jensen, L. Skov // *Dermatology*. – 2016. – Vol. 232. – № 6. – P. 633–639.
123. Highlighting Interleukin-36 Signalling in Plaque Psoriasis and Pustular Psoriasis / K. Furue, K. Yamamura, G. Tsuji [et al.] // *Acta Derm Venereol*. – 2018. – Vol. 98. – № 1. – P. 5–13.
124. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses / A. Hänsel, C. Günther, J. Ingwersen [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 127. – № 3. – P. 787–794.
125. Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women / S. Wu, W.Q. Li, J. Han [et al.] // *Arthritis Rheumatol*. – 2014. – Vol. 66. – № 2. – P. 304–310.
126. IL-17 induces an expanded range of downstream genes in reconstituted human epidermis model / A. Chiricozzi, K.E. Nogales, L.M. Johnson-Huang [ et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 2. – P. e90284.
127. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis / D.M. Sommer, S. Jenisch, M. Suchan [et al.] // *Arch Dermatol Res*. – 2006. – Vol. 298. – № 7. – P. 3321–3328.

128. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis / J. Rangel-Moreno, L. Hartson, C. Navarro [et al.] // *J Clin Invest.* – 2006. – Vol. 116. – № 12. – P. 3183–3194.
129. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study / A. Baranauskaite, H. Raffayová, N.V. Kungurov [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 71. – № 4. – P. 541–548.
130. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis / C.W. Lynde, Y. Poulin, R. Vender [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – Vol. 71. – № 1. – P. 141–150.
131. Interleukin-17+CD8+ T Cells Are Enriched in the Joints of Patients With Psoriatic Arthritis and Correlate With Disease Activity and Joint Damage Progression / B. Menon, N.J. Gullick, G.J. Walter [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66. – № 5. – P. 1272–1281.
132. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort / K. Danielsen, A.O. Olsen, T. Wilsgaard, A.S. Furberg // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 168. – № 6. – P. 1303–1310.
133. Is there a role for mast cells in psoriasis? / I.T. Harvima, G. Nilsson, M.M. Suttle, A. Naukkarinen // *Arch Dermatol Res.* – 2008. – Vol. 300. – № 9. – P. 461–478.
134. Kaur, J. A comprehensive review on metabolic syndrome / J. Kaur // *Cardiol Res Pract.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 943162.
135. Kim, G.K. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance / G.K. Kim, J.Q. Del Rosso // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2010. – Vol. 3. – № 1. – P. 32–38.
136. Kurd, S.K. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003–2004 / S.K. Kurd, J.M. Gelfand // *J Am Acad Dermatol.* – 2009. – Vol. 60. – № 2. – P. 218–224.
137. Leone, G. Photochemotherapy: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders /

- G. Leone, A. Pacifico, P. Iacovelli // *Clin Exp Dermatol.* – 2006. – Vol. 31. – № 2. – P. 200–205.
138. Li, K. A review of health outcomes in patients with psoriasis / K. Li, A.W. Armstrong // *Dermatol Clin.* – 2012. – Vol. 30. – № 1. – P. 61–72.
139. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study / P. Gisondi, I. Tinazzi, G. El-Dalati [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – Vol. 67. – № 1. – P. 26–30.
140. Mahil, S.K. Genetics of psoriasis / S.K. Mahil, F. Capon, J.N. Barker // *Dermatol Clin.* – 2015. – Vol. 33. – № 1. – P. 1–11.
141. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis / A.M. Lin, C.J. Rubin, R. Khandpur [et al.] // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 187. – № 1. – P. 490–500.
142. Menter, A. Current and future management of psoriasis / A. Menter, C.E. Griffiths // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – № 9583. – P. 272–284.
143. Methotrexate in psoriatic arthritis / Y.N. Singh, K.K. Verma, A. Kumar, A.N. Malavita // *J Assoc Physicians India.* – 1994. – Vol. 42. – № 11. – P. 860–862.
144. Methotrexate in psoriatic polyarthritis / R. Ranza, A. Marchesoni, A. Rosetti [et al.] // *J Rheumatol.* – 1993. – Vol. 20. – № 10. – P. 1804–1805.
145. Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor / S. Thomas, K.H. Fisher, J.A. Snowden [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – № 7. – P. e0130078.
146. Methotrexate vs Cyclosporine in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety / I. Flytström, B. Stenberg, A. Svensson, I.M. Bergbrant // *Br J Derm.* – 2008. – Vol. 158. – № 1. – P. 116–121.
147. MicroRNA-223 and miR-143 are important systemic biomarkers for disease activity in psoriasis / M.B. Løvendorf, J.R. Zibert, M. Gyldenløve [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2014. – Vol. 75. – № 2. – P. 133–139.
148. Microsomal Prostaglandin E Synthase is Regulated by Proinflammatory Cytokines and Glucocorticoids in Primary Rheumatoid Synovial Cells / D.O. Stichtenoth, S. Thorén, H. Bian [et al.] // *J Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – № 1. – P. 469–474.

149. Miossec, P. Targeting IL-17 and T(H)17 cells in chronic inflammation / P. Miossec, J.K. Kolls // *Nat Rev Drug Discov.* – 2012. – Vol. 11. – № 10. – P. 763–776.
150. Moon, H.S. Psoriasis and psycho-dermatology / H.S. Moon, A. Mizara, S.R. McBride // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2013. – Vol. 3. – № 2. – P. 117–130.
151. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity / D.M. Pariser, J. Bagel, J.M. Gelfand [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2007. – Vol. 143. – № 2. – P. 239–242.
152. Nestle, F.O. Psoriasis / F.O. Nestle, D.H. Kaplan, J. Barker // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – № 5. – P. 496–509.
153. Ogdie, A. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis / A. Ogdie, S. Schwartzman, M.E. Husni // *Curr Opin Rheumatol.* – 2015. – Vol. 27. – № 2. – P. 118–126.
154. Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients / A. Hofer, A.S. Hassan, F.J. Legat [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2005. – Vol. 152. – № 5. – P. 981–985.
155. Ortonne, J.P. Alefacept: a novel and selective biologic agent for the treatment of chronic plaque psoriasis / J.P. Ortonne, J.C. Prinz // *Eur J Dermatol.* – 2004. – Vol. 14. – № 1. – P. 41–45.
156. Palmer, M.T. Autoimmunity: increasing suspects in the CD4+ T cell lineup / M.T. Palmer, C.T. Weaver // *Nat Immunol.* – 2010. – Vol. 11. – № 1. – P. 36–40.
157. Parsed, D. Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo / D. Parsed, A.J. Kanwar, B. Kumar // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2006. – Vol. 20. – № 2. – P. 175–177.
158. Payne, R.A. Stress does not worsen psoriasis?--a controlled study of 32 patients / R.A. Payne, C.M. Rowland Payne, R. Marks // *Clin Exp Dermatol.* – 1985. – Vol. 10. – № 3. – P. 239–245.
159. Peters, B.P. Pathophysiology and treatment of psoriasis / B.P. Peters, F.G. Weissman, M.A. Gill // *Am J Health Syst Pharm.* – 2000. – Vol. 57. – № 7. – P. 645–659.
160. Pichlmeier, U. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral

administration of methotrexate / U. Pichlmeier, K.U. Heuer // *Clin Exp Rheumatol.* – 2014. – Vol. 32. – № 4. – P. 563–571.

161. Placenta growth factor (PIGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory skin disease / H.S. Young, L. Janes, D. Plant [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2006. – Vol. 154.

162. Pollock, R.A. Epigenetics of psoriatic disease: A systematic review and critical appraisal / R.A. Pollock, F. Abji, D.D. Gladman // *J Autoimmun.* – 2017. – Vol. 78. – P. 29–38.

163. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom / S.M. Langan, N.M. Seminara, D.B. Shin [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2012. – Vol. 132. – № 3, Pt. 1. – P. 556–562.

164. Prevalence of psoriasis in China: a population-based study in six cities / X. Ding, T. Wang, Y. Shen [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2012. – Vol. 22. – № 5. – P. 663–667.

165. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis / A.P. Villani, M. Rouzaud, M. Sevrain [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – Vol. 73. – № 2. – P. 242–248.

166. Psoriasis and associated psychiatric disorders: a systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation / B.I. Ferreira, J.L. Abreu, J.P. Reis, A.M. Figueiredo // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2016. – Vol. 9. – № 6. – P. 36–43.

167. Psoriasis and cardiometabolic traits: modest association but distinct genetic architectures / M. Koch, H. Baurecht, J.S. Ried [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2015. – Vol. 135. – № 5. – P. 1283–1293.

168. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management / J. Takeshita, S. Grewal, S.M. Langan [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 76. – № 3. – P. 393–403.

169. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis / A.W. Armstrong, C.T. Harskamp, J.S. Dhillon, E.J. Armstrong // *Br J Dermatol.* – 2014. – Vol. 170. – № 2. – P. 304–314.

170. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions / B.B. Davidovici, N. Sattar, J. Prinz [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2010. – Vol. 130. – № 7. – P. 1785–1796.
171. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? / L.C. Coates, O. FitzGerald, P.S. Helliwell, C. Paul // *Semin Arthritis Rheum.* – 2016. – Vol. 46. – № 3. – P. 291–304.
172. Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell functions in vivo / P. Saint-Mezard, C. Chavagnac, S. Bosset [et al.] // *J Immunol.* – 2003. – Vol. 171. – № 8. – P. 4073–4080.
173. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study / B. Lindelöf, B. Sigurgeirsson, E. Tegner [et al.] // *Lancet.* – 1991. – Vol. 338. – № 8759. – P. 91–93.
174. Quality of life in patients with psoriasis / M.J. Bhosle, A. Kulkarni, S.R. Feldman, R. Balkrishnan // *Health Qual Life Outcomes.* – 2006. – Vol. 4. – P. 35.
175. Rachakonda, T.D. Psoriasis prevalence among adults in the United States / T.D. Rachakonda, C.W. Schupp, A.W. Armstrong // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – Vol. 70. – № 3. – P. 512–516.
176. Raychaudhuri, S.P. Revisiting the Koebner phenomenon: role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis / S.P. Raychaudhuri, W.Y. Jiang, S.K. Raychaudhuri // *Am J Pathol.* – 2008. – Vol. 172. – № 4. – P. 961–971.
177. Remröd, C. Subjective stress reactivity in psoriasis - a cross sectional study of associated psychological traits / C. Remröd, K. Sjöström, Å. Svensson // *BMC Dermatol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 6.
178. Roenigk, H.H. Jr. Use of methotrexate in psoriasis / H.H. Roenigk Jr., H.I. Maibach, G.D. Weinstein // *Arch Derm.* – 1972. – Vol. 105. – № 3. – P. 363–365.
179. Role of apoptosis in disease / B. Favaloro, N. Allocati, V. Graziano [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2012. – Vol. 4. – № 5. – P. 330–349.
180. Rutkowska-Sak, L. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects / L. Rutkowska-Sak, M. Rell-Bakalarska, B. Lisowska // *Reumatologia.* – 2009. – Vol. 47. – № 4. – P. 207–211.

181. Ryan, C. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities / C. Ryan, B. Kirby // *Dermatol Clin.* – 2015. – Vol. 33. – № 1. – P. 41–55.
182. Schiepers, O.J. Cytokines and major depression / O.J. Schiepers, M.C. Wichers, M. Maes // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2005. – Vol. 29. – № 2. – P. 201–217.
183. Schulman, J.M. Indoor ultraviolet tanning and skin cancer: health risks and opportunities / J.M. Schulman, D.E. Fisher // *Curr Opin Oncol.* – 2009. – Vol. 21. – № 2. – P. 144–149.
184. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms / A.W. Armstrong, E.J. Armstrong, E.N. Fuller // *Br J Dermatol.* – 2011. – Vol. 165. – № 6. – P. 1162–1168.
185. Strober, B.E. Successful treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with etanercept and methotrexate in a patient newly unresponsive to infliximab / B.E. Strober // *Arch Dermatol.* – 2004. – Vol. 140. – № 3. – P. 366.
186. Successful Psoriasis Treatment Using NB-UVB with Methotrexate: The Vietnamese Experience / E.D. Van, T.P. Diem, V.B. Thi [et al.] // *Open Access Maced J Med Sci.* – 2019. – Vol. 7. – № 2. – P. 253–255.
187. Sundarajan, S. Comorbidities of psoriasis — Exploring the links by Network Approach / S. Sundarajan, M. Arumugam // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11. – № 3. – P. e0149175.
188. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender / I.Y.K. Iskandar, R. Parisi, C.E.M. Griffiths [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2021. – Vol. 184. – № 2. – P. 243–258.
189. Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis / H.B. Schonhaler, R. Huggenberger, S.K. Wculek [et al.] // *Proc. Natl Acad Sci USA.* – 2009. – Vol. 106. – № 50. – P. 21264–21269.
190. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans / T. McLaughlin, L.F. Liu, C. Lamendola [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014. – Vol. 34. – № 12. – P. 2637–2643.

191. Tertiary lymphoid tissues generate effector and memory T cells that lead to allograft rejection / I.W. Nasr, M. Reel, M.H. Oberbarnscheidt [et al.] // *Am J Transplant.* – 2007. – Vol. 7. – № 5. – P. 1071–1079.
192. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis / E.G. Harper, C. Guo, H. Rizzo [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – № 9. – P. 2175–2183.
193. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review / C. Ma, C.T. Harskamp, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 168. – № 3. – P. 486–495.
194. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis / C. Roubille, V. Richer, T. Starnino [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74. – № 3. – P. 480–489.
195. The practice guideline 'Photo(chemo)therapy and systemic therapy in severe chronic plaque-psoriasis' / P.I. Spuls, M.K. Tuut, J.J. van Everdingen [et al.] // *Ned Tijdschr Geneesk.* – 2004. – Vol. 148. – № 43. – P. 2121–2125.
196. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis / E.A. Dowlatshahi, M. Wakkee, L.R. Arends, T. Nijsten // *J Invest Dermatol.* – 2014. – Vol. 134. – № 6. – P. 1542–1551.
197. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity / W.H. Boehncke, S. Boehncke, A.M. Tobin, B. Kirby // *Exp Dermatol.* – 2011. – Vol. 20. – № 4. – P. 303–307.
198. The Risk of Developing Diabetes Mellitus in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study / L. Eder, V. Chandran, R. Cook, D.D. Gladman // *J Rheumatol.* – 2017. – Vol. 44. – № 3. – P. 286–291.
199. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a populationbased study / J.M. Gelfand, A.B. Troxel, J.D. Lewis [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2007. – Vol. 143. – № 12. – P. 1493–1499.

200. The role of focal infections in the pathogenesis of psoriasis and chronic urticarial / P.L. Brzewski, M. Spałkowska, M. Podbielska [et al.] // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2013. – Vol. 30. – № 2. – P. 77–84.
201. 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. – Vol. 27. – № 6. – P. 738–743.
202. Torres, T. Small Molecules in the Treatment of Psoriasis / T. Torres, P. Filipe // *Drug Dev Res.* – 2015. – Vol. 76. – № 5. – P. 215–227.
203. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis - a possible target for novel therapies? / M. Canavese, F. Altruda, T. Ruzicka, J. Schaubert // *J Dermatol Sci.* – 2010. – Vol. 58. – № 3. – P. 171–176.
204. Youle, R.J. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death / R.J. Youle, A. Strasser // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2008. – Vol. 9. – № 1. – P. 47–59.
205. Zhang, L.J. Type1 Interferons Potential Initiating Factors Linking Skin Wounds With Psoriasis Pathogenesis / L.J. Zhang // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1440.