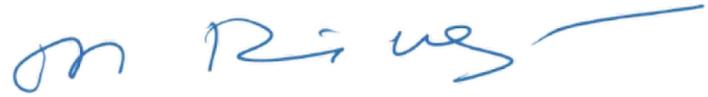


На правах рукописи



Меликова Нигина Исраиловна

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

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, доцент

Олисова Ольга Юрьевна
Ташкенбаева Умида Алишеровна

Официальные оппоненты:

Шарова Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, образовательный отдел, профессор

Корсунская Ирина Марковна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», лаборатория физико-химических и генетических проблем дерматологии, заведующая лабораторией

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» мая 2024 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Псориаз – один из наиболее распространенных и тяжелых хронических рецидивирующих дерматозов многофакторной природы с четкой генетической предрасположенностью и влиянием внешних факторов. 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. [Гудинова Ж.В. и соавт., 2018; Parisi R. et al., 2013].

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. [Бакулев А.Л. и соавт., 2018; Кочергин Н.Г. и соавт., 2017; Mahil S.K. et al., 2015].

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 [Притуло О.А. и соавт., 2017]. На основании ряда исследований геномных ассоциаций и их метаанализов было идентифицировано более 60 локусов восприимчивости, составляющие 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) [Баскаев К. и соавт., 2018].

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 псориатических очагах и активацией макрофагов, которые синтезируют большой спектр противовоспалительных медиаторов, к которым относятся фактор некроза опухолей (TNF- α) и интерлейкин (IL)-1 β . Th1, Th17 и Th22 и производные от них цитокины вносят свой вклад в сложную воспалительную среду, где обычно превалируют IFN γ , TNF α , IL-17, IL-22 и IL -23 [Lynde C. W. et al., 2014].

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 псориатическом эпидермисе обеспечивают лучшее понимание различных механизмов регуляции апоптотического клеточного цикла, участвующих в этом процессе [Перламутров Ю.Н. и соавт., 2018].

На сегодняшний день системная терапия среднетяжелой и тяжелой степени псориаза включает иммуносупрессивные средства (метотрексат, циклоспорин А), синтетические ретиноиды (ацитретин), тофацитиниб, ингибитор фосфодиэстеразы -4 [Кунгуров Н.В. и соавт., 2018; Coates L.C. et al., 2016]. Одним из эффективных методов лечения среднетяжелого псориаза являются различные варианты фототерапии, что связано с обоснованным влиянием УФО на патогенетические механизмы дерматоза [RohN.K. et al., 2015].

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.

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 распространённость псориаза в Республике Узбекистан за период с 2010 по 2019 гг.
2. Рассчитать прогностическую модель заболеваемости псориаза на ближайшие 5 лет
3. Выявить клинико-anamnestические особенности больных вульгарным псориазом в Республике Узбекистан.

4. Оценить динамику уровней экспрессии рецепторов CD3, пролиферативного индекса Ki67, антиапоптотического белка Bcl-2 на основании иммуногистохимических изменений в коже больных вульгарным псориазом до и после комбинированной терапии и провести корреляционную связь CD3, Ki67 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 распространённости псориаза в Республике Узбекистан и г. Ташкенте на 2025 год в возрастных группах в изучаемый период отмечались достоверные разнонаправленные тенденции динамики распространённости.

Впервые гистологическим и иммуногистохимическим методами изучен уровень экспрессии рецепторов CD3, пролиферативного индекса Ki67 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 распространённости псориаза в Республике Узбекистан на 2025 год в возрастных группах в изучаемый период отмечались достоверные разнонаправленные тенденции динамики распространённости. По данным прогноза на 2025 год распространённость 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 распространённость псориаза будет достоверно снижаться; в группах 0-14 лет и 50-64 года распространённость 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 диссертационного исследования, основанная на отображенных результатах апробированного научно-методического подхода, подвергается аналитическим методам обработки полученных результатов, точным расчетам, статистическому анализу и интерпретации полученных результатов.

Материалы диссертации и основные положения были доложены и обсуждены на: XXXIX Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Доказательная дерматология – настоящее и будущее» (г. Москва, 13 мая 2022); 31-м конгрессе European Academy of Dermatology and Venereology (*EADV*) (г. Милан, 7-10 сентября 2022); Международной научно-практической конференции «Новые технологии и методы терапии в медицине» (г. Ташкент, 25 марта 2023)

Апробация диссертационной работы состоялась на научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней им.В. А. Рахманова лечебного факультета Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) 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 им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), а также кафедры дерматовенерологии Республиканской кожно-венерологической клинической больницы (РКВКБ) 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; 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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 им. Н.В.Склифосовского Первого МГМУ им.И.М.Сеченова (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.

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. Всем пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование, включающее проведение клинического и биохимического исследований крови, которое осуществлялось на базе Республиканской кожно-венерологической клинической больницы Ташкентской медицинской академии. Для исключения противопоказаний к проведению ПУВА терапии и назначению метотрексата проводились консультации таких специалистов как терапевт, эндокринолог, окулист, гастроэнтеролога, психотерапевта, маммолога, гинеколога/уролога.

Критериями включения пациентов в исследование были: установленный диагноз «Вульгарный псориаз» средней и тяжелой степени тяжести; мужчины и женщины от 18 до 65 лет включительно; информированное добровольное согласие на участие в исследовании, подписанное пациентами.

Критериями невключения пациентов в исследование были: возраст младше 18 лет и старше 65 лет ; беременность, кормление грудью; наличие псориатического артрита; тяжелые генетические заболевания ; 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; 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: желание пациента прекратить участие в исследовании; несоблюдение режима, назначенной схемы обследования и лечения; заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью.

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, %). Критерием клинической эффективности проводимой терапии была редукция показателей индекса PASI.

В исследовании использовался русифицированный вариант опросника дерматологического индекса качества жизни, разработанный в 1994 году А.У.Финлей и Г.К. Хан и русифицированный в 2001 году проф. Кочергиным Н.Г. на кафедре кожных и венерических болезней ММА им. И. М. Сеченова.

Согласно задачам исследования 10 пациентам из первой группы, получавшей комбинированное лечение (Метотрексат+ПУВА терапия) до и после лечения проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии рецепторов CD3, CD15, CD30, эпидермального фактора роста (EGFR), маркера пролиферации Ki67 и антиапоптозного белка Bcl-2. 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-лизинным адгезивным покрытием и в течение 12 часов инкубировали в термостате. Далее проводилось депарафинирование срезов в растворах 2-х 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), В качестве специфических антител использовались первичные мышинные и кроличьи моноклональные и поликлональные античеловеческие антитела к CD3, Vcl-2, Ki-67 («Дакко», Дания). Для визуализации позитивных клеток применяли полимерную систему Envision («Дакко», Дания) и диаминобензидин (ДАБ, коричневое окрашивание) («Дакко», 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 720×530 мкм), выбранных с учетом степени интенсивности окраски (т.е. наибольшего скопления меченных клеток), используя компьютерную программу для анализа изображений UTHSCSA ImageTool 3.0 (США).

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.

Фотохимиотерапия проводилась с использованием ультрафиолетовой кабины ПУВА с длиной волны 320–400 нм. В качестве фотосенсибилизаторов за 2 часа до сеанса пациенты принимали Аммифурин, доза препарата рассчитывалась, исходя из веса больного (0.8мг/кг). 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/см² с последующим постепенным повышением дозы на $0,5-1$ Дж /см². В случае развития фотодерматита терапия временно приостанавливалась.

Метотрексат назначался в дозе 25 мг/нед внутримышечно. Также пациенты получали фолиевую кислоту в дозе 10 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.

Методы статистической обработки

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ретроспективная часть исследования

Оценка заболеваемости псориазом в республике Узбекистан в 2010-2019гг.

Нами был проведён оценочный расчёт показателей заболеваемости псориазом в Республике Узбекистан в 2010-2019 гг. Были изучены сведения о 970 пациентах старше 18 лет, внесенных в популяционный регистр псориатических заболеваний, созданный на базе Республиканской кожно-венерологической клинической больницы (РКВКБ) города Ташкента, Республиканского центра дерматологии Республики Узбекистан, обращавшихся за помощью с 2010 по 2019 год. 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, 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 лет как в общих группах так и группах, разделенных по полу, в изучаемый период не отмечалось достоверных изменений тенденции в динамикизаболеваемости псориазом.

Среди всего населения Республики Узбекистан в группах, разделенных по полу, в 2010-2019 гг. тенденция в динамики заболеваемости отсутствовала.

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. При этом при сравнении первого (2010) и последнего (2019) года тенденции отмечался выраженный рост распространённости (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 распространённость псориаза выросла как в группах мужчин, так и женщин, при чем по данным тенденции значительно достоверно 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 тоже 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 $t = 9,13$, $p = 0 < 0,01$; в г.Ташкент с $50,6 \pm 6,2$ до $61,1 \pm 6,9$, $p < 0,05$). Распространённость 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 распространённости. 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 распространённости псориаза не произошло. В общей группе 40-49 лет в Ташкенте в период с 2010-2019 гг. наблюдалось снижение распространённости с $43,4 \pm 9,3$ до $34,0 \pm 7,7$, 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 распространённости псориаза

у мужчин превышали уровни женщин. По данным тенденции в городе Ташкент в возрастной группе 50-64 года распространённость псориаза (на 100000 населения) достоверно снизилась с $23,1 \pm 7,6$ до $10,1 \pm 4,0$ ($p < 0,05$), причем отмечались достоверно более высокие темпы снижения показателя распространённости среди мужчин по сравнению с женщинами. Среди жителей г. Ташкента 65 лет и старше наблюдалось достоверное снижение показателя распространённости псориаза с $22,8 \pm 11,0$ до $8,0 \pm 5,9$ на 100000 тысяч населения (критерий $t=2,18$, $p=0,04$).

Таким образом, по результатам ретроспективного анализа, можно сделать вывод, что распространённость псориаза среди общего населения Республики Узбекистан и в частности в г. Ташкенте 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.

Прогнозирование распространённости псориаза в республике Узбекистан на 2025 г.

Нами был рассчитан прогноз распространённости псориаза среди совокупного населения Республики Узбекистан на 2025 год, а также в возрастных группах. 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 ситуации отсутствия достоверной тенденции среди общего населения сохраниться, то можно ожидать, что показатель распространённости псориаза 2025 года в Республике Узбекистан, не будет достоверно отличаться от показателя 2010 года (критерий $t=1,36$, $p=0,16$).

При прогнозировании распространённости псориаза в Республике Узбекистан на 2025 год в возрастных группах в изучаемый период отмечались достоверные разнонаправленные тенденции динамики распространённости. По данным прогноза на 2025 год распространённость 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 распространённость псориаза в Республике Узбекистан будет достоверно снижаться. В группах 0-14 лет и 50-64 года распространённость псориаза в Республике Узбекистан по данным прогноза достоверно меняться не будет.

Также нами был рассчитан прогноз распространённости псориаза среди совокупного населения города Ташкента на 2025 год. Прогнозируемый показатель составил - $32,1 \pm 2,5$. Это означает, что если выявленная нами ситуация отсутствия достоверной тенденции среди общего населения сохраниться, то можно ожидать, что показатель распространённости псориаза 2025 года в г. Ташкенте, не будет достоверно отличаться от показателя 2010 года (критерий $t=1,36$,

$p=0,16$). Согласно уравнению линейной регрессии, прогнозируемый показатель распространённости псориаза среди детей 0-14 лет на 2025 год в г. Ташкенте, 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 распространённости псориаза 2025 года в г. Ташкенте, 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 Ташкента продолжится, то прогнозируемый показатель распространённости 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 распространённости псориаза сохраниться, то прогнозируемый показатель распространённости 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 распространённости псориаза в данной группе сохраниться, то прогнозируемый показатель распространённости псориаза 2025 года в г. Ташкенте 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 распространённости псориаза среди общего населения в городе Ташкенте 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 распространённость 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 распространённость псориаза в городе Ташкент будет достоверно снижаться. В группе 0-14 лет и в группе 30-39 лет, распространённость псориаза в городе Ташкент по данным прогноза на 2025 год достоверно меняться не будет.

Клинико-anamнестические 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 были молодого, трудоспособного возраста (от 21 до 45 лет). 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 33 (30%) 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%) 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%).

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. 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 псориатического 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 D₃. 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 УФВ-терапия 311нм - 17,3%. Однако, при проведении перечисленных методов отмечались недостаточная эффективность, развитие побочных эффектов и кратковременный период ремиссии.

Оценка эффективности комбинированного применения ПУВА-терапии и метотрексата у больных вульгарным псориазом

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 течении 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- метотексат). При тяжелой степени тяжести в группе 1 редукция индекса в среднем составила 87%, в группе 2 - 63%.

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 4й неделе не был достигнут ни в одной из исследуемых групп. Анализируя эффект терапии пациентов первой группы на 8й 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. Клинические наблюдения до и после лечения ПУВА-терапии и метотрексатом представлены на Рисунках 1, 2.

PASI 32**PASI 6**

Рисунок 1 – Пациент А.М., 61 год. Вульгарный псориаз , тяжелая степень тяжести (до и после лечения)

PASI 42**PASI 10**

Рисунок 2 – Пациент П.Р, 57 лет. Вульгарный псориаз, тяжелая степень тяжести (до и после лечения)

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 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%) имели кратковременный характер и проходили при соблюдении инструкции по приёму фотосенсибилизатора, корректировке дозы облучения и регулярном применении эмолентов, 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.

Оценка гистологических и иммуногистохимических изменений до и после комбинированного метода лечения.

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 и заключались в наличии паракератоза, акантоза с удлинением эпидермальных выростов, увеличение толщины эпидермиса, удлинённые и отечные дермальные сосочки, повышенной васкуляризации дермы, лимфогистиоцитарной инфильтрации вокруг сосудов.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов клетками инфильтрата были в основном CD3+ Т-лимфоциты (Рисунок 3), 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 ($34/0,35\text{мм}^2$ $p<0,01$). При проведении корреляционного анализа выявлена сильная прямая связь между количеством в коже CD3+ клеток и толщиной эпидермиса ($r=0,753$, $p<0,01$), общим количеством Ki67+ 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+ -Т-лимфоцитов в дерме и эпидермисе (Рисунок 3).

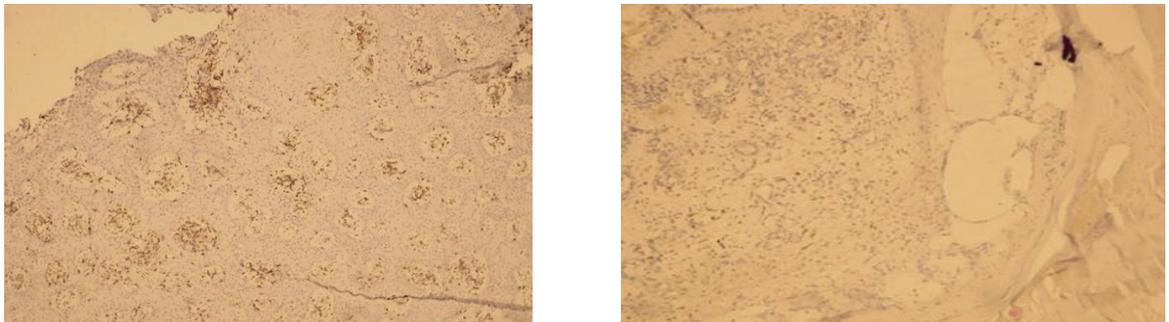


Рисунок 3 –Количество CD3+ -Т-лимфоцитов до и после лечения.Иммуногистохимическая пероксидазная реакция, X200

Нами были подсчитаны отдельно Ki67+ клетки эпидермиса и дермы. У больных псориазом до лечения численность Ki67+-клеток в эпидермисе - $178/0,35\text{мм}^2$, было 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 ($p < 0,01$). (рис.4) 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 ($r=0,951$, $p < 0,01$)

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 (Рисунок 4).

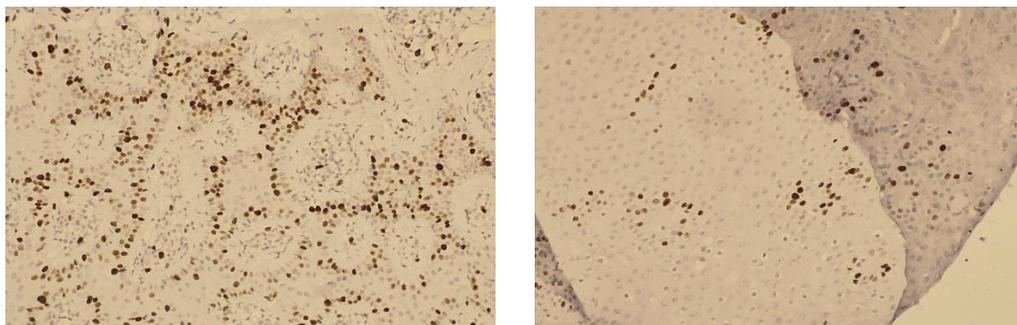


Рисунок 4 – Маркер клеточной пролиферации Ki67 до и после лечения
Иммуногистохимическая пероксидазная реакция, X200

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. (рис.5) 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 ($58/0,38 \text{ мм}^2$ $p < 0,01$), и в 13,2 раза больше, чем у здоровых людей 2 ($12/0,38 \text{ мм}^2$ $p < 0,01$).

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 ($r=0,462$, $p < 0,01$).

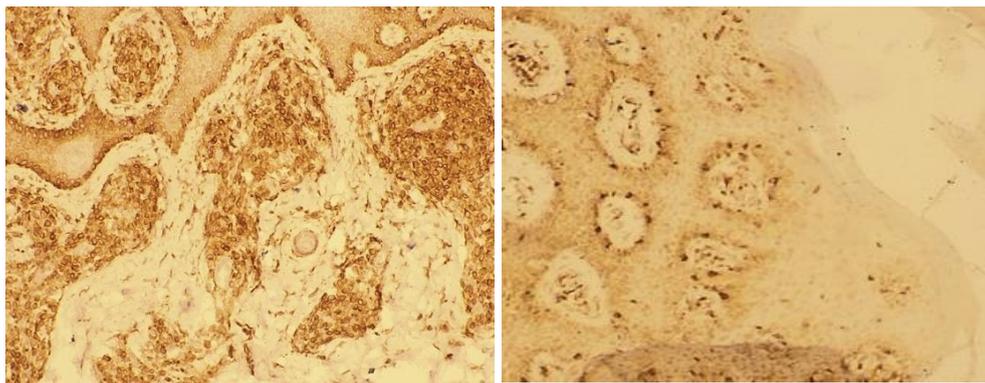


Рисунок 5 – Антиапоптотический белок Bcl-2 до и после лечения
Иммуногистохимическая пероксидазная реакция, X200

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, 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 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.

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 распространённости псориаза в Республике Узбекистан на 2025 год в возрастных группах отмечались достоверные разнонаправленные тенденции динамики. По данным прогноза на 2025 год распространённость 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 распространённость псориаза будет достоверно снижаться; в группах 0-14 лет и 50-64 года распространённость псориаза достоверно меняться

не будет. По данным прогноза на 2025 год распространённость 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 распространённость псориаза в городе Ташкент будет достоверно снижаться; в группе 0-14 лет и в группе 30-39 лет, распространённость 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 $21,71 \pm 0,55$ 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-х разового облучения в неделю в комбинации с внутримышечными инъекциями метотрексатом 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 (МЭД) и составляла 0,5–1 Дж/см с последующим постепенным повышением дозы на 0,5 Дж/см².

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Меликова Н.И.** Ретроспективный анализ больных вульгарным псориазом в Республике Узбекистан по данным Республиканской кожно-венерологической клинической больницы / Олисова О.Ю., **Меликова Н.И.**, Ташкенбаева У.А., Алиев А.Ш. // Сборник тезисов XXI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов. – 2021. – С.14
2. **Меликова Н.И.** Распространенный вульгарный псориаз в Республике Узбекистан по данным Республиканской кожно-венерологической клинической больницы(РКВКБ), г. Ташкент. Олисова О.Ю., **Меликова Н.И.**, Ташкенбаева У.А., Алиев А.Ш.// Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – 2021. – №3(51). – С.39-40
3. **Меликова Н.И.** Клинико-эпидемиологические особенности псориаза в Республике Узбекистан / Олисова О.Ю., **Меликова Н.И.**, Ташкенбаева У.А., Торчинский Н.В.// **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2022. – № 25 (2). – С. 127-132 [Scopus]
4. **Меликова Н.И.** 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, центральноазиатский научно-практический журнал. – 2023. – № 1. – С.4-6
5. **Меликова Н.И.** Влияние комбинированной терапии на экспрессию Ki-67 и Vcl-2 при псориазе/ Олисова О.Ю., **Меликова Н.И.**, Ташкенбаева // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2023. – № 26 (4). – С. 377-384 [Scopus]
6. **Меликова Н.И.** 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. – № 26 (4). – С.393-404 [Scopus]
7. **Меликова Н.И.** Особенности экспрессии рецепторов CD3, ki67, bcl-2 при вульгарном псориазе // Олисова О.Ю., **Меликова Н.И.**, Ташкенбаева У.А. // Сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием «Рахмановским чтениям 40 лет». – 2023. – С.20-21

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

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

Th - Т хелпер

ПУВА (PUVA) – псорален-ультрафиолет А- терапия МТ - метотрексат

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

ИФН (IFN) – интерферон

ФНО (TNF) – фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor) Bcl – внутриклеточный белковый фактор, регулятор апоптоза Ki-67 – маркер клеточной пролиферации

IL (ИЛ) – интерлейкин