

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САМАРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Арсеньева Антонина Александровна

**Усовершенствование методов оценки результатов системной терапии
псориаза: иммунологические и микробиологические критерии**

3.2.7. Иммунология

1.5.11. Микробиология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент

Мигачёва Наталья Бегиевна

доктор медицинских наук, профессор

Лямин Артем Викторович

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ПСОРИАЗ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы).....	19
1.1. Введение	19
1.2. Патогенез псориаза: клеточные и гуморальные механизмы	21
1.3. Микробиологические аспекты псориаза	27
1.4. Современные подходы к терапии псориаза	44
1.5. Иммунологические биомаркеры для прогнозирования эффективности биологической и системной терапии псориаза	55
1.6. Заключение	64
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	66
2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование	66
2.2. Сбор жалоб, анамнеза, проведение физикального обследования	69
2.3. Лабораторные методы исследования	74
2.3.1. Взятие крови	74
2.3.2. Общеклинический анализ крови	75
2.3.3. Биохимический анализ крови	76
2.3.4. Копрологического исследование	77
2.3.5. Иммунологические исследования	78
2.3.6. Молекулярно-генетические исследования	79
2.3.7. Микробиологические исследования	82
2.4. Методы построения расчетного алгоритма персонализированного подбора терапии при псориазе	84
2.5. Статистическая обработка данных	89
ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ЛИЦ	91
3.1. Клиническая характеристика пациентов с псориазом до начала терапии	91

3.2. Клиническая характеристика пациентов с псориазом после проведения терапии	95
3.3. Нежелательные эффекты и инфекционные осложнения у наблюдаемых пациентов на фоне проведенной терапии	103
3.4. Характеристика результатов общеклинических лабораторных исследований	108
3.4.1. Оценка параметров общего анализа крови у пациентов разных групп	108
3.4.2. Сравнение параметров общего анализа крови до и после проведенной терапии	111
3.4.3. Анализ параметров биохимического анализа крови у пациентов разных групп после проведенной терапии	119
3.4.4. Анализ динамики параметров биохимического анализа крови у пациентов разных групп в течение периода наблюдения	122
3.4.5. Анализ параметров копрологического исследования у пациентов разных групп после терапии	127
3.5. Резюме	130
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	132
4.1. Генетические особенности пациентов с псориазом после специфической терапии	132
4.2. Иммунологический профиль пациентов с псориазом до и после специфической терапии	146
4.3. Резюме	151
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	152
5.1. Биологическое разнообразие орофарингеальной микробиоты у пациентов с псориазом до лечения	153

5.2. Биологическое разнообразие орофарингеальной микробиоты у пациентов с псориазом после лечения	155
5.3. Анализ изменений биоразнообразия орофарингеальной микробиоты после лечения у пациентов разных групп.....	157
5.4. Биологическое разнообразие кожной микробиоты у пациентов с псориазом до лечения	165
5.5. Биологическое разнообразие кожной микробиоты у пациентов с псориазом после лечения.....	168
5.6. Анализ изменений биоразнообразия кожной микробиоты после лечения у пациентов различных групп лечения.....	170
5.7. Анализ зависимости частоты встречаемости отдельных орофарингеальных и кожных микроорганизмов до и после лечения в различных группах.....	176
5.8. Анализ разнообразия кишечной микробиоты у пациентов с псориазом до и после терапии.....	178
5.9. Анализ доминирующей микробиоты толстого кишечника пациентов различных групп до и после специфической терапии	193
5.10. Анализ факторов патогенности доминирующей микробиоты толстого кишечника пациентов различных групп до и после специфической терапии	195
5.11. Резюме.....	199
ГЛАВА 6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА НА ОСНОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ	203
6.1. Прогнозирование эффективности системной иммуносупрессивной терапии псориаза.....	203
6.2. Прогнозирование эффективности системной иммуносупрессивной терапии псориаза артропатического	208
6.3. Прогнозирование эффективности применения генно-инженерной биологической терапии для псориаза	211

6.4. Разработка алгоритма оптимального выбора варианата системной терапии псориаза у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением на основании клинических, лабораторных, иммуногенетических иммунологических и микробиологических критериев.....	215
6.4.1. Оценка исходных данных	215
6.4.2. Формирование итогового файла на основе общей клинической таблицы.....	216
6.4.3. Предобработка данных и принцип работы алгоритма	217
6.4.4. Методика расчета вероятности эффективности, риска, безопасности и интегрального показателя терапии	218
6.4.5. Принцип формирования терапевтических рекомендаций	219
6.4.6. Ранжированный перечень наиболее значимых признаков	220
6.4.7. Ограничения применения стандартных метрик качества модели	223
6.5. Резюме.....	224
ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ.....	226
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	234
ВЫВОДЫ	251
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	255
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	256
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	258

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Псориаз (ПсО) — хроническое системное иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется высокой распространенностью, хроническим рецидивирующим течением и снижением качества жизни пациентов, чем и обусловлена высокая актуальность проблемы [314]. В настоящее время не вызывает сомнений наличие генетической предрасположенности к развитию ПсО, а также активно изучается полиморфизм генов, определяющий как риск более тяжелого течения заболевания, так и ответ на различные варианты терапии [185]. Распространенность и заболеваемость могут различаться в зависимости от географического положения, возраста и других факторов. В общей сложности ПсО страдают 2,3 % населения мира, при этом самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются в Европе и Северной Америке, а мужчины чаще страдают ПсО, чем женщины [100].

В Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики, распространенность ПсО в 2021 году составила 243,7 случаев на 100 тысяч населения [30, 61]. ПсО в настоящее время считается неизлечимым заболеванием, а существующие методы терапии направлены на снижение кожного и системного воспаления и облегчения клинических симптомов [108]. Для пациентов с умеренным течением заболевания основным вариантом терапии является местное лечение, чаще всего топические кортикостероиды [116, 188]. В более тяжелых случаях, особенно при развитии псориатического артрита, пациенты должны получать препараты, обладающие системным противовоспалительным, как правило, иммуносупрессивным эффектом, а также генно-инженерную биологическую терапию [304].

По актуальным данным ПсО является сложным иммуноопосредованным процессом, формирующимся в результате генетически обусловленной дисфункции иммунной системы, запускающей мощный каскад воспалительных реакций.

Активированные дендритные клетки кожи стимулируют Т-лимфоциты (Th1 и Th17), которые начинают атаковать кератиноциты (КС), составляющие около 90 % эпидермальных клеток и являющиеся важнейшими неиммунными клетками, обуславливающими начало и прогрессирование ПсО за счет их способности к повышенной пролиферативной активности [90, 105, 345].

Патологическая активация Т-лимфоцитов в дебюте ПсО приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, важнейшими из которых являются фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерферон γ (IFN- γ), интерлейкины (IL) 17 и 23. TNF- α является провоспалительным цитокином, секретируемым дендритными клетками, Т-клетками, макрофагами и некоторыми неиммунными клетками, такими как фибробласты. TNF- α действует как основной медиатор во время начальной фазы ПсО и может поддерживать заболевание в течение длительного времени. TNF- α вмешивается в воспалительные каскады, способствует росту клеток, неоваскуляризации и апоптозу и регулирует агрегацию других иммунных клеток в месте поражения [253]. Современное понимание иммунопатогенеза псориаза лежит в основе методов его системной терапии, направленной на подавление патологических иммунных реакций.

Данные о взаимосвязи отдельных микроорганизмов с наличием ПсО и степенью его тяжести довольно противоречивы, что усугубляется отличиями в методологии проводимых исследований в контексте техники сбора материала и используемых методов идентификации [242]. Влияние микроорганизмов на процессы воспаления при ПсО может быть связано как с уменьшением численности нормальной кожной микробиоты, так и с вовлечением некоторых ее представителей в патологические процессы вследствие измененной микроэкологии [104, 124, 183]. Так, при ПсО, как и при многих других хронических дерматозах, до сих пор нет единого мнения по поводу того, является ли дисбиоз кожного микробиологического сообщества первичным триггером воспалительных процессов, или отклонения в составе нормальной микробиоты связаны со срывом работы иммунной системы и вторично вовлекаются в порочный круг воспаления [256, 298].

Растущий интерес исследователей к взаимосвязи кишечной микробиоты с механизмами развития и поддержания воспалительного процесса при ПсО, безусловно, направлен на поиск новых терапевтических стратегий, связанных с возможностями модификации кишечной микробиоты [192, 247]. Изменение ее может привести к чрезмерному росту или аномальному увеличению количества патогенных микроорганизмов, что, в свою очередь, приводит к увеличению выработки и высвобождению патоген-ассоциированных молекулярных паттернов [137]. У пациентов с ПсО такие молекулярные паттерны могут распознаваться рецепторами PRR (паттерн-распознающими рецепторами), тем самым активируя иммунные реакции в кератиноцитах или дендритных клетках [191, 337].

Активное развитие иммунологии и иммуногенетики, а также прогресс современной микробиологии, дали возможность широко внедрить в клиническую практику новые методы системной терапии ПсО, эффективность и безопасность которых значительно варьируют, что требует проведения исследований, направленных на изучение и совершенствование оценки исходов системной терапии заболевания [111, 297]. Одной из наиболее важных нерешенных проблем персонифицированного подхода к лечению пациентов с псориазом среднетяжелой и тяжелой степеней тяжести является обоснование выбора препаратов для стартовой терапии.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время проблема персонифицированного подхода к лечению пациентов с ПсО со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания является актуальной и, по данным литературы, не имеет единого решения [17, 31, 34, 39, 41, 55, 74, 296].

Современный подход к назначению терапии псориаза преимущественно основан на анализе клинической симптоматики и ограниченного перечня лабораторных данных. Однако, учитывая иммуноопосредованный механизм заболевания и потенциальное влияние на течение заболевания

микробиологических факторов, представляется важным внедрять комплексный междисциплинарный подход к выбору стартовой терапии с учетом иммуногенетических и микробиологических данных и методов их исследования [5, 15, 32, 35, 50, 75, 176]. К настоящему моменту недостаточно данных о взаимосвязи клинико-лабораторной картины с цитокиновым профилем пациентов и особенностях симбиотических микробных сообществ различных локусов, что и обосновало цель и задачи проведения исследования [36, 47, 48, 57, 212].

В настоящее время проводятся исследования по изучению предикторов потенциальной эффективности различных иммунобиологических препаратов у пациентов с псориазом, однако полученные результаты не предоставляют достаточно данных для использования их в реальной клинической практике [9, 56, 64, 152].

Цель и задачи исследования

Определить иммунологические, генетические и микробиологические особенности течения псориаза у пациентов на фоне различных вариантов системной терапии для усовершенствования предиктивной оценки результатов лечения.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности различных вариантов системной терапии (цитостатической и генно-инженерной биологической терапии) у пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения по сравнению с топической терапией на основании комплексной оценки клинико-лабораторных данных.
2. Выявить основные генетические полиморфизмы провоспалительных цитокинов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза и их взаимосвязь с результатами различных вариантов системной терапии.

3. Оценить цитокиновый профиль у пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения, а также динамику уровня IL-4, IL-12, IL-17, IL-23a, IL-26, α TNF на фоне различных вариантов терапии.

4. Изучить взаимосвязь уровня различных цитокинов до начала лечения с исходами цитостатической и генно-инженерной биологической терапии у пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения.

5. Установить особенности биологического разнообразия микробных сообществ слизистой оболочки верхних дыхательных путей и кожи у пациентов с псориазом, а также изменение их состава на фоне различных вариантов терапии.

6. Провести метагеномный анализ и оценить изменение распространенности основных факторов патогенности просветной микробиоты толстой кишки у пациентов с псориазом на фоне различных видов терапии.

7. Изучить взаимосвязь состава орофарингеальной, кожной и кишечной микробиоты с результатами различных вариантов терапии у пациентов с псориазом.

8. На основании полученных взаимосвязей разработать математические прогностические модели эффективности и безопасности различных вариантов системной терапии пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения.

9. Предложить алгоритм оптимального выбора варианта системной терапии псориаза у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением с учетом стратификации клинических, иммуногенетических, иммунологических и микробиологических критериев.

Научная новизна

Определены основные полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза, ассоциированные с эффективностью различных вариантов системной терапии.

Впервые определены иммунологические предикторы риска неэффективности системной иммуносупрессивной терапии у пациентов с псориазом и псориатическим артритом.

Разработаны прогностические модели эффективности системной цитостатической терапии псориаза у пациентов с псориатическим поражением суставов в зависимости от уровня IL-12 и показателей BSA (Body Surface Area) (Патент на изобретение №2848879, Патент на изобретение №2848878, Программа ЭВМ №2025667602).

Проведена оценка изменения состава кожной и орофарингеальной микробиоты на фоне применения различных вариантов лечения псориаза, выявлены микроорганизмы, которые можно рассматривать в качестве предикторов эффективности терапии.

Изучены особенности биологического разнообразия просветной микробиоты толстой кишки у пациентов с псориазом на фоне различных вариантов системной терапии и определены ключевые факторы патогенности доминирующих микроорганизмов.

Предложен алгоритм оптимального выбора вариантов системной терапии псориаза у пациентов, с использованием выявленных иммунологических, генетических и микробиологических предикторов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты исследования меняют представление о роли иммунологических и микробиологических подходов к оценке результатов системной терапии псориаза. Проведенный анализ открывает предпосылки к расширению теоретического понимания влияния иммунологических и микробиологических особенностей течения псориаза на исход его лечения и обосновывает более эффективное внедрение в практическую работу персонифицированного подхода при выборе варианта системной терапии пациентов с данной патологией. Определена роль клинических, лабораторных,

иммунологических, генетических и микробиологических показателей в качестве предиктивных маркеров результатов лечения.

Определены ключевые мутации в генах провоспалительных цитокинов, имеющие прогностическое значение, а также выявлены микробиологические предикторы эффективности лечения, которые могут быть использованы при выборе варианта системной терапии.

Разработаны и внедрены в клиническую практику прогностические модели эффективности системной терапии псориаза у пациентов с псориатическим поражением суставов в зависимости от уровня IL-12 и показателей BSA.

Предложен алгоритм оптимального выбора варианта терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза на основании оценки индекса эффективности/безопасности с учетом клинических, лабораторных, иммунологических, генетических и микробиологических предикторов.

Практическая значимость работы заключается в возможности раннего внедрения алгоритмов прогнозирования эффективности и рисков развития нежелательных эффектов различных вариантов системной терапии псориаза. Предложенный алгоритм может быть использован специалистами клинической практики при выборе варианта системной терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза. Полученные в ходе исследования результаты актуализируют необходимость оценки цитокинового профиля, генетических полиморфизмов, состава нормальной орофарингеальной и кожной микробиоты у пациентов с псориазом, что расширяет возможности использования иммунологических и микробиологических ресурсов лабораторий для улучшения исходов системной терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза.

Методология и методы исследования

Дизайн диссертационного исследования спланирован в соответствии с поставленной целью и задачами на основании анализа литературных данных

российских и зарубежных авторов по проблемам оптимизации методов системной терапии псориаза с учетом иммунологических и микробиологических особенностей. В группе лиц, включенных в исследование, были получены клинические и анамнестические данные, соответствующие диагнозу псориаз. При отборе пациентов для проведения исследования клиническая симптоматика оценивалась на основании субъективных жалоб, характерного анамнеза, в том числе семейного, а также физикального обследования с последующей оценкой полученных данных с помощью шкал PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и BSA. Проведено слепое рандомизированное проспективное исследование, предложен алгоритм оптимального выбора варианта системной терапии псориаза у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением.

Положения, выносимые на защиту

1. Различные виды лечения пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения характеризуются разнообразными вариантами исходов с точки зрения эффективности и риска развития нежелательных эффектов, а также динамики клинических и лабораторных показателей, что обосновывает необходимость разработки ранних иммунологических и микробиологических критериев для усовершенствования методов предиктивной оценки результатов системной терапии.
2. Исходы системной терапии псориаза у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ассоциированы с полиморфизмами генов цитокинов. Наиболее значимыми являются мутации в генах IL17A, TNF, IL12B, что сопровождается изменениями уровней соответствующих интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов, получавших различные виды системной терапии, и может быть использовано для прогнозирования эффективности лечения и оптимизации выбора варианта терапии.
3. Состав кожной и орофарингеальной микробиоты у пациентов на фоне различных вариантов лечения характеризуется изменением доминирования и

частоты встречаемости различных микроорганизмов. Достоверные изменения в биологическом разнообразии микробиоты кожи затрагивают представителей рода *Staphylococcus* и других грамположительных кокков, микробиоты глотки: *Streptococcus* spp., *Neisseria* spp. и *Rothia* spp., что может быть использовано в качестве микробиологического предиктора эффективности различных вариантов терапии. При этом системные препараты не оказывают достоверного негативного или позитивного влияния на состав просветной микробиоты толстой кишки.

4. Разработанные прогностические модели позволяют на основании клинических, лабораторных, генетических, иммунологических и микробиологических критериев оценить потенциальную эффективность и безопасность системной терапии у пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения, что может быть внедрено в клиническую практику в виде алгоритма оптимального выбора варианта лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Тема работы, использованные материалы и методы, полученные результаты, их обсуждение, выводы и практические рекомендации соответствуют паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология, а именно: пункту 2 – изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии; 5 – изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоимунные болезни) и других заболеваний; пункту 6 – разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунологических процессов; 1.5.11. Микробиология, а именно: пункту 3 – биологическое разнообразие микроорганизмов, включая разнообразие типов энергетического обмена и источников углерода; пункту 11 – геномный и метагеномный анализ микроорганизмов и их сообществ; пункту 12 – патогенные микроорганизмы, факторы вирулентности и патогенности.

Степень достоверности и апробация результатов

Изложенные в диссертационном исследовании результаты опубликованы в открытой печати. Достоверность представленных в диссертации данных обусловлена объемом экспериментального материала и подтверждается использованием современных методов исследования, соответствующих целям работы и поставленным задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, приведенных в таблицах и рисунках. Интерпретация полученных результатов проведена с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные положения работы доложены и апробированы на следующих научных форумах: Научно-практическая конференция «Современные подходы в лечении заболеваний кожи», г. Самара, 2023 г.; Научно-практическая конференция «Дерматовенерология и косметология: от инноваций к практике», г. Самара, 2023 г.; Всероссийский медицинский форум «Жигулевская долина-2024»; Научно-практическая конференция «Многоликая аллергия: взгляды дерматолога, оториноларинголога, пульмонолога», г. Самара, 2024 г.; Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи больным дерматологического профиля», г. Самара, 2024 г.; XXV Всероссийский съезд дерматологов и косметологов «Механизмы эффективности методов терапии в дерматологии», г. Москва, 2025 г.; 60-я Научно-практическая медицинская конференция «Современные аспекты дерматовенерологии: достижения и перспективы», г. Ульяновск, 2025 г.; XII Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области, г. Самара, 2025 г.; Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы аллергологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики», г. Самара, 2025 г.; Всероссийский медицинский форум «Жигулевская долина-2025». Научно-практическая конференция «Современные представления о влиянии микробиоты на состояние здоровья кожи», г. Самары, 2025 г. Результаты работы представлены на конкурсе Всероссийской научной

школы «Медицина молодая», г. Москва, 2025 г.; XIV Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области, г. Самара, 2026 г.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: клинического, лабораторного и диагностического, в разработке алгоритма прогнозирования неблагоприятных исходов псориаза у пациентов на фоне различных вариантов системной терапии с использованием иммунобиологических и микробиологических критериев у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза.

Планирование научной работы, определение концепции, выбор методологии диссертационного исследования проводились совместно с научными консультантами: доктором медицинских наук, доцентом Мигачевой Натальей Бегиевной, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии ИПО, заведующий кафедрой; доктором медицинских наук, профессором Ляминим Артемом Викторовичем, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор НОПЦ генетических и лабораторных технологий; кафедра медицинской микробиологии и иммунологии, профессор.

Анализ зарубежной и отечественной литературы по теме диссертационного исследования, проведение клинических исследований, сбор и транспортировка биологического материала, лечение ПсО средней и среднетяжелой степени тяжести, анализ иммунологических и микробиологических результатов исследований, оценка биологического разнообразия и динамического изменения выделенной микробиоты, подготовка баз данных, статистическая обработка

полученных данных, составление и оформление текста научной работы, разработка практических рекомендаций выполнены автором лично.

Оценка и интерпретация молекулярно-генетических исследований проводились при участии заведующего лабораторией метагеномики человека Научно-образовательного профессионального центра Генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России А. С. Сустретова и заведующего лабораторией генетических методов в микробиологии «Научно-образовательного профессионального центра» Генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, к.б.н. А. М. Ковалева.

Оценка и интерпретация иммунологических исследований проводились при участии заведующего лабораторией иммунологических методов исследования, к.м.н. А. А. Ерещенко.

Анализ полученных данных, построение и оценка прогностических моделей проводилась совместно с сотрудниками отдела образовательных технологий и методической работы Научно-образовательного профессионального центра Генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, начальником отдела к.м.н., доцентом Т. Р. Никитиной.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 28 печатных работ, в том числе 10 статей в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук; 13 иных публикаций по результатам исследования, 1 публикация в материалах конференций, 2 патента на изобретение РФ и 2 свидетельства о регистрации программ ЭВМ.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенного диссертационного исследования внедрены в учебно-образовательный процесс кафедры медицинской микробиологии и иммунологии, кафедры дерматовенерологии и косметологии ИПО, кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (г. Самара), в образовательный процесс обучающихся по специальностям «Иммунология», «Микробиология», «Дерматовенерология», в работу Самарского областного кожно-венерологического диспансера, консультативно-диагностические отделения при оказании лечебно-профилактической помощи и консультативной помощи населению, в научно-исследовательскую работу и в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Результаты внедрены в лечебно-профилактическую деятельность врачей-дерматовенерологов ГБУЗ Самарской области «Тольяттинский кожно-венерологический диспансер» (г. Тольятти); ГБУЗ Самарской области «Сызранский кожно-венерологический диспансер» (г. Сызрань); ГУЗ «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Ульяновск); в практическую работу клинико-диагностической лаборатории Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (г. Самара), отделение дерматовенерологии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (г. Самара).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 7-ми глав, в том числе 5-ти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа изложена на 305 страницах текста, содержит 76 таблиц, 43 рисунка. Список литературы включает 377 источников, в том числе 297 в зарубежных изданиях.

ГЛАВА 1. ПСОРИАЗ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Введение

Псориаз (ПсО) – хроническое системное иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется высокой распространенностью, хроническим рецидивирующим течением и снижением качества жизни пациентов, чем и обусловлена высокая актуальность проблемы [27, 186]. Дебют болезни возникает в любом возрасте, чаще всего у людей от 15 до 35 лет [89], характеризуется появлением красных шелушащихся пятен на коже, вызывающих неприятные ощущения и зуд, и может быть обусловлен различными факторами, включая инфекцию, стресс, повреждение кожи (феномен Кебнера), лекарственные препараты и аутоантигены у предрасположенных лиц [314]. В настоящее время не вызывает сомнений наличие генетической предрасположенности к развитию ПсО, а также активно изучается полиморфизм генов, определяющий как риск более тяжелого течения заболевания, так и ответ на различные варианты терапии [185].

ПсО является одним из наиболее распространенных системных хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваний с частотой встречаемости среди взрослых от 0,51 до 11,43 %, среди детей – от 0 до 1,37 % во всем мире [245]. Распространенность и заболеваемость могут различаться в зависимости от географического положения, возраста и других факторов. В общей сложности ПсО страдают 2,3 % населения мира, при этом самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются в Европе и Северной Америке, и мужчины чаще страдают ПсО, чем женщины [100]. В Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики, распространенность ПсО в 2021 году составила 243,7 заболевания на 100 тысяч населения [30].

При ПсО ускоряется жизненный цикл клеток дермы, что приводит к их быстрому накоплению [292]. Бляшечный ПсО, на который приходится около 80–90 % случаев, является наиболее распространенной формой этого заболевания. К другим видам относятся эритродермический, каплевидный, обратный и пустулезный ПсО, каждый из которых имеет свой уникальный набор симптомов и особенностей [89]. Однако заболевание поражает не только кожу, оно сопровождается развитием системного воспалительного процесса, ассоциированного с повышенным риском формирования псориатического артрита (ПсА), метаболического синдрома, депрессии и кардиоваскулярных расстройств, определяющих спектр проявлений т. н. «псориатической болезни». Интересно, что заболевание у разных пациентов может развиваться и прогрессировать с различной скоростью, а течение его непредсказуемо: от спорадических обострений до постоянно активного процесса [62, 63, 89]. При этом в крупных эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что не менее 20–30 % пациентов имеют тяжелое течение заболевания [11, 38, 185].

ПсО в настоящее время считается неизлечимым заболеванием, а существующие методы терапии направлены на снижение кожного и системного воспаления и облегчения клинических симптомов [12, 108, 283]. Наилучшей стратегией лечения является индивидуальный подход, который фокусируется на уменьшении клинических симптомов кожных псориатических высыпаний одновременно с активным скринингом и лечением сопутствующих заболеваний, чтобы минимизировать их влияние на течение ПсО и максимально улучшить качество жизни пациента [296]. В случаях легкого и умеренного течения заболевания основным вариантом терапии является местное лечение, чаще всего топические кортикостероиды и аналоги витамина Д [116, 188]. В более тяжелых случаях, особенно при развитии ПсА, пациенты должны получать препараты, обладающие системным противовоспалительным, как правило, иммуносупрессивным эффектом [304]. Бурное развитие фундаментальной и клинической иммунологии, а также прогресс современной иммунофармакологии дали возможность широко внедрить в клиническую практику новые методы

системной терапии ПсО, эффективность и безопасность которых значительно варьируют, что требует проведения клинических исследований, направленных на изучение и совершенствование методов оценки результатов системной терапии псориаза [111, 297].

В то же время, существует потребность внедрения в практику новых молекул, которые не только демонстрируют улучшенную эффективность и долгосрочную безопасность, но и представлены в удобных формах, обеспечивающих высокую комплаентность. Потенциал для дальнейшей разработки современных терапевтических стратегий лечения ПсО, безусловно, кроется в изучении процессов дисрегуляции иммунного ответа, понимание которого значительно улучшилось за последнее десятилетие.

1.2. Патогенез псориаза: клеточные и гуморальные механизмы

В настоящее время не вызывает сомнений, что ПсО является сложным иммуноопосредованным процессом, формирующимся в результате генетически обусловленной дисфункции иммунной системы, запускающей мощный каскад воспалительных реакций. Активированные дендритные клетки кожи стимулируют Т-лимфоциты (Th1 и Th17), которые начинают ошибочно атаковать кератиноциты (КС), которые составляют около 90 % эпидермальных клеток и являются важнейшими неиммунными клетками, которые организуют начало и прогрессирование ПсО, поскольку обладают повышенной пролиферативной активностью [4, 90, 105, 345]. Показано, что псориатические КС нарушают несколько путей саморегуляции. Например, уровень холецистокинина, пептидного гормона, который подавляет воспалительную реакцию КС, значительно снижен в пораженной ПсО коже [123]. Более того, КС при ПсО проявляют повышенную реактивность в отношении различных цитокинов, например, более активно реагируют на TNF- α и IL-17a за счет продукции IL-23, чем КС здоровых доноров [329].

Патологическая активация Т-лимфоцитов в дебюте ПсО приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, важнейшими из которых являются фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерферон γ (IFN- γ), интерлейкины (IL) 17 и 23.

TNF- α является провоспалительным цитокином, секретируемым дендритными клетками, Т-клетками, макрофагами и некоторыми неиммунными клетками, такими как фибробласты. TNF- α действует как основной медиатор во время начальной фазы ПсО и может поддерживать заболевание в течение длительного времени. TNF- α вмешивается в воспалительные каскады, способствует росту клеток, неоваскуляризации и апоптозу и регулирует агрегацию других иммунных клеток в месте поражения [253].

IL-17 приводит к повышенной экспрессии провоспалительных факторов, а также к продвижению путей NF- κ B и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). IL-17 также является ключевым медиатором неоваскуляризации, эндотелиальных нарушений и коагуляции, что приводит к тромбозу, а также артериальной гипертензии. IL-17 довольно уникален, поскольку имеет несколько значимых семейств. На сегодняшний день наиболее изученными дополнительными семействами IL-17 являются IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E и IL-17F. Среди этих перечисленных дополнительных семейств IL-17A играет центральную роль в развитии аутоиммунных заболеваний. При ПсО IL-17A напрямую усиливает экспрессию генов кератиноцитов, а также антимикробных пептидов, таких как кателицидин (LL-37), через свои целевые рецепторы, IL-17RA и IL-17RC [153].

IL-23 сначала связывается со своим рецептором, образуя комплекс IL-23/IL-23R. Это может инициировать выработку такими клетками, как Th17, Th22, CD4+, CD8+ и $\gamma\delta$ Т-клетками, провоспалительных цитокинов IL-17 и IL-22, которые играют роль в запуске каскада воспалительных реакций и неоваскуляризации. Другие механизмы IL-23 включают усиление пролиферации макрофагов для генерации большего количества TNF- α и экспрессии IL-23R. Такая гиперэкспрессия IL-23 является характерной для многих иммуноопосредованных

заболеваний, в том числе для ПсО. IL-23 играет важную роль в патогенезе инициации ПсО и его поддержания [253].

IL-12 принадлежит к гетеродимерному суперсемейству цитокинов IL-6 и имеет структурную субъединицу β -цепи p40, похожую на IL-23; единственное отличие заключается в его α -цепи, которая обычно включает p35. IL-12 вырабатывается дендритными клетками, макрофагами, моноцитами и В-клетками. С точки зрения биологической активности IL-12 и IL-23 преимущественно способствуют активации клеток Th1 и Th17 соответственно [153, 253]. При ПсО общая субъединица p40 является ключом, который связывается со своим рецептором, образуя единый комплекс. Кроме того, субъединица p40 сверхэкспрессируется для привлечения провоспалительных клеток Th1 и Th17 и запуска высвобождения связанных с ними цитокинов. Таким образом, p40 является наиболее предпочтительной мишенью для снижения общей биологической активности IL-12 и IL-23, особенно при ПсО [253].

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что именно нарушение баланса между IL-23 и IL-17 является ведущим механизмом формирования ПсО. Рецепторы к этим биологически активным веществам обеспечивают взаимодействие между иммунными клетками и КС, запуская несколько различных сигнальных путей, включая активацию ядерного фактора каппа В (NF- κ B), преобразователя сигнала и активатора транскрипции (STAT) и др. [89]. В связи с этим терапевтические стратегии, направленные на блокаду рецепторов к TNF- α , IL-17A, IL-23 активно внедряются в практику лечения ПсО [90].

Другим патогенетически важным цитокином, вырабатываемым в основном CD4⁺ Т-клетками и врожденными лимфоидными клетками 3-й группы (ILC3), является IL-22. Негемопоэтические клетки, в том числе КС, эпителиальные клетки и гепатоциты, экспрессируют его рецептор, известный как IL-22R. Препятствуя дифференцировке КС в их конечное состояние, IL-22 способствует развитию ПсО и выработке провоспалительных хемокинов и антимикробных пептидов. Белок, связывающий IL-22 (IL-22BP), является естественным ингибитором IL-22, который

специфически связывается с IL-22, не позволяя ему выполнять свою биологическую функцию [362]. Кроме того, с точки зрения механизмов развития ПсО, представляет интерес TNF-подобный слабый индуктор апоптоза (TNF-like weak inducer of apoptosis, TWEAK), дефицит которого в исследованиях уменьшал проявления псориатического дерматита, вызванного интерфероном-гамма [89].

На фоне такого воспалительного каскада происходит изменение активности КС, проявляющееся быстрой пролиферацией, сокращением цикла созревания и неправильной дифференцировкой, что является определяющим признаком ПсО [332]. Изменение апоптоза (запрограммированной гибели клеток) также рассматривается в настоящее время в качестве важнейшего иммунологического механизма развития заболевания [275]. В результате в пораженной коже из дендритных клеток, макрофагов, Т-клеток и нейтрофилов формируются воспалительные инфильтраты в виде псориатической бляшки, покрытой кожным акантозом [89]. При этом в дерме усиливается ангиогенез, что обеспечивает питание быстро делящихся клеток, а повышенная васкуляризация становится одним из гистологических признаков псориатической кожи [230]. Связан этот процесс с повышенной концентрацией VEGF, ангиопоэтина и TNF- α и регулируется преимущественно псориатическими $\gamma\delta$ Т-клетками и клетками Th9 [220, 364]. Более того, дермальные эндотелиальные клетки активируются IL-36 γ и IL-17A, которые вызывают их пролиферацию, секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов и повышают экспрессию ICAM-1 [217]. Повышенный ангиогенез и активация эндотелиальных клеток облегчают диапедез и инфильтрацию иммунных клеток в кожу, усиливая псориатическое воспаление [147].

Важно отметить, что КС, находящиеся в состоянии гиперактивации, выделяют собственные нуклеотиды и антимикробные пептиды, которые способствуют активации плазмочитарных дендритных клеток. КС не только участвуют в фазе инициации ПсО, но и вносят свой вклад в фазу поддержания, усиливая псориатическое воспаление. После синергетической активации провоспалительными цитокинами КС начинают активно размножаться. Они могут

вырабатывать большое количество хемокинов (например, CXCL1/2/3, CXCL8, CXCL9/10/11, CCL2 и CCL20) для привлечения лейкоцитов (таких как: нейтрофилов, Th17-клеток, дендритных клеток и макрофагов), антимикробных пептидов (например, S100A7/8/9/12, hBD2 и LL37) для индукции врожденного иммунитета и других медиаторов, способствуя усилению воспалительной реакции [89].

КС при ПсО имеют мощно активируемую воспалительную сигнализацию NF-κB [150]. Этот путь активируется множественными стимулами, включая TNF-α, плазмин и лиганды TLR, уровень которых увеличивается в псориатической среде [255, 271]. Более того, у пациентов с ПсО было выявлено несколько мутаций, связанных с КС, активирующих путь NF-κB, включая мутации усиления функции в гене CARD14, который кодирует активатор сигнализации NF-κB, или потери функции в гене TNFAIP3, который кодирует ингибитор пути NF-κB [90].

Кроме того, КС, наряду с фибробластами, вызывают реорганизацию тканей, способствуя росту и активации эндотелиальных клеток, а также отложению внеклеточного матрикса. Гиперпролиферация и аномальная дифференцировка КС, расширение и гиперплазия кровеносных сосудов, а также инфильтрация воспалительных клеток являются последствием взаимодействия между КС и иммунными клетками, в частности, Th17-клетками, что приводит к формированию и поддержанию клинических проявлений ПсО [15]. КС через трансформирующий фактор роста (TGF)-β индуцируют экспрессию CD103 (интегрин αE) Т-клетками, которая необходима для проникновения иммунных клеток в эпидермис [300]. Таким образом, КС являются ключевыми регуляторами поддержания и усиления инфильтрации иммунных клеток в псориатической коже [314].

В то же время, псориатическая среда в коже, регулирующая активность, пролиферацию и дифференцировку КС, определяется фибробластами, которые вносят важный вклад в патогенез заболевания, в основном вызывая гиперпролиферацию КС [289] благодаря секреции инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) [221]. Более того, дермальные фибробласты пациентов с ПсО имеют повышенную экспрессию α5-интегрина, фибронектина, фактора роста КС и

рецептора фактора роста фибробластов 2, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку КС [86].

Помимо регуляторного влияния на КС, фибробласты также вносят вклад в регуляцию псориатического воспаления. Фибробласты при ПсО имеют повышенную экспрессию IL-6, CXCL2, CXCL12 и CCL19 [147, 374]. Более того, фибробласты продуцируют CXCL8, активность которого усиливается TNF- α [194]. Отмечено, что экспрессия IL-6 и CXCL8 в активированных псориатических фибробластах намного выше, чем в псориатических КС [374]. Фибробласты могут стимулировать выработку IL-17 инфильтрирующими кожу $\gamma\delta$ Т-клетками, усиливая псориатическое воспаление [204]. Таким образом, фибробласты могут модулировать хемотаксис и активность нейтрофилов, Т-клеток и других типов иммунных клеток в псориатической коже.

Важнейшую роль в опосредовании внутриклеточной сигнализации цитокинов при ПсО играют пути JAK/STAT [184, 258]. JAK — это семейство 4 рецептор-ассоциированных тирозинкиназы, которые действуют внутриклеточно как трансдукторы сигнала (JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2). Димеры JAK фосфорилируют активированный рецептор цитокина, обеспечивая присоединение, фосфорилирование и димеризацию белков STAT, после чего STAT перемещаются в ядро, где они действуют как факторы транскрипции, вызывая экспрессию генов факторов роста и провоспалительных цитокинов [240, 346]. Передача сигналов JAK/STAT имеет решающее значение для развития ПсО. В частности, STAT3 контролирует пролиферацию, дифференцировку и гибель как иммунокомпетентных клеток, так и КС. В ответ на воздействие разных провоспалительных цитокинов при ПсО (IL-6, IL-17, IL-21, IL-19, IL-22) активация STAT3 приводила к подавлению дифференцировки КС, усилению их пролиферации [89]. Некоторые цитокины в псориатической среде, включая IL-25 и IL-29, повышают чувствительность КС к их действию за счет усиления регуляции белков STAT [95, 209].

Таким образом, хроническое воспаление и аномальная пролиферация клеток кожи при ПсО обусловлены нарушением сложных механизмов взаимодействия

между КС, иммунокомпетентными клетками, провоспалительными цитокинами и их рецепторами, а также дефектом различных вариантов передачи сигналов и множественными эндогенными и экзогенными стимулами, среди которых в последние годы наибольшее внимание специалистов привлекает микробиота кожи, кишечника и других локализаций [45, 77, 212, 226].

1.3. Микробиологические аспекты псориаза

К настоящему времени известно, что кожная микробиота включает в себя приблизительно 20 уникальных типов микроорганизмов (наиболее распространенные – Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes и Proteobacteria) и 200 уникальных родов микроорганизмов (наиболее распространенные – *Acinetobacter*, *Brevibacterium*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium*, *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*) [309, 321, 361]. Кожа, как локус, колонизируемый микроорганизмами, отличается определенными физико-химическими характеристиками, к которым прежде всего следует отнести высокий уровень кислорода (вследствие контакта кожных покровов с атмосферным воздухом), высокий уровень содержания солей, относительно низкий уровень pH, преимущественно низкий уровень влажности (за исключением участков с наличием большого количества потовых желез), а также наличие отдельных участков с повышенным содержанием различных липидов (в области волосяных фолликулов и сальных желез, при этом выделение сального секрета препятствует проникновению кислорода в данные участки) [122, 181, 257].

Помимо микрoэкологических условий, на формирование и динамическое изменение кожной микробиоты влияют такие факторы, как способ родоразрешения, контакт с микробиотой окружающей среды, прием антибиотиков, перенесенные заболевания, гормональные изменения, в том числе в период полового созревания (пик активности выделения сального секрета и функционирования апокринных потовых желез) [139, 238, 336].

С одной стороны, все перечисленные факторы обуславливают наличие в составе кожных микробиологических сообществ микроорганизмов, отличных друг от друга в функциональном плане (например, *Cutibacterium* spp. вследствие своих физиологических особенностей и облигатно анаэробного метаболизма колонизируют участки с высоким содержанием липидов, *Corynebacterium* spp. чаще выделяются с влажных участков с высоким содержанием солей и т. д.) [249, 308]. В то же время кожа обладает одним из самых высоких уровней бета-разнообразия микробиологических сообществ вследствие выраженных метаболических, гормональных и иммунологических различий между отдельными пациентами [97, 327]. В связи с этим данные о взаимосвязях отдельных микроорганизмов с наличием ПсО и степенью его тяжести довольно противоречивы, что, кроме того, усугубляется отличиями в методологии проводимых исследований в контексте техники сбора материала и используемых методов идентификации [242].

Влияние микроорганизмов на процессы воспаления при ПсО может быть связано как с уменьшением численности нормальной кожной микробиоты, так и с вовлечением некоторых ее представителей в патологические процессы вследствие измененной микроэкологии [68, 104, 124, 183]. Так, при ПсО, как и при многих других хронических дерматозах, до сих пор нет единого мнения по поводу того, является ли дисбиоз кожного микробиологического сообщества первичным триггером воспалительных процессов или отклонения в составе нормальной микробиоты являются следствием срыва работы иммунной системы и вовлекаются в порочный круг воспаления [256, 298]. Одна из активно обсуждаемых точек зрения на этот вопрос связана с дисбалансом продукции про- и противовоспалительных факторов в ходе нарушения иммунной толерантности к отдельным микроорганизмам, который ведет к образованию активных форм кислорода, запуску процесса окислительного стресса и усугублению воспалительных реакций в коже [165]. В результате из поврежденного эпителия высвобождаются комплексы кателицидинов и ДНК, имеющих способность стимулировать иммунокомпетентные клетки к еще большей выработке провоспалительных

цитокинов [170, 286]. При этом условно-патогенные микроорганизмы, получающие преимущество вследствие уменьшения численности комменсальной микробиоты, способны усугублять манифестирующее воспаление через воздействие на паттерн-распознающие рецепторы (pattern-recognition receptors, PRR) клеток иммунной системы, такие как: Toll-подобные рецепторы (TLR) и NOD-подобные рецепторы [241, 338].

Избыточная продукция IL-1b, IL-6 и TNF- α приводит к нарушению синтеза таких белков, как филаггрин, инволюкрин, лорикрин. Это ведет к дефекту барьерной функции кожи и образованию естественных увлажняющих факторов, являющихся продуктами распада филаггрина. Снижение влажности кожи дополнительно способствует инвазии патогенных микроорганизмов. В то же время IL-6 при повышенной выработке воздействует на рецепторы IL-6r и gp130 кератиноцитов и ингибирует образование в них антимикробных пептидов — кателицидинов (в частности, LL-37) и β -дефензинов [248, 316].

Интересно, что повышение предрасположенности к ПсО и его более тяжелое течение могут быть обусловлены сопутствующими метаболическими состояниями. Так, различные конечные продукты гликирования, образующиеся при повышенном содержании глюкозы в крови, приводят к деструкции белков кожных покровов. В свою очередь, дисбаланс адипокинов при ожирении изменяет иммунный ответ и нарушает липидный состав эпидермиса, что приводит к изменению состава кожной микробиоты в сторону микроорганизмов с повышенной вирулентностью [320].

Стоит отметить крайне неоднозначную картину изменения общего биологического разнообразия кожной микробиоты при ПсО. Результаты различных исследований демонстрируют как повышение ее разнообразия, так и, напротив, снижение разнообразия как у отдельных пациентов, так и в случае сравнения пациентов между собой (бета-разнообразие). Данные противоречия сохраняются и при сравнении отдельных крупных таксонов. Например, в научной литературе можно обнаружить сообщения о различных тенденциях в изменениях соотношения представителей типов Firmicutes и Actinobacteria при исследовании

пораженной кожи. Примечательно, что при этом неповрежденная кожа у пациентов с ПсО, как правило, характеризуется промежуточной картиной численности данных таксонов по отношению к нормальному составу микробиоты [93, 94, 132, 222, 289]. Также по результатам отдельных исследователей можно сделать заключение об увеличении представительства Firmicutes и Proteobacteria, однако имеются данные и о противоположной закономерности у отдельных пациентов с ПсО. Описаны случаи повышения при ПсО частоты выделения всех наиболее распространенных родов кожных микроорганизмов [131, 219].

Примечательно, что представителей подобных крупных таксонов связывают с определенным вкладом в пустулезную форму ПсО, хотя согласно классическим представлениям о заболевании, данная форма характеризуется наличием гнойного воспаления при отрицательных результатах классического микробиологического исследования. При связывании цитокина IL-26 с бактериальной ДНК типов Firmicutes и Actinobacteria образуются специфичные комплексы из цитокинов и генетического материала, которые затем также вносят вклад в типичные воспалительные процессы при ПсО [347].

Одним из наиболее хорошо описанных микроорганизмов в контексте ПсО является *Staphylococcus aureus*. Показано, что у пациентов с ПсО частота его выделения с кожи значительно выше (в особенности с пораженных участков) по сравнению со здоровыми людьми [299, 352]. Данный микроорганизм преимущественно через продукцию специфических токсинов способен стимулировать функцию Th17-клеток, внося вклад в продукцию IL-17 и IL-23, что и определяет основные клинические проявления ПсО [93, 288]. Описана роль при ПсО такого хорошо изученного фактора патогенности *S. aureus*, как токсин синдрома токсического шока (TSST-1), способного вызывать гиперактивацию клеток иммунной системы через взаимодействие с антигенами эпителиоцитов (в частности, с HLA-DR). Это проявляется в большей степени тяжести и большей площади псориатических поражений [125]. Кроме того, существуют данные о влиянии *S. aureus* на отдельные метаболические пути у пациентов с ПсО, в частности, на повышенный метаболизм аминокислот [206]. В псориатических

бляшках с нарушением обмена липидов, проявляющемся в сниженном содержании церамидов, повышенном содержании свободных жирных кислот и холестерина также создаются благоприятные условия для избыточного роста *S. aureus* [259].

Множество представителей кожной микробиоты способны выступать конкурентами *S. aureus* и подавлять его патогенный потенциал при ПсО, и первостепенное значение в этом контексте имеют другие представители *Staphylococcus* spp. Прежде всего, стоит выделить такие виды коагулазонегативных стафилококков, как: *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus pettenkoferi*. Их функция обусловлена способностью к продукции различных агентов, ингибирующих рост и подавляющих вирулентность *S. aureus*, таких как: фенол-растворимые модулины (ФРМ), протеазы Esp, лантибиотики, лугдунин [200, 202, 293].

Так, *S. epidermidis* способен повышать продукцию таких антимикробных факторов, как кателицидины и β -дефензины, воздействуя на Toll-подобные рецепторы (TLR) кератиноцитов, а также снижать интенсивность воспалительных процессов через связывание липотейхоевой кислоты данного микроорганизма с рецепторами TLR-2. Также липотейхоевая кислота способна обеспечивать конкуренцию с *Cutibacterium acnes* за счет ограничения воспалительной реакции. Это, в свою очередь, происходит с помощью активации микро-РНК miR-143, которая инактивирует матричную РНК рецептора TLR-2, подавляя его синтез [88, 323]. Кроме того, *S. epidermidis* продуцирует сериновую протеазу Esp, способную разрушать биопленки, образуемые *S. aureus* [326]. *S. hominis*, продуцируя лантибиотики — антимикробные вещества пептидной природы — повышает эффективность антимикробного агента LL-37 в лимитировании роста *S. aureus* и предотвращении процесса колонизации человеческих тканей данным микроорганизмом [98]. *S. lugdunensis* вырабатывает лугдунин-циклическую пептидную молекулу, которая ингибирует колонизацию тканей человека золотистым стафилококком, а также поддерживает антагонистическую функцию по отношению к другим патогенным микроорганизмам: *Enterococcus faecalis*,

Listeria monocytogenes, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* [198, 200]. Наконец, *S. epidermidis*, *S. capitis* и *S. hominis* могут продуцировать ФРМ, которые, помимо ингибирования роста *S. aureus*, также играют роль в элиминации *Streptococcus pyogenes* и *Cutibacterium acnes* [202].

Конкуренция коагулазонегативных стафилококков с *S. aureus* может осуществляться в том числе на генетическом уровне посредством репрессии генов, экспрессирующих факторы внутривидовой и межвидовой коммуникации бактерий (кворум-сенсинг). В частности, может происходить воздействие на систему agr (accessory gene regulator), которая тесно связана с синтезом таких факторов патогенности, как факторы колонизации, гемолизины, эксфолиативные токсины, компоненты биопленок [293]. В частности, *in vitro* была продемонстрирована способность *S. caprae* снижать активность метициллин-резистентного *S. aureus* в ходе инфекции кожных покровов через подавление agr [127]. Доказано снижение продукции токсинов золотистого стафилококка в силу антагонистической активности *S. hominis*, что помогает минимизировать повреждение тканей при воспалении [293].

Также стоит отметить заметное влияние комменсальных стафилококков на общую регуляцию иммунной толерантности и воспалительного ответа, что в случае *S. epidermidis* может проявляться в модуляции функции Т-клеток и стимуляции продукции хемокина CCL20 [129]. Однако при развитии ПсО и сопутствующем дисбиозе способность *S. epidermidis* принимать участие в модуляции иммунных реакций снижается, что приводит к снижению активности регуляторных Т-клеток и активизации Th1-клеток и Th17-клеток. Происходит сдвиг иммунного ответа в сторону воспалительного состояния, что еще больше дестабилизирует состав микробиоты сообщества [138].

В настоящее время представлено множество разноречивых результатов проведенных исследований состава кожной микробиоты при ПсО: с одной стороны – сообщения о высокой частоте выделения *S. epidermidis* из очагов поражения; с другой – о более высокой частоте выделения коагулазонегативных стафилококков с поверхности интактных кожных покровов [284, 299]. При этом также существуют

данные о различии частоты выделения различных микроорганизмов при сравнении пораженных и интактных участков у отдельных индивидуумов: например, *S. pettenkoferi* в описанных исследованиях выделялся чаще из псориазных поражений, в то время как *S. sciuri* – из образцов, взятых с неповрежденной кожи. Некоторые источники связывают вариабельность данных с различными уровнями выделения антимикробных пептидов у пациентов, включенных в исследование [288].

В целом, симбиотический или антагонистический характер взаимоотношений макроорганизма с конкретным микроорганизмом зависит от контекста микробиологической среды: прежде всего состояния и целостности кожных покровов, иммунной толерантности, внутривидовых и межвидовых взаимоотношений микроорганизмов. Данный феномен в научной литературе описан как «контекстуальная патогенность» [122]. Также этот факт можно объяснить геномной диверсификацией за счет переноса мобильных генетических элементов, содержащих гены различных факторов патогенности (в том числе островков патогенности) [261]. Например, для *S. epidermidis* возможен переход от симбиотических взаимоотношений с макроорганизмом к паразитическим, чему способствуют двойственные функции факторов, вырабатываемых микроорганизмом, о которых шла речь выше. Так, протеаза Esp способна разрушать факторы комплемента и факторы свертывания крови, нарушая общую резистентность макроорганизма, а ФРМ могут становиться компонентами биопленки *S. epidermidis* [207, 223, 236, 301].

Сообщается, что численность микроорганизмов рода *Cutibacterium* в целом и наиболее распространенного и важного его представителя *C. acnes*, как правило, снижается при ПсО. Кроме того, при оценке разнообразия в отдельных случаях примечательным является повышенное соотношение частоты выделения стрептококков и кутибактерий у пациентов с ПсО с выраженным преобладанием *Streptococcus* spp. [222, 276]. Аналогичные тенденции описаны в контексте баланса разнообразия видов из *Cutibacterium* spp. и *Corynebacterium* spp. при ПсО [290].

Несмотря на то, что *C. acnes* имеет определенное клиническое значение и считается микроорганизмом, ассоциированным с возникновением акне, участие его в стимулировании избыточной продукции провоспалительных цитокинов определяет заметную роль в поддержании микрoэкологического баланса кожи [180]. В норме превалирующей и важнейшей для человека функцией данной бактерии является выработка пропионовой кислоты, обуславливающей относительно низкие значения pH кожи. С одной стороны, это сдерживает рост большинства патогенных микроорганизмов, а с другой стороны, продукты метаболизма *C. acnes* могут быть использованы в качестве нутриентов другими симбиотическими представителями микробиологического сообщества [148, 354].

Сниженное представительство *Cutibacterium* spp. у пациентов с ПсО и, следовательно, нарушение его микрoэкологической функции способно дополнить картину микробиологического и иммунологического дисбаланса при данном заболевании. Описаны определенные взаимосвязи кутибактерий с другими кожными микроорганизмами. Например, *C. acnes* и *C. Granulosum*, согласно одному из исследований, реже встречаются в связке с *S. pettenkoferi* и *S. sciuri*, что может косвенно говорить об их антагонизме. Напротив, более частое совместное выделение *C. acnes* и *S. epidermidis* можно наблюдать при более благоприятном клиническом течении ПсО [288]. Описанные данные позволяют судить о важности *Cutibacterium* spp. и *C. acnes*, в частности для сдерживания процессов окислительного стресса, регуляции работы Th17-клеток и формирования иммунной толерантности к кожной микробиоте [82, 267].

Относительно давно известно, что *C. Acnes* в зависимости от микрoэкологического контекста может включаться в патологические процессы благодаря тому, что продукты распада сального секрета обладают провоспалительным потенциалом, а также в силу продукции различных протеаз и факторов, активирующих систему комплемента [115]. Установлено, что штаммы кутибактерий, выделенные от пациентов с акне, обладают генными детерминантами, которые кодируют определенные факторы патогенности, которые отсутствуют у штаммов, преобладающих у здоровых индивидуумов.

Кроме того, штаммы, специфичные для акне, были связаны с более высокой секрецией различных провоспалительных цитокинов, в том числе IL-17. Вероятно, подобная внутривидовая вариабельность может играть роль и при ПсО [148, 277].

Более современные исследования демонстрируют значимую роль в индукции воспалительных процессов молекул порфирина, синтезируемых штаммами *C. acnes* с более выраженным патогенным потенциалом [272]. Также описан механизм синергизма *C. acnes* и *S. aureus* при развитии инфекционных процессов, который заключается в способности молекул порфирина (в частности, копропорфирина III) облегчать образование биопленок золотистого стафилококка, опосредуя агрегацию клеток данной бактерии [278]. Кроме того, кутибактерии обладают возможностью усиливать гемолитическую активность *S. aureus* с помощью особого порообразующего токсина – CAMP-фактора (Christie-Atkins-Munch-Peterson) [324].

Еще одним представителем кожной микробиоты, активно изучаемым при ПсО, является род *Corynebacterium*. При этом исследователи описывают случаи повышенной частоты выделения отдельных коринебактерий при ПсО (например, *Corynebacterium kroppenstedii* и *Corynebacterium simulans*), но в большинстве случаев наблюдают сниженное разнообразие его представителей [246]. Данные противоречия могут быть объяснены тем, что отдельные бактерии из *Corynebacterium* spp. могут принимать участие в регуляции продукции различных интерферонов, и у конкретных видов эта способность варьируется. Некоторые коринебактерии способны стимулировать выработку данных молекул, что усугубляет срыв работы иммунной системы, дисбиоз кожи и воспалительные процессы, в то время как другие микроорганизмы этого рода негативно влияют на секрецию интерферонов и косвенно способствуют более благоприятному течению заболевания [239, 353].

Кроме того, для *Corynebacterium accolens* характерна способность поддержания баланса в работе иммунных клеток через непосредственное воздействие на различные типы TLR [130, 174]. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* и *Corynebacterium striatum* способны проявлять антагонистические свойства по отношению к золотистому стафилококку, что

выражается, например, в негативном влиянии на токсин-продуцирующую, гемолитическую активность и на различные факторы патогенности *S. aureus* [136, 325]. При этом *C. striatum* также способна снижать экспрессию генов золотистого стафилококка, регулируемых системой agr, что проявляется в регуляции гемолитической и адгезивной активности *S. aureus*, снижении его общей микробной нагрузки в моделях кожной инфекции [325]. Также отмечена способность коринебактерий выступать конкурентами и другого клинически значимого микроорганизма – *Streptococcus pneumoniae*. Данная способность реализуется через ингибирование роста пневмококка с помощью образования олеиновой кислоты — продукта распада триглицеридов под действием липаз *Corynebacterium* spp. [135].

В то же время, для коринебактерий характерен контекстно-зависимый патогенный потенциал. Так *C. striatum* считается патогеном, интенсивно набирающим клиническую значимость при инфекциях мягких тканей у иммунокомпрометированных пациентов, что допускает возможность участия этой бактерии и в воспалительных процессах при ПсО [371]. На животных моделях продемонстрировано, что *C. striatum* вызывает воспаление по IL-23 зависимому механизму в случае преобладания жиров в рационе, что связано с повышенным содержанием миколовых кислот в клеточной стенке коринебактерий и их провоспалительной активностью. Это может быть рассмотрено как пример метаболических особенностей организма-хозяина и их влияния на контекстуальную патогенность [151]. Более того, в одном из исследований было показано, что *Corynebacterium* spp. могут образовывать объединенные по функционалу кластеры с условно-патогенными бактериями и грибами в области псориатических бляшек, тем самым внося вклад в развитие воспаления [157].

Согласно отдельным источникам у пациентов с ПсО может выявляться повышенное представительство стрептококков, в отдельных случаях вплоть до трети от всего состава кожной микробиоты, как в области псориатических повреждений, так и интактной кожи [299, 375]. Особое значение при этом имеет *Streptococcus pyogenes*. Вовлечение данных микроорганизмов в патологические

процессы при ПсО может быть связано с наличием у них суперантигенов, стимулирующих избыточную поликлональную активацию иммунных клеток, что приводит к повреждению эпителиоцитов. Также повреждение эпидермиса может быть ассоциировано с определенным сходством в молекулярном строении М-белка *S. pyogenes* с кератином I типа и срывом иммунного ответа, что подтверждается достоверной связью штаммов стрептококков, обладающих данным белком, с более частым развитием обострений ПсО [283, 338].

Отдельный интерес в контексте обсуждения микробиологического фона при ПсО представляют грибы, роль которых в настоящее время представляется довольно противоречивой. За исключением кожи стоп, которая отличается крайне высоким разнообразием грибов, входящих в состав кожной микробиоты данных участков, наиболее распространенными микроорганизмами являются дрожжевые грибы рода *Malassezia* (*M. dermatis*, *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. restricta*, *M. globosa*) [307, 360]. В норме функционал данных микроорганизмов сводится к регуляции функции кожного эпителия, общих адаптационных механизмов и барьерной функции кожи через модуляцию выработки определенных сигнальных молекул клетками макроорганизма, что достигается синтезом различных внеклеточных везикул [177].

В целом, строгая ассоциация рода *Malassezia* с наличием ПсО, с его клиническим течением и общей площадью поражений отсутствует. Существуют доказательства, что в отдельных случаях при ПсО численность *Malassezia* spp. повышена в участках волосистой части головы. В единичных исследованиях сообщается о снижении доли *Malassezia* spp. в составе микробиоты при приеме противогрибковых препаратов пациентами с ПсО, что ассоциировано с улучшением клинического состояния [53, 154, 241]. Исследование японских ученых продемонстрировало, что при ПсО в образцах кожи частота выделения *M. restricta* увеличивается, а *M. globosa* — уменьшается [254].

В отдельных публикациях предпринимаются попытки описать возможные механизмы влияния *Malassezia* spp. на псориатическое воспаление. Данные микроорганизмы потенциально могут стимулировать выработку IL-1, IL-6 и TNF-

α (что, в том числе, индуцирует ускоренную пролиферацию кератиноцитов), привлекать нейтрофилы в очаг поражения и активировать систему комплемента [283, 348]. Имеются данные о наличии возможности у данных грибов влиять на пролиферацию клеток кожных покровов через усиление секреции различных агентов: TGF- β 1 или белка теплового шока 70 (HSP70) [117]. *Malassezia* spp. способны усугублять тяжесть течения ПсО через расщепление липидов кожного сала. Образующиеся в результате этого свободные жирные кислоты оказывают раздражающее действие на кератиноциты и стимулируют работу дендритных клеток кожи и Th17-клеток, что особенно выражено проявляется на участках с высоким содержанием сального секрета (волосистой части головы) [101]. В то же время для рода *Malassezia* характерен антагонизм по отношению к золотистому стафилококку. Например, это выражается в способности *M. globosa* к синтезу протеазы MgSAP1, которая расщепляет факторы патогенности и биопленки *S. aureus* [317].

Отдельные авторы отмечают связь с наличием ПсО и его более тяжелыми клиническими вариантами *Candida albicans*, потенциальная роль которой может быть связана с воздействием суперантигенов на иммунные клетки. В качестве более конкретного примера можно рассмотреть β -глюкан, который характерен для представителей *Candida* spp. Молекулы β -глюкана взаимодействуют с антигенпрезентирующими клетками, стимулируя продукцию IL-36 [194, 210].

Также стоит отметить, что описаны отдельные случаи высокой частоты выделения из кожи (в особенности из области специфических поражений) типичных возбудителей внутрибольничных инфекций: представителей семейства Enterobacteriaceae (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.) и представителей группы неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Moraxella* spp.). При этом в данных случаях также была отмечена их взаимосвязь с повышенной выработкой цитокинов IL-17, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33 и со сниженной активностью противовоспалительного цитокина IL-10 [311]. Примечательно, что ряд представителей более редких родов микроорганизмов при ПсО чаще выделяется из здоровых участков кожи. К этим родам относятся

Anaerococcus, *Azospirillum*, *Lactococcus*, *Paracoccus*, *Prevotella* [222, 232]. Напротив, микроорганизмы таких родов, как: *Brachybacterium*, *Kocuria*, *Neisseria*, *Rhodobacter*, *Rothia*, — согласно одному из проведенных исследований, реже встречались в составе кожной микробиоты у пациентов с ПсО [311].

Кроме того, для отдельных таксонов описаны определенные особенности взаимосвязи с ПсО и другими воспалительными заболеваниями кожи. Так микроорганизмы из *Paracoccus* spp. чаще встречаются при пустулезном ПсО [344]. *Micrococcus luteus* может способствовать развитию стафилококковых инфекций кожи за счет высвобождения своего пептидогликана в фагоцитах [199]. Снижение представительства *Rhodobacter* spp. в кожной микробиоте приводит к подавлению выработки противовоспалительных агентов и снижению барьерной функции кожных покровов, что может играть значимую роль как при ПсО, так и при атопическом дерматите [319]. Еще один пример - бактерия *Roseomonas mucosa*, способная ингибировать рост *S. aureus* и регулировать выработку цитокина IL-6 [182]. В некоторых исследованиях было отмечено, что у пациентов с ПсО может наблюдаться снижение частоты выделения оппортунистического патогена *Serratia marcescens*, который выделяет вещество продигиозин, снижающее выработку цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-18, IL-17A и RANKL, тем самым, предположительно, благоприятно влияя на течение заболевания [85, 175].

В научной литературе можно обнаружить определенные взаимосвязи между составом кожной микробиоты и характером местной и системной терапии ПсО. Так местное применение кальципотриола позволяет снижать нагрузку грибов *Malassezia* spp., благодаря индукции выработки кателицидинов [366]. Также определенным эффектом на восстановление эубиотического состояния кожи обладает узкополосная средневолновая терапия. Данная методика снижает уровень окислительного стресса, лимитируя выработку малондиальдегида [170, 318].

Системная терапия в виде различных биологических препаратов (ингибиторов TNF- α , IL-17, IL-12/23) дает возможность восстанавливать соотношение представителей типов Actinobacteria и Firmicutes, характерное для здоровой кожи, и повышать общее биологическое разнообразие кожной

микробиоты [128, 207]. Также данные препараты способны ограничивать участие *S. aureus* в патогенезе псориатического воспаления. Уменьшение выработки IL-17 способствует более эффективному заживлению ран у пациентов с ПсО [220].

Одной из перспективных стратегий восстановления состава кожной микробиоты и влияния на течение кожного воспаления при ПсО является применение топических пробиотиков. В частности, использование штаммов *Bifidobacterium longum* и *Streptococcus thermophilus* повышает колонизационную резистентность, усиливает продукцию церамидов эпителиоцитами, поддерживает механическую целостность кожных покровов [351]. Штаммы *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus acidophilus* стимулируют синтез таких белков, как zonula occludens-1 и окклюдина, тем самым повышая прочность плотных контактов между кератиноцитами [262].

В последние годы серьезное внимание ученых в изучении вопросов патогенеза ПсО уделяется и кишечными микроорганизмам. Кишечная микробиота представляет собой наиболее многочисленную микробную экосистему организма человека, включающую обширное биоразнообразие бактерий, архей, вирусов, грибов и простейших [268]. Эта сложная экологическая система обладает множеством функций и способна при определенных обстоятельствах влиять на возникновение и развитие различных патологических состояний как желудочно-кишечного тракта, так и других органов и систем организма человека [343].

Существует обширный массив данных, доказывающих изменения микробиоты кишечника при различных иммунозависимых воспалительных заболеваниях, включая системную красную волчанку, бронхиальную астму, аллергические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит и ПсО [193]. Эпидемиологические исследования демонстрируют высокую частоту коморбидности при воспалительных заболеваниях кишечника, в первую очередь с болезнью Крона и ПсО [169, 280, 281, 282]. Подобные данные свидетельствуют о схожих механизмах патогенеза при данных нозологиях и их связи с нарушениями состава и функций микробиоты кишечника. Особенно важным представляется понимание того, что нарушение баланса

кишечной микробиоты может способствовать развитию иммуноопосредованных воспалительных реакций в различных органах и тканях, включая кожу [167].

Хотя точные механизмы патогенеза, опосредующие развитие данных заболеваний, не до конца изучены, общие принципы влияния микробиоты на иммунную систему (как местно, так и системно) реализуются в первую очередь через ее метаболиты [369]. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), являющиеся продуктами распада полисахаридов, способны связываться с рецепторами GPR43, GPR41, GPR109a, регулируя дифференцировку T-CD4⁺ клеток, усиливать антибактериальную функцию макрофагов и подавлять созревание дендритных клеток [250]. Индол и его производные (метаболиты триптофана) через рецепторы PXR и арилуглеводородные рецепторы AhR стимулируют образование T-reg клеток и подавляют развитие провоспалительных Th-17 клеток [292]. Полиамины (метаболиты аргинина) снижают выработку провоспалительного интерферона- γ и регулируют активацию дендритных клеток [273]. Вторичные желчные кислоты через рецепторы FXR, PXR, VDR, CAR и TGR5 подавляют дифференцировку Th-17 клеток, уменьшают выработку провоспалительных цитокинов макрофагами и стимулируют клетки Купфера [273]. Аденозинтрифосфат, непосредственно секретируемый кишечными бактериями, через пуриновые рецепторы снижает секрецию IgA и стимулирует дифференцировку Th-17 клеток в слизистой оболочке кишечника [369]. Полисахарид А (продуцируется некоторыми микобактериями), взаимодействуя с рецептором TLR-2, стимулирует секрецию противовоспалительного цитокина IL-10 и регулирует баланс между Th-1 и Th-2 клетками [355, 369, 373]. Очевидно, что нарушение состава и функции микробиоты приводят к изменениям всех вышеперечисленных иммунных процессов.

Механизмы опосредованного влияния микробиоты кишечника на патогенез ПсО и других воспалительных дерматозов изучаются через ось «кишечник — кожа» [94, 237]. Исследования продемонстрировали, что в кишечнике пациентов с ПсО снижается количество бактерий типа Bacteroidetes и увеличивается количество бактерий типа Firmicutes [227]. Данные типы бактерий являются

основными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Дисбаланс в соотношении Bacteroidetes/Firmicutes нарушает выработку бутирата, пропионата и других КЦЖК, что приводит к нарушению иммунного гомеостаза, проницаемости кишечника и активации сигнального пути NF-κB [191, 235, 313, 339]. Исследования, изучавшие применение КЦЖК при ПсО, продемонстрировали противовоспалительное действие и восстановление нарушенной экспрессии рецепторов GPR109a и GPR43 в пораженных участках кожи [153].

Изменение состава кишечной микробиоты может привести к чрезмерному росту или аномальному увеличению количества патогенных микроорганизмов, что, в свою очередь, приводит к увеличению выработки и высвобождения патоген-ассоциированных молекулярных паттернов [137]. У пациентов с ПсО такие молекулярные паттерны могут распознаваться рецепторами PRR, тем самым активируя иммунные реакции в кератиноцитах или дендритных клетках [191, 337]. Активация PRR способствует высвобождению различных провоспалительных цитокинов, включая ИФН-β, IL-1β, IL-36, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-25 и хемокин CXCL10 [191]. Эти медиаторы воспаления способствуют формированию воспалительного фенотипа Т-клеток при ПсО, создавая порочный круг хронического воспаления.

Помимо изменения соотношения Firmicutes/Bacteroidetes у пациентов с ПсО продемонстрировано снижение численности представителей таких таксонов, как *Akkermansia* spp. (особенно *Akkermansia muciniphila*), *Alistipes* spp., *Parabacteroides* spp., *Pseudobutyrvibrio* spp., *Ruminococcus* spp. и *Coprococcus* spp. При этом наблюдается рост популяций некоторых других бактерий: *Faecalibacterium* spp., *Blautia* spp., *Megamonas* spp., *Bifidobacterium* spp., *Collinsella* spp., *Dorea* spp., *Slackia* spp. и *Subdoligranulum* spp. В отдельных случаях отмечается увеличение представителей *Enterococcus* spp. При ПсА изменения микробиоты становятся более выраженными: наблюдается более значительное снижение типа Bacteroidetes по сравнению с неосложненным ПсО. У пациентов с сочетанием ПсО и воспалительных заболеваний кишечника выявляется повышение

представительства *Escherichia coli* и снижение представительства *Faecalibacterium prausnitzii* [87, 103, 142, 156, 178, 190, 206, 218, 266, 291, 303, 337].

Особую значимость при ПсО представляют отдельные представители микробиоты кишечника, такие как *Akkermansia muciniphila*. Данный микроорганизм представляет собой грамотрицательную облигатно анаэробную бактерию, которая у здоровых лиц составляет от 1 до 5 % от общей популяции микроорганизмов в дистальных отделах кишечника и оказывает противовоспалительный эффект на стенку кишки, метаболизируя муцин до аминокислот и сахаров и уменьшая слой слизи [120, 337]. Снижение численности *A. muciniphila* при ПсО коррелирует с нарушением барьерной функции кишечника и усилением системного воспаления [337]. Кроме того, *A. muciniphila* напрямую способна снижать системный уровень IL-17 [197].

Также особую роль в патогенезе иммунозависимых воспалительных заболеваний играет *F. prausnitzii*, содержание которого в кишечной микробиоте пациентов с ПсО оказывается значительно сниженным по сравнению с контрольной группой [91, 315]. Данный микроорганизм является грамположительным облигатным анаэробом, также представленным в значительном количестве в нормальной микробиоте желудочно-кишечного тракта, оказывая как местное, так и системное противовоспалительное действие за счет выработки короткоцепочечных жирных кислот, в первую очередь бутирата [91].

Метаболизм триптофана представляет собой один из важнейших метаболических путей, связанных с патогенезом многих иммунозависимых заболеваний, в том числе ПсО [112, 214, 363]. По сравнению со здоровыми людьми у пациентов с ПсО обнаруживаются более высокие уровни IDO — ключевого фермента в метаболизме триптофана [363]. Представители семейства *Lactobacillaceae* способны ингибировать данный фермент за счет продукции пероксида водорода [12, 229]. Также *Bifidobacterium* spp. способны преобразовывать триптофан в индол-3-карбальдегид и подавлять Th-2 клетки [237].

Кроме того, пациенты с ПсО часто имеют сопутствующие болезни гастроинтестинального тракта, в том числе заболевания печени или

желчевыводящей системы, что может приводить к нарушению метаболизма желчных кислот. Данные метаболиты способны ингибировать местное и системное воспаление, а также всасывание эндотоксинов из просвета кишечника в системный кровоток [166, 341]. Совокупность повышенной проницаемости кишечника, дисбиоза кишечной микробиоты и нарушения метаболизма желчных кислот может приводить к повышенной эндотоксинемии, индукции системного воспалительного ответа и ухудшению течения ПсО [166, 341].

Растущий интерес исследователей к взаимосвязи кишечной микробиоты с механизмами развития и поддержания воспалительного процесса при ПсО, безусловно, направлен на поиск новых терапевтических стратегий, связанных с возможностями модификации кишечной микробиоты. Показано, что средиземноморская и безглютеновая диеты, использование про-, пре- и синбиотиков могут уменьшать тяжесть течения ПсО, влияя на состояние микробиоты и желудочно-кишечного тракта [192, 247]. Наибольшую перспективу в этом отношении представляет терапия пробиотическими штаммами, которая в исследованиях продемонстрировала уменьшение выраженности клинических проявлений ПсО, а также подавление выработки провоспалительных цитокинов [106, 160, 173].

1.4. Современные подходы к терапии псориаза

Существуют различные методы ведения и лечения пациентов, целью которых является облегчение клинических симптомов и улучшение качества жизни людей с ПсО. Эти подходы зависят от тяжести заболевания, формы ПсО и индивидуальных факторов, таких как возраст, коморбидные состояния и возможности выбора терапии.

Системная и местная терапия — две основные стратегии лечения ПсО. Препараты для местного применения включают глюкокортикостероиды [144, 161], аналоги витамина D для местного применения [257, 299, 324], местные ингибиторы кальциневрина [269, 330, 331], агенты, модулирующие арилуглеводородные

рецепторы (AhR) [367], ингибиторы PDE-4 [377], препараты ретиноевой кислоты [114, 295, 335, 370] и ингибиторы янус-киназ сигнальной системы JAK/STAT [146, 244].

В настоящее время кортикостероиды и аналоги витамина D являются основным вариантом местной терапии [116, 188]. Топические кортикостероиды вызывают противовоспалительные, антипролиферативные и локализованные сосудосуживающие эффекты, подавляя активность генов, кодирующих продукцию провоспалительных цитокинов, в то время как аналоги витамина D (карботриол, кальципотриол и такальцитол) уменьшают пролиферацию КС и регулируют гуморальные и клеточные иммунные реакции посредством ингибирования синтеза Т-клеточных провоспалительных цитокинов [155, 322, 359]. Сочетание этих агентов показало более высокую эффективность по сравнению с их применением в виде монотерапии. Кроме того, одновременное использование кортикостероидов уменьшает раздражающее действие аналогов витамина D, в то время как вызываемая кортикостероидами атрофия кожи несколько смягчается действием аналогов витамина D [266, 328]. Кортикостероиды также являются основным препаратом для лечения хронического бляшечного ПсО [359]. Местные кортикостероиды, как сами по себе, так и в сочетании с аналогами витамина D, эффективно лечат локализованные поражения ПсО, но их долгосрочное применение ограничено потенциальными нежелательными эффектами, как местными, так и системными [294].

Другие топические варианты терапии, которые в настоящее время доступны для лечения ПсО, включают местные ретиноиды (тазаротен) и ингибиторы кальциневрина (пимекролимус и такролимус). Препараты на основе ретиноевой кислоты, такие как третиноин и тазаротен, подавляют чрезмерную пролиферацию клеток эпидермиса, способствуют нормальному ороговению и одновременно влияют на процесс иммунно-воспалительной реакции [359], хотя их эффект ограничен местным раздражающим действием. Новые формулы, содержащие более низкие дозы тазаротена в сочетании с кортикостероидами, показали повышенную эффективность и переносимость [233, 305]. Местные ингибиторы

кальциневрина (мазь такролимуса и крем пимекролимуса) могут оказывать противовоспалительное и иммунодепрессивное действия за счет подавления активности воспалительных клеток [359]. Эти препараты особенно ценны для поддерживающей терапии, учитывая долгосрочные побочные эффекты и нежелательные явления (НЯ), связанные с применением местных кортикостероидов [111].

Новейшая информация о патогенезе ПсО привела к разработке целевых молекул местного действия, в основном ориентированных на внутриклеточные сигнальные пути, такие как арилуглеводородные рецепторы (AhR), PDE-4 и JAK/STAT. Ингибиторы PDE4 включают 0,3 %-ный крем рофлумиласт и мазь кризаборол, среди которых 0,3 %-ный крем рофлуномид был одобрен FDA в 2022 году для лечения ПсО у пациентов в возрасте 12 лет и старше [359]. Другое средство (модулятор AhR) — 1%-ный крем Тапиналоф — было одобрено FDA в 2022 году для местного лечения бляшечного ПсО у взрослых [312].

В настоящее время на рынке представлено большинство вариантов местного лечения в виде кремов или мазей. Стоит отметить, что жирная текстура мазей может вызывать застойные явления в коже, а кремы склонны вызывать контактную аллергию и загрязнение, что препятствует эффективному лечению ПсО. Для повышения терапевтической эффективности и приверженности пациентов лечению были разработаны нанопрепараты, гидрогели, ионные жидкости и микроиглы для местной терапии ПсО [359].

ПсО требует длительного поддерживающего лечения из-за его рецидивирующего характера после прекращения терапии. Местная терапия необходима не только для пациентов с легким ПсО, ограниченным по распространению и поддающимся местному лечению, у которых риск системной терапии может превысить пользу, но и для пациентов с умеренным или тяжелым ПсО, которым может потребоваться сочетание системной и местной терапии для полного разрешения [189].

Однако, учитывая высокую долю пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания и наличием артрита, в клинической практике часто

приходится прибегать к назначению системной терапии псориаза. В качестве традиционных системных препаратов обычно используются метотрексат и циклоспорин А, эффективность которых довольно высока, однако их применение сопряжено с развитием серьезных нежелательных реакций [26]. Так, пероральный прием метотрексата может приводить к повреждению слизистой оболочки полости рта, развитию реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (тошноты, рвоты, диареи) и почек, вплоть до почечной недостаточности [368]. В связи с этим исследователи активно изучают альтернативные способы введения метотрексата (например, в виде геля для местного применения) для снижения его токсичности [126].

Пероральный прием циклоспорина также может вызывать серьезные побочные реакции, в том числе нефротоксичность, желудочно-кишечные расстройства, гипертонию и гиперплазию десен. Кроме того, после прекращения приема циклоспорина ПсО склонен к рецидивам [141]. Поэтому для предотвращения осложнений и повышения терапевтической эффективности необходима разработка как альтернативных способов введения иммуносупрессантов [164], так и внедрение в практику новых системных методов лечения, нацеленных на блокаду вновь открываемых патогенетических путей и эффекторных молекул, участвующих в развитии ПсО [111, 297].

К таким инновационным методам относят использование биологических препаратов (ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия), представляющих собой крупные сложные белковые молекулы, включающие моноклональные антитела и белки слияния рецепторов, которые в настоящее время могут применяться не только парентерально, но и перорально [118, 296], а также многочисленные низкомолекулярные соединения.

Ингибиторы TNF-α. В настоящее время TNF-α общепризнанно является ключевым эффекторным цитокином при различных хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях, включая ПсО. Этанерцепт (рекомбинантный белок слияния человеческого рецептора TNF-α) был первым

ингибитором TNF- α , одобренным для лечения ПсО в 2004 году [171, 172] и подтвердившим высокую эффективность по сравнению с плацебо [81].

Инфликсимаб, химерное моноклональное антитело IgG1, которое может связываться с растворимым и мембраносвязанным TNF- α и нейтрализовать его, был одобрен для лечения тяжелого ПсО в 2006 году после демонстрации эффективности, которая ранее не была зарегистрирована ни при одном из вариантов лечения ПсО [84, 215]. Метаанализ подтвердил, что инфликсимаб является наиболее эффективным препаратом в этом классе с точки зрения динамики PASI, за ним следует адалимумаб [163]. Однако показана возможность развития на фоне лечения инфликсимабом серьезных инфекций, а также возникновения инфузионных реакций [216].

Адалимумаб, одобренный для лечения ПсО в 2005 году, подобно инфликсимабу, является полностью человеческим моноклональным антителом изотипа IgG1., подтвердившим свою высокую эффективность, особенно в лечении ПсА [302]. Поэтому адалимумаб в настоящее время является рекомендуемым биологическим препаратом первой линии для ПсО с ПсА [113]. Существуют редкие, но потенциально серьезные НЯ, связанные с этим классом препаратов, включая рассеянный склероз, застойную сердечную недостаточность, оппортунистические инфекции, такие как: туберкулез и волчанка. Риск выработки нейтрализующих антилекарственных антител также хорошо описан для этого класса, что в свою очередь может приводить к снижению клинического ответа на лечение инфликсимабом и адалимумабом [274].

Цертолизумаб пэгол представляет собой Fab-фрагмент гуманизированного моноклонального антитела против TNF- α , конъюгированного с полиэтиленгликолем, применяемый для лечения ПсО и ПсА [22]. В настоящее время это единственный биологический препарат, безопасность использования которого при беременности и кормлении грудью подтверждена данными клинических исследований [228, 251]. При этом недавно были обновлены инструкции по применению адалимумаба и этанерцепта, разрешающие их потенциальное использование во время беременности, при этом признавая, что они

могут проникать через плаценту [187]. Эти недавние разработки привлекли больше внимания к проблеме лечения ПсО у женщин детородного возраста, подчеркнув особые проблемы, с которыми сталкивается эта большая группа пациентов.

Ингибиторы IL-17. Ингибиторы IL-17 воздействуют либо на лиганд IL-17, либо на его рецептор. IL-17 является перспективной мишенью при ПсО, поскольку этот воспалительный цитокин обычно участвует в воспалительных каскадах и восстановлении внешнего клеточного барьера.

Первый препарат этой группы — секукинумаб, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое селективно связывается с IL-17A и нейтрализует его с исключительной эффективностью при ПсО и ПсА [205]. Секукинумаб подходит для лечения умеренного и тяжелого бляшечного ПсО, гипертрофического ладонно-подошвенного ПсО, генерализованного пустулезного ПсО и активного ПсА у взрослых пациентов. При соблюдении всех условий: отсутствии гиперчувствительности, прохождении первичной оценки на туберкулез и отказ от инъекций живой вакцины — секукинумаб является биологической терапией первой линии. Пациенты, получающие этот препарат, дают положительные клинические отзывы, особенно в отношении облегчения ладонно-подошвенного и ногтевого ПсО, а также бляшечного ПсО. Несмотря на потенциальные недостатки, такие как: головные боли и инфекции верхних дыхательных путей — пациенты с ПсО в основном хорошо переносят секукинумаб [253].

Иксекизумаб и Бродалумаб представляют собой гуманизированные моноклональные антитела IgG4 и обладают высокой степенью специфического связывания с IL-17A, их применяют для лечения умеренного и тяжелого бляшечного ПсО и ПсА у взрослых. Механизм действия иксекизумаба аналогичен механизму действия секукинумаба и нацелен на блокирование реализации эффектов IL-17A [26, 224, 253].

Бимекизумаб — новое моноклональное антитело IgG1, которое селективно ингибирует IL-17F в дополнении к IL-17A и оказывает более быстрый и устойчивый эффект по сравнению с ингибиторами IL-17 и IL-23 [107].

В России было проведено несколько исследований по изучению эффективности отечественного препарата наталиумаб, который также является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим IL-17A. Показаниями к его применению являются лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию, лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию. В двойном слепом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании PATERA продемонстрировано выраженное долговременное уменьшение клинических проявлений псориатического артрита на фоне применения наталиумаба [78, 37, 46]. Нежелательные явления были представлены в основном отклонениями лабораторных показателей и инфекционными заболеваниями, преимущественно легкой и средней степени тяжести. Таким образом, наталиумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности при долговременном применении на протяжении трех лет. Клинический эффект в отношении всех проявлений псориатического артрита длительно сохранялся без выраженной потери ответа у большинства пациентов.

Ингибиторы IL-23. Исследования по изучению патогенеза ПсО, особенно в отношении клеток-хелперов Th 17, привели к открытию нового класса биологических препаратов, среди которых ингибиторы IL-23 заняли важную нишу в качестве безопасного и высокоэффективного варианта лечения пациентов с ПсО и ПсА [231]. Гуселькумаб, рисанкизумаб и тилдракизумаб являются эффективными селективными ингибиторами IL-23, показанными для лечения ПсО. Они требуют менее частого дозирования, чем ингибиторы IL-17, и обладают более благоприятным профилем безопасности без повышенного риска развития кандидоза или воспалительного заболевания кишечника. В целом эти высокоэффективные препараты позволяют добиться стандартных результатов лечения ПсО за счет ограничения поражений кожи и сосудов в суставах, а также

улучшить качество жизни пациентов [7, 13, 49, 372]. По данным Yang K. et al. (2021), ингибиторы IL-23 показали высокую эффективность по сравнению с предыдущими методами лечения, включая ингибиторы TNF- α с благоприятным профилем безопасности и выраженным влиянием на качество жизни пациентов [271].

Мирикизумаб, гуманизированное моноклональное антитело IgG4, нацеленное на субъединицу p19 IL-23, также продемонстрировал свою эффективность в клинических испытаниях III фазы (многоцентровое рандомизированное исследование OASIS-2) [306].

Ингибиторы IL-12/23. В настоящее время устекинумаб является единственным первичным ингибитором IL-12/23. Это гуманизированное антитело IgG1k, которое может связываться с субъединицей p40 как IL-12, так и IL-23 и нарушать определяемый ими воспалительный каскад. В результате подавляется продукция TNF- α из-за успешного блокирования IL-12/23, что обеспечивает последующую регуляцию генов, связанных с IL-17.

Устекинумаб подходит для введения пациентам с ПсО средней и тяжелой степени в связи с его высоким профилем эффективности, характеризующимся улучшением оценки PASI более чем на 75 %. По сравнению с этанерцептом, устекинумаб превосходит его в подавлении многовариантных генов и цитокинов, связанных с ПсО, таких как: IL-1, IL-22, IFN- γ и IL-17 [73, 253].

Ингибиторы янус-киназы (Janus kinase, JAK). Ингибиторы JAK, одобренные для лечения псориаза, включают таблетки упадацитиниба, барицитиниба, тофацитиниба и крем для местного применения руксолитиниб. В отличие от антицитокиновых препаратов, ингибиторы JAK способны блокировать активность нескольких цитокинов одновременно [333].

Тофацитиниб — основной ингибитор JAK, направлен на JAK1-3, приводит к достижению последовательной и устойчивой ремиссии у пациентов с бляшечным ПсО средней и тяжелой степени, что продемонстрировано в ходе нескольких клинических исследований [298].

Тофацитиниб может успешно применяться как для лечения ПсО, так и ПсА [58]. Важно отметить, что выявленная частота НЯ при использовании тофацитиниба составляет всего 6 % [340, 356].

Филготиниб показал эффективность в подавлении ПсА и энтезита в исследовании EQUATOR [263].

Барицитиниб является ингибитором JAK1 и JAK3, снижает высвобождение IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-23 и используется для лечения различных хронических воспалительных дерматологических заболеваний, таких как: атопический дерматит, ПсО, витилиго и гнездная алопеция [99]. Результаты исследований показали значительное улучшение индекса PASI 75 у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени, получавших барицитиниб в течение 12 недель [159].

Руксолитиниб является селективным ингибитором JAK1 и JAK2 с последующим ингибированием фосфорилирования STAT3 и апоптоза клеток Th17 [225].

Брепоцитиниб, ингибитор TYK2/JAK1 в масштабном плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировал эффективность в уменьшении проявлений не только ПсО, но и ПсА [162].

Ингибитор JAK второго поколения — девкравацитиниб - является высокоселективным ингибитором TYK2, который направлен на ключевые воспалительные пути, вовлеченные в патогенез ПсО. В исследовании POETYK («Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis») были показаны его превосходство над плацебо и апремиластом в отношении эффективности и хорошая переносимость взрослыми пациентами с умеренной и тяжелой формой бляшечного ПсО [204].

Одной из самых больших проблем, связанной с ингибиторами JAK, является возможность развития серьезных нежелательных эффектов, сопряженная с потенциальным вмешательством в физиологические роли путей JAK/STAT и относительной неселективностью ортостерических ингибиторов JAK, блокирующих функцию киназы каталитического домена JH1. Большинство НЯ, наблюдаемых как в клинических испытаниях, так и в реальных клинических

условиях, соответствуют легким и умеренно тяжелым инфекциям, затрагивающим верхние дыхательные пути, мочевыводящие пути и гастроинтестинальный тракт [184, 201, 258].

Некоторые НЯ ингибиторов JAK считаются связанными с классом в основном из-за довольно ограниченной селективности первых одобренных ингибиторов семейства JAK. Ингибирование JAK1 может повышать уровень триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке. JAK2 опосредует действие факторов роста, участвующих в эритропоэзе, миелопоэзе и активации тромбоцитов; следовательно, ингибирование JAK2 может привести к анемии, нейтропении, тромбоцитопении и тромбоэмболическим событиям. Распределение JAK3 ограничено гемопоэтическими клетками, и его функция связана исключительно с передачей сигнала общей субъединицы рецептора цитокина γ_c для интерлейкинов, которые опосредуют активацию, функционирование и пролиферацию лимфоцитов. Наконец ингибирование Tyk2 препятствует передаче сигналов интерферонов: типа I и типа III, IL-6, IL-12 и IL-23 — и, таким образом, может быть связано с повышенным риском герпесвирусных, стафилококковых и микобактериальных инфекций [201, 240, 346].

Ингибиторы связанного с рецептором ретиноевой кислоты орфанного рецептора гамма-t (ROR γ t).

Ингибиторы ROR γ t являются фармакологическими средствами, нацеленными на связанный с рецептором ретиноевой кислоты орфанный рецептор гамма-t (retinoic-acid-receptor-related orphan receptor gamma-t, ROR γ t), фактор транскрипции, необходимый для клеток Th17. Ингибиторы ROR γ t демонстрируют серьезный потенциал в качестве нового терапевтического подхода, контролируя иммунный ответ, опосредованный клетками Th17 [83].

В настоящее время активно изучается препарат из группы ингибиторов ROR γ t седирогант (Cedirogant). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о его хорошей переносимости и эффективности у пациентов с умеренными и тяжелыми формами ПсО [119, 264].

Ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (Rho-Associated Protein Kinase 2, ROCK2).

Противовоспалительная активность ингибиторов ROCK2 представляет серьезный интерес для лечения ПсО. В исследованиях показано, что целенаправленное ингибирование ROCK2 подавляет провоспалительный ответ Т-клеток, одновременно увеличивая регуляцию иммунного ответа в моделях аутоиммунитета у животных и культуре человеческих клеток Th17 *in vitro* [140].

KD025 (SLx-2119) — первый специфический ингибитор ROCK2, является потенциальным новым препаратом, который в настоящее время проходит клинические испытания для лечения ПсО, идиопатического легочного фиброза, хронической реакции «трансплантат против хозяина» и системной склеродермии. Первые данные демонстрируют, что пероральный селективный ингибитор ROCK2 подавляет аутоиммунный ответ, вызванный Th17, и улучшает клинические симптомы у пациентов с ПсО посредством модуляции цитокинов [140]. Еще несколько новых молекул этой группы активно изучаются в исследованиях с точки зрения возможности применения для лечения пациентов с ПсО [92, 145].

При выборе системной терапии ПсО важно учитывать тяжесть заболевания, локализацию (особенно в чувствительных зонах, таких как лицо, волосистая часть головы, ладони, подошвы, ногти и гениталии), наличие ПсА, сопутствующие заболевания, влияние на качество жизни и предпочтения пациента. Клинической ремиссией считается достижение ответа PASI90 или абсолютного показателя PASI 3 или ниже. Это свидетельствует о снижении выраженности симптомов на 90 %, что соответствует современным рекомендациям по достижению почти полного исчезновения очагов поражения [195]. Также необходимо учитывать, насколько пациент доволен лечением и насколько хорошо он себя чувствует. Цель — набрать по индексу качества жизни в дерматологии (DLQI) три балла или меньше. Если эти цели не будут достигнуты в течение трех-четырех месяцев, рекомендуется изменить план лечения, чтобы улучшить состояние здоровья пациента и его общее самочувствие [285].

1.5. Иммунологические биомаркеры для прогнозирования эффективности биологической и системной терапии псориаза

Поскольку основой патогенеза ПсО является нарушение сложных механизмов взаимодействия между КС и различными иммунокомпетентными клетками с формированием каскада цитокиновых реакций и развитием системного воспаления, современные терапевтические стратегии направлены на разработку новых препаратов (моноклональных антител, низкомолекулярных соединений), которые бы блокировали передачу сигналов эффекторных цитокинов. Это, в свою очередь, может приводить к изменению адекватного иммунного ответа и реализации различных нежелательных явлений на фоне проводимой терапии. При этом в настоящее время в группе протопсориатических системных препаратов появляется все больше представителей, обладающих различной эффективностью и безопасностью. К сожалению, в клинической практике пока нет инструментов, позволяющих предсказать реакцию пациента на то или иное лекарственное средство. В результате от 11 до 35 % пациентов не реагируют адекватно на свой первый биологический препарат в течение первого года лечения, либо потому, что препарат неэффективен, либо потому, что развиваются НЯ [40, 149]. А перед врачами все более остро встает проблема выбора наиболее оптимального лекарственного средства для конкретного пациента.

Наиболее частыми вопросами, возникающими в клинической практике в данной ситуации, являются: может ли пациент быть кандидатом на биологическую терапию, какой биологический препарат будет наиболее подходящим и нужно ли менять один препарат на другой при отсутствии быстрого эффекта? К сожалению, к настоящему времени отсутствуют надежные предикторы, позволяющие предсказать, какой пациент положительно отреагирует на тот или иной вид системной терапии.

Для ответа на эти практические вопросы проводятся исследования, направленные на поиск биомаркеров, участвующих в патогенезе заболевания и/или отражающих механизм действия лекарственных средств, которые считаются более

информативными, надежными и специфичными по сравнению с биомаркерами, отражающими клинический результат [243].

Предиктивные иммунологические биомаркеры ответа пациентов при лечении псориаза ингибиторами TNF- α .

В настоящее время активно ведутся исследования по поиску иммунологических биомаркеров для прогнозирования наличия или отсутствия терапевтических эффектов от лечения ингибиторами TNF- α .

В работе Lu J. с соавт. был проведен поиск возможной связи между исходным уровнем провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-12, IL-17A, IL-23 и TNF- α — в крови и клиническим ответом на этанерцепт у пациентов с бляшечным ПсО средней и тяжелой степени [359].

Оказалось, что исходный уровень IL-12 в сыворотке крови был значительно выше у пациентов, ответивших на лечение, чем у не ответивших. В то же время исходные концентрации IL-6, IL-17A, IL-23 и TNF- α никак не коррелировали с наличием или отсутствием положительной реакции на этанерцепт.

Группа российских ученых для разработки метода прогнозирования эффективности инфликсимаба изучала в сыворотке крови и биоптатах кожи пациентов, получавших терапию ингибитором TNF- α , содержание TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 [43].

В результате изучения уровня выбранных для исследования цитокинов было установлено, что единственным значимым критерием, позволяющим прогнозировать эффективность терапии больных ПсО инфликсимабом, является исходно высокий уровень IL-10 ($> 2,7$ пг/мл) в сыворотке крови. Низкие значения IL-10 ($< 1,0$ пг/мл) позволяют прогнозировать низкую эффективность лечения данным препаратом. Было обнаружено, что концентрация только этого цитокина в крови пациентов существенно и положительно коррелирует с изменением индекса PASI после терапии инфликсимабом.

Выявление факторов, связанных с успехом или неудачей терапии разными ингибиторами TNF- α , проводилось и в работе Карамовой А. с соавт. [270].

Пациенты с ПсО были разделены на 3 группы, которые получали монотерапию этанерцептом, адалимумабом и инфликсимабом. Сравнение определяемых исходных уровней цитокинов в зависимости от эффективности лечения выявило только один показатель — IL-20, концентрация которого в группе с положительным эффектом была в 2,61 раза выше, чем в группе без эффекта. В рамках исследования при распределении пациентов по подгруппам в зависимости от ответа на терапию при применении этанерцепта, инфликсимаба и адалимумаба не было выявлено ни одного цитокина, который мог бы достоверно предсказать эффективность лечения конкретным препаратом. На основании построения соответствующего дерева решений была показана важность исходных уровней VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), sCD40L (растворимые формы лиганда CD40) и ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1-го типа) у всех пациентов, включенных в модель. Полученные результаты позволили выдвинуть предположение о том, что исходные уровни цитокинов VEGF, sCD40L, ICAM-1 и IL-20 могут быть потенциальными предикторами эффективности лечения при использовании ингибиторов TNF- α у пациентов с ПсО.

Andersen CSB с соавт. изучили информативность нескольких иммунологических показателей воспаления в качестве биомаркеров, помогающих персонализировать лечение ПсО различными биологическими препаратами [109].

У большинства пациентов уровни IL-17A, IL-1 β и IFN- γ не превышали нижний предел детекции при их количественном определении. У пациентов, ответивших на лечение адалимумабом, исходные значения соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и IL-6 были ниже, чем у пациентов, не ответивших на лечение. В группах, получавших ингибиторы IL-23/IL-12/23 или IL-17/IL-17R, не было различий в NLR, системном иммунном индексе и соотношении «тромбоциты — лимфоциты» на исходном уровне между лицами, ответившими и не ответившими на лечение.

В ряде других исследований оценивали потенциал иных, не цитокиновых, иммунологических биомаркеров и маркеров воспаления.

Так, Chimenti MS с соавт. оценивали информативность таких параметров, как: скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок и компоненты С3 и С4 системы комплемента — в качестве инструмента прогнозирования ответа и мониторинга лечения ингибиторами TNF- α (этанерцептом и адалимумабом) у пациентов с ПсА [133].

Пациенты с повышенным исходным уровнем С3 (> 135 мг/дл) не достигали положительного ответа через 22 недели терапии значительно чаще, чем пациенты с нормальным или низким исходным уровнем С3. Исходные показатели скорости оседания эритроцитов и содержания компонента С4 системы комплемента не имели прогностической ценности, а исходный уровень С-реактивного белка имел лишь тенденцию к связи с клиническим ответом.

Ряд работ был посвящен поиску предиктивных иммунологических биомаркеров ответа на лечение ПсО ингибиторами TNF- α среди маркеров иммунной активации.

Так, Andres-Ejarque R. с соавт. провели углубленный иммунологический мониторинг клеток крови у пациентов с ПсО до и во время терапии препаратом адалимумаб [168].

Было выявлено, что повышенное фосфорилирование NF- κ Bp65 (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells p65), вызванное липолисахаридами *in vitro*, в дендритных клетках 2-го типа перед терапией значительно коррелирует с отсутствием клинического ответа после 12 недель лечения. Кроме того, в пораженной коже пациентов, не ответивших на лечение, содержалось больше дермальных дендритных клеток, экспрессирующих маркер созревания CD83 и вырабатывающих IL-23, а также больше Т-клеток, продуцирующих IL-17.

Yu Y. с соавт. [168] изучили иммунофенотип подгрупп Т-клеток, которые связаны с патогенезом ПсО, и экспрессию молекул иммунных контрольных точек у пациентов с бляшечной формой средней и тяжелой степени до и после лечения инфликсимабом. Было обнаружено, что количество циркулирующих Treg-клеток и уровень экспрессии TIGIT (Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM, также называемый WUCAM, VSIG9 и Vstm3) на CD4⁺ Т-клетках до начала лечения

отрицательно коррелировали с эффективностью терапии инфликсимабом в отношении снижения баллов по шкале PASI. Исследователи предлагают исходную долю Treg и уровень экспрессии TIGIT на циркулирующих CD4⁺ Т-клетках в качестве предиктивных маркеров эффекта лечения инфликсимабом.

Известно, что биологические препараты, нацеленные на TNF- α , оказывают множественные влияния на течение воспалительного процесса, в том числе снижают активацию тромбоцитов [234]. Активация тромбоцитов связана с образованием тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов. Sanz-Martínez MT с соавт. обнаружили увеличение количества данных комплексов у пациентов с ПсО по сравнению со здоровыми людьми [14, 196]. Кроме того, они изучили различия в анализируемых параметрах между пациентами, ответившими на лечение адалимумабом, и пациентами, не ответившими на лечение, чтобы выявить биомаркер, предсказывающий ответ на терапию ингибитором TNF- α . Наличие тромбоцитов, связанных с поверхностью лимфоцитов, определяли по экспрессии CD41a. Оказалось, что у пациентов, отреагировавших на лечение, исходное количество тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов (CD4⁺CD41a⁺популяция клеток) и TregCD41a⁺ клеток больше, чем у тех, у кого не было положительного эффекта. Статистически значимое снижение количества комплексов «тромбоцит-Т-хелперные лимфоциты» в ответ на лечение препаратом адалимумабом наблюдалось только у пациентов, ответивших на лечение. На основании полученных результатов исследователи предположили, что исходный уровень тромбоцитарно-лимфоцитарных комплексов может послужить прогностическим биомаркером эффективности терапии против TNF- α .

Таким образом, несмотря на то, что в качестве потенциальных биомаркеров-предикторов эффективности лечения ПсО ингибиторами TNF- α были рассмотрены и цитокины, и маркеры воспаления, изучены особенности изменения клеточного звена иммунитета при данной патологии, сформировать единого мнения в данном направлении пока не представляется возможным. Данные о предиктивных иммунологических биомаркерах ответа на терапию содержат значительные противоречия, несмотря на достаточно узкий перечень изучаемых препаратов.

Имеющиеся ограничения в результатах проведенных работ требуют продолжение и углубление исследования данного научного направления.

Предиктивные иммунологические биомаркеры ответа пациентов на лечение псориаза ингибиторами IL-17.

Оценке фенотипа Th17-клеток у пациентов с ПсО в пораженной коже и крови было посвящено исследование Aguilar-Flores С. с соавт. [102]. В пораженных участках кожи обнаружена высокая концентрация Th17-клеток с патологическим фенотипом (CD4+ROR γ t+IFN- γ +) и выявлена корреляция между их содержанием и тяжестью заболевания (индексом площади и тяжести ПсО – PASI). В периферической крови также наблюдали популяцию Th17-лимфоцитов, способных приобретать патогенные свойства. Кроме того, исследователи выделили три группы пациентов в зависимости от уровня продукции провоспалительных цитокинов IL-17 и IFN- γ Th17-лимфоцитами после стимуляции Т-клеточных рецепторов. В процессе последующего лечения пациентов секукинумабом (ингибитором IL-17) и адалимумабом (ингибитором TNF- α) были получены важные результаты. Наличие CD4+IL-17+IFN- γ - клеток и CD4+CD161+клеток в крови пациента связано с положительным ответом на лечение секукинумабом, а наличие CD4+CD161+IFN- γ +клеток, CD4+CD161+клеток и CD4+IL-17+клеток связано с ответом на лечение адалимумабом. Присутствие CD4+CD161+ROR γ t+ и IL-17+IFN- γ +CD4+клеток потребовало комбинированного лечения двумя препаратами. Авторы работы предлагают использовать оценку патогенного фенотипа Th17-лимфоцитов в качестве анализа для персонализированного подхода к лечению пациентов с ПсО.

Целью исследования Ziolkowska-Banasik D. С соавт. [376] было выявление клинических и лабораторных маркеров для прогнозирования раннего ответа на терапию секукинумабом у пациентов с бляшечным ПсО. После шести месяцев лечения пациенты были разделены на группу со значительным снижением индекса площади и тяжести ПсО и группу с менее выраженным снижением данного показателя. При многофакторном анализе было установлено, что более низкий исходный уровень моноцитов в крови с пороговым значением менее $0,69 \times 10^9/\text{л}$

является независимым фактором достижения величины индекса площади и тяжести ПсО 2 или менее через шесть месяцев после начала терапии секукинумабом.

Morariu SH с соавт. проверили надежность различных гематологических маркеров воспаления для оценки реакции на биологические препараты (ингибиторы TNF- α , IL-17, IL-23) и низкомолекулярные ингибиторы (апремиласт) при бляшечном ПсО [100]. Они проанализировали не только часто используемые простые показатели, но и комплексные, такие как: системный иммунный индекс (SII), индекс системного иммунного ответа (SIRI) и совокупный индекс системного воспаления (AISI). Среди пациентов были суперреспондеры, которые достигли показателя PASI 100 (полностью исчезли проявления заболевания) через шесть месяцев. Большинство из них получало терапию иксекизумабом (ингибитор IL-17A). Более высокие исходные значения производного соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (d-NLR) и SIRI были независимыми предикторами сверхреакции в данном исследовании.

Потекаев Н. Н. с соавт. (2025) разработали предиктивную математическую модель для выявления пациентов с высоким риском развития псориатического артрита и оценки эффективности ранней терапии нетакимабом. По мнению авторов, создание и внедрение предиктивной модели, основанной на клинических признаках, лабораторных биомаркерах и визуализационных данных (МРТ), позволяет эффективно стратифицировать пациентов с ПсО по степени риска развития псориатического артрита. Отсутствие других комплексных методов оценки риска псориатического артрита подтверждает актуальность разработки подобной модели и ее высокую перспективность для широкого внедрения в клиническую практику и систему здравоохранения. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии, в частности, ингибитора IL-17A нетакимаба, пациентам с высоким риском развития псориатического артрита позволяет не только контролировать кожные проявления ПсО, но и снижать выраженность субклинического воспаления, тем самым предотвращая развитие необратимых

структурных повреждений [45]. Аналогичные исследования по риску развития артрита были проведены рядом других ученых [8, 10, 69, 65, 76].

Таким образом, учитывая патогенетическую роль IL-17 в развитии ПсО, исследования по оценке эффективности его ингибиторов были в основном сосредоточены на изучении изменений в клеточном звене (популяции лимфоцитов, моноцитов и др.). Однако стоит отметить, что необходимы более масштабные исследования, чтобы проверить, насколько надежно и точно выявленные иммунологические биомаркеры предсказывают потенциальную реакцию пациента на конкретный биологический препарат. Кроме того, наблюдения в основном были сосредоточены на бляшечном ПсО, исключая другие формы заболевания.

Предиктивные иммунологические биомаркеры ответа пациентов на лечение псориаза ингибиторами IL-23.

Хотя большинство пациентов хорошо реагируют на лечение ингибиторами IL-23, у некоторых наблюдается лишь частичный ответ на терапию [208]. В исследовании COSMOS 3b фазы гуселькумаб, нацеленный на субъединицу p19 IL-23, продемонстрировал эффективность при лечении пациентов с активным ПсА и недостаточным ответом на ингибиторы TNF- α [158]. На 24-й неделе у участников, получавших гуселькумаб, отмечалось значительное снижение уровня эффекторных цитокинов, связанных с сигнальным путем IL-23/IL-17, в том числе связанных с активностью артрита и кожных поражений. Клинический ответ достигли не все пациенты. У участников, проходивших терапию гуселькумабом и давших ответ, исходные уровни IL-22 и IFN γ в сыворотке крови были выше, чем у не ответивших участников.

В другом исследовании [252] был проведен поиск взаимосвязи между исходными уровнями биомаркеров в крови и клиническим ответом на 24-й неделе пациентов, получавших лечение гуселькумабом. У ответивших участников, получавших ингибитор IL-23 и не получавших ранее биологические препараты, исходные уровни IL-17F и бета-дефензина-2 (BD-2) были значительно выше, чем у не ответивших участников. Среди пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы TNF- α , получавших гуселькумаб, исходные уровни IL-22 и BD-2 были

значительно выше у ответивших на лечение по критерию PASI 90 на 24-й неделе, чем у не ответивших на лечение.

В ретроспективном исследовании Marcelli L. с соавт. охарактеризовали профиль хорошей реактивности у пациентов с хроническим бляшечным ПсО, получающих лечение гуселькумабом [121]. Пациенты были разделены на две группы: суперответчики – те, у кого в течение первых 20 недель лечения была достигнута полная ремиссия ($PASI = 0$), а остальные пациенты идентифицировались как не суперответчики. Высокие шансы попасть в группу суперответчиков у тех пациентов, у которых на момент начала лечения наблюдался сопутствующий ПсА, и кто не получал биологическую терапию или не принимал ингибитор IL-17 в качестве предшествующей биологической терапии.

Предиктивные иммунологические биомаркеры ответа пациентов на лечение псориаза ингибиторами фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ-4).

Группами ученых проводился поиск ранних иммунологических предикторов эффективности терапии апремиластом, в качестве которых проанализированы цитокины в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ПсО [6, 71]. Исходы лечения ингибитором ФДЭ-4 были сопоставлены со спектром цитокинов в биоптатах кожи из очагов поражения. В подгруппе пациентов с высокой эффективностью терапии были выявлены изначально более высокие уровни IL-1 β и IL-6, а в подгруппе с недостаточной эффективностью терапии — более высокий уровень IL-10. Полученные результаты исследователи расценивают как один из шагов на пути построения многопараметрической предиктивной модели для оптимизации использования апремиласта и для персонализированного подхода к лечению пациентов с ПсО.

Несмотря на то, что биологические препараты и низкомолекулярные ингибиторы являются основными методами лечения ПсО средней и тяжелой степени, в настоящее время нет единого мнения о том, какой препарат следует использовать для конкретного типа пациентов. Безусловно, обнаруженные предиктивные иммунологические биомаркеры и взаимосвязи требуют подтверждения и продолжения изучения с участием более широкой группы

пациентов. Поскольку системные биологические препараты обладают преимуществами в виде долгосрочной эффективности, целесообразно также увеличить длительность наблюдений.

1.6. Заключение

Высокая распространенность, возможность тяжелого течения, значительное влияние на качество жизни определяют серьезную медико-социальную значимость проблемы ПсО. Благодаря блестящим достижениям современной науки достижение контроля над заболеванием с помощью новейших биологических методов лечения в настоящее время является вполне реалистичной задачей. Прорыв в подходах к лечению ПсО позволил разработать таргетные препараты, которые являются высокоэффективными, с меньшим количеством побочных эффектов и высокой приверженностью пациентов лечению.

Тем не менее, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в изучении патогенеза ПсО и улучшении подходов к лечению заболевания, сохраняется необходимость в проведении дальнейших исследований. Оказалось, что некоторые биологические препараты дают лишь временный клинический эффект и часто требуют перехода на альтернативную терапию. С другой стороны, препараты широкого спектра действия, такие как метотрексат и циклоспорин, из-за их низкой стоимости и высокой доступности по-прежнему играют важную роль во многих терапевтических схемах, особенно в тех областях, где сложно получить доступ к сложным биологическим препаратам.

Будущие направления исследований включают разработку биомаркеров для прогнозирования тяжести заболевания и реакции на лечение, изучение новых терапевтических мишеней, связанных с особенностями микробиома и эпигенетическими факторами, а также использование достижений в области технологий и геномики для более глубокого понимания патогенеза и лечения ПсО.

Особенный интерес представляют потенциальные микробиологические предикторы эффективности или неэффективности лечения псориаза, в связи с

постепенно расширяющимися представлениями о влиянии микробиоты различных локусов (в особенности микробиоты желудочно-кишечного тракта) на метаболический статус пациентов и риск возникновения различных хронических заболеваний. Появляется все больше сведений о механизмах воздействия микробиологических сообществ на развитие неспецифических воспалительных процессов и эндотелиальной дисфункции в организме человека. Получение данных о взаимосвязи изменений видового состава микробиоты кожи и кишечника с клиническим течением ПсО и лечением этого заболевания в перспективе может позволить оптимизировать существующие алгоритмы прогнозирования рисков при лечении пациентов с ПсО.

Выбор оптимального препарата на стадии инициации биологической терапии для каждого пациента представляет собой важнейшую задачу для врача в реальной клинической практике, поскольку конкретное лечение принесет пользу только тем пациентам, в патогенез заболевания которых вовлечен механизм, являющийся мишенью действия выбранного препарата. Следовательно, результаты поиска биомаркеров, способных предположить эффективность различных вариантов биологической терапии до ее начала, предоставляют важную информацию для клинического применения и позволяют персонифицировать подход к ведению пациентов с ПсО. Появляется возможность выделять группы больных, которые с наибольшей вероятностью положительно отреагируют на конкретное лечение и тех, кому оно не поможет, что предотвратит назначение неподходящего препарата и снизит затраты на лечение.

Учитывая то, что в патогенез развития ПсО вовлечено множество молекулярно-клеточных механизмов иммунного ответа и различных эндогенных и экзогенных факторов, представляется перспективным поиск комбинаций иммунологических маркеров с генетическими и микробиологическими предикторами, что сможет обеспечить один из важнейших принципов современной концепции 4Р-медицины — персонализированный подход к ведению пациента.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

В группе лиц, включенных в исследование, были получены клинические и анамнестические данные, соответствующие диагнозу псориаз. При отборе пациентов для проведения исследования клиническая симптоматика оценивалась на основании субъективных жалоб, характерного анамнеза, в том числе семейного, а также физикального обследования с последующей оценкой полученных данных с помощью шкал PASI и BSA. Исследование одобрено Комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 11.06.2024 года, протокол №287 и соответствует требованиям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

В исследование было включено 155 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза, которые были разделены рандомно на три группы для применения того или иного метода терапии. Пациенты первой группы ежедневно использовали аппликации мометазона фууроата в виде 0,1 % мази, нанося тонким слоем на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение месяца с постепенной отменой. Пациенты второй группы получали метотрексат внутримышечно по 15 мг 1 раз в неделю по схеме. Для снижения вероятности развития нежелательных явлений лечение сопровождалось применением препарата фолиевой кислоты перорально 5 мг 1 раз в неделю через 24 часа после приема метотрексата. Пациенты третьей группы находились на терапии ингибитором IL-17A (нетакимаб) подкожно 120 мг в качестве начальной вводимой дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе, с последующим проведением поддерживающей терапии в виде ежемесячного введения, начиная с 4-й недели. Каждая доза 120 мг вводилась в виде двух отдельных подкожных инъекций по 60 мг. Во всех трех группах дополнительно наружно применялись эмоленты. Возрастные ограничения для назначения терапии учитывались в соответствии с инструкцией препарата и соответствовали критериям включения в исследование.

Критериями включения в исследование были

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) подтвержденный диагноз «псориаз вульгарный» среднетяжелого и тяжелого течения;
- 3) длительность заболевания от 6 месяцев до 3-х лет;
- 4) отсутствие терапии тГКС, метотрексатом и ингибиторами IL-17A в течение последних 6 месяцев;
- 5) наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критериями невключения являлись

- 1) тяжелые хронические соматические заболевания в период обострения;
- 2) инфекционные и психические патологии;
- 3) беременность и период лактации;
- 4) алкогольная и наркотическая зависимость;
- 5) прием тГКС, метотрексата и ингибиторов IL-17A в течение последних 6 месяцев.

Критериями исключения были

- 1) возникновение тяжелых нежелательных явлений;
- 2) несоблюдение предписанного режима терапии;
- 3) отказ от участия в исследовании;
- 4) развитие любых состояний, соответствующих критериям невключения.

Клиническим исходом спустя 3 месяца терапии считалось изменение индекса PASI. Лечение расценивалось как эффективное при снижении индекса PASI на 50 % и более (PASI 50). Лечение расценивалось как неэффективное при снижении индекса PASI менее чем на 50 % [25]. Наступление улучшения у пациентов с ПсА устанавливали в соответствии с критериями CASPAR (ClASsification criteria for PsoriaticARthritis, 2006) [340, 341]. Улучшение регистрировалось при наличии у пациента менее 3 баллов по шкале CASPAR.

Все участники были обследованы с помощью следующих лабораторных методов:

- 1) общий клинический анализ крови;
- 2) биохимический анализ крови;
- 3) копрологическое исследование;
- 4) иммуноферментный анализ крови;
- 5) полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ) и ПЦР-ЭФ с электрофоретической детекцией (гены TNF, IL1B, IL2, IL4, IL6, IL10, IL12B, IL15RA, IL17A, IL17F, L23R);
- 6) секвенирование образцов кала;
- 7) микробиологическое исследование мазка со слизистой ротоглотки;
- 8) микробиологическое исследование мазка с поверхности кожи.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Сбор жалоб, анамнеза, проведение физикального обследования

При опросе пациента учитывались основные жалобы. Клиническая картина псориаза у 155 обследуемых лиц была типична для обыкновенного вульгарного псориаза в прогрессирующей стадии. Пациенты жаловались на появление папулезных элементов розово-красного цвета с четкими границами, склонных к слиянию и образованию бляшек различных очертаний и величины, покрытых серебристо-белыми чешуйками, а также характерное поражения ногтей, волосистой части головы, суставов.

При сборе анамнеза учитывалась длительность заболевания и возраст начала терапии. Для участия в исследовании были отобраны пациенты, длительность заболевания у которых составляла от 6 месяцев до 3 лет без предшествующей терапии в течение 6 месяцев. Возраст пациентов – от 18 до 78 лет ($44,63 \pm 12,97$; для мужчин – $45,01 \pm 12,54$, для женщин – $44,65 \pm 13,01$) (Рисунок 2). Основную группу составили пациенты в возрасте от 31 до 50 лет (60,00 %).

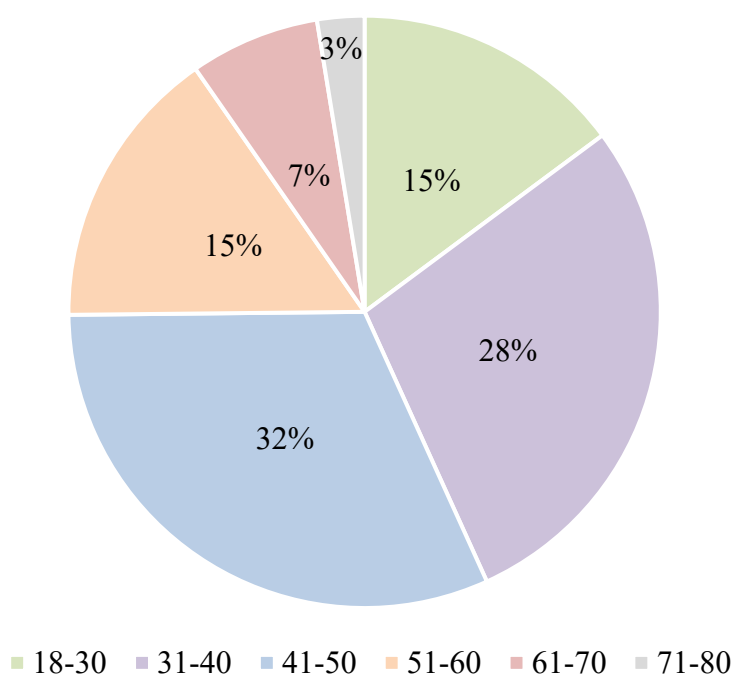


Рисунок 2 – Возраст пациентов

Также при сборе анамнестических данных обращали внимание на генетическую предрасположенность (наличие заболевания у ближайших родственников). У 110 обследуемых (70,97 %) семейный анамнез был неотягощен, у остальных пациентов в семейном анамнезе было обнаружено данное заболевание либо у матери (18 пациентов, 11,61 %), либо у отца (27 пациентов, 17,42 %) (Рисунок 3).

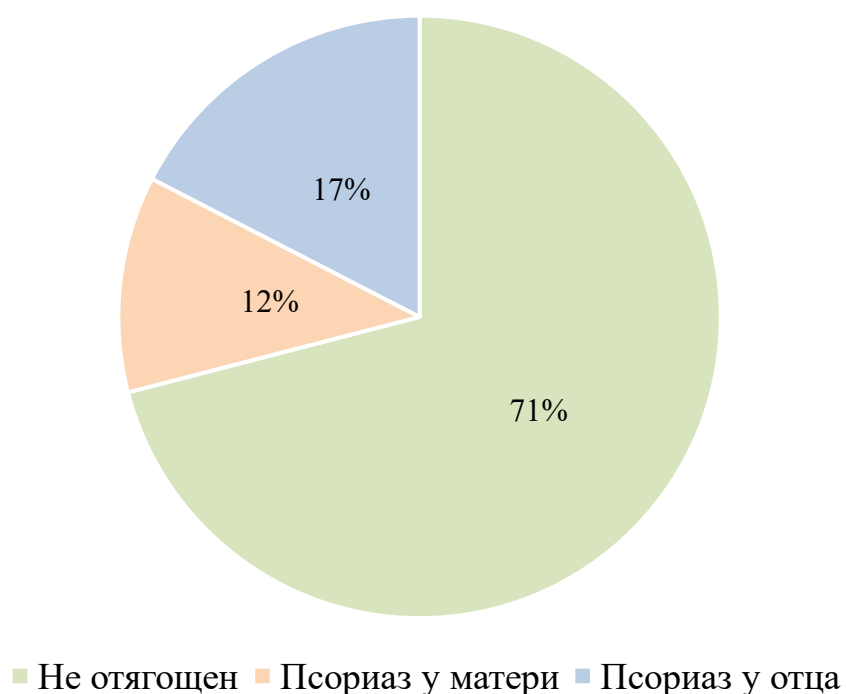


Рисунок 3 – Семейный анамнез

Проведение физикального обследования (осмотр кожного покрова и видимых слизистых с оценкой элементов кожной сыпи, ее локализации и распространенности, ногтей, суставов) показало, что высыпания у включенных в исследование пациентов преимущественно располагались на разгибательной поверхности локтевых, коленных суставов, на волосистой части головы, в области поясницы, крестца, реже – на других частях тела. Обнаруживалась характерная для псориаза триада – феномен «стеаринового пятна», феномен «терминальной пленки», феномен «кровавой росы» Полотебнова (феномен Ауспитца). Поражение ногтей характеризовалось изменением их поверхности в виде точечных

углублений, напоминающих поверхность наперстка, а также встречался подногтевой гиперкератоз с развитием онихогрифоза. Поражения суставов оценивались по наличию покраснения кожи над пораженными суставами, отеком, болезненностью, ограничением их подвижности, наличием утренней скованности, а также в некоторых случаях наблюдались деформации суставов.

Поражение кожного покрова оценивалось с помощью шкалы PASI. Исходя из локализации и площади поражения кожи, наличия эритемы, инфильтрации и шелушения, в баллах рассчитывался индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), который свидетельствовал о тяжести заболевания (Рисунок 4). Расчет производили с использованием онлайн-калькулятора [28].

Интерпретация значений PASI:

От 0 до 10 баллов — легкое течение заболевания (нет кожных проявлений болезни).

До 20–30 баллов — средняя тяжесть процесса.

От 30 баллов до 72 (максимально выраженные кожные проявления) — тяжелое течение псориаза.

	Голова	Руки
Площадь поражения	☐ 0% ☐ <10% ☐ 10-29% ☐ 30-49% ☐ 50-69% ☐ 70-89% ☐ 90-100%	☐ 0% ☐ <10% ☐ 10-29% ☐ 30-49% ☐ 50-69% ☐ 70-89% ☐ 90-100%
Эритема	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
Инфильтрация	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
Шелушение	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
	Туловище	Ноги
Площадь поражения	☐ 0% ☐ <10% ☐ 10-29% ☐ 30-49% ☐ 50-69% ☐ 70-89% ☐ 90-100%	☐ 0% ☐ <10% ☐ 10-29% ☐ 30-49% ☐ 50-69% ☐ 70-89% ☐ 90-100%
Эритема	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
Инфильтрация	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
Шелушение	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
PASI =		

Рисунок 4 – Определение значения индекса PASI

В соответствии с индексом PASI доля пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением до лечения составляла 60,64 % (94 пациента) и 39,36 % (61 пациент), соответственно (Рисунок 5). Значение индекса в зависимости от тяжести варьировало от 12 до 72 баллов (медиана – 19,00, Q1–Q3 – 17,00 – 35,50; для мужчин – 19,00 (17,00 – 37,00); для женщин – 18,00 (17,00 – 33,25)).

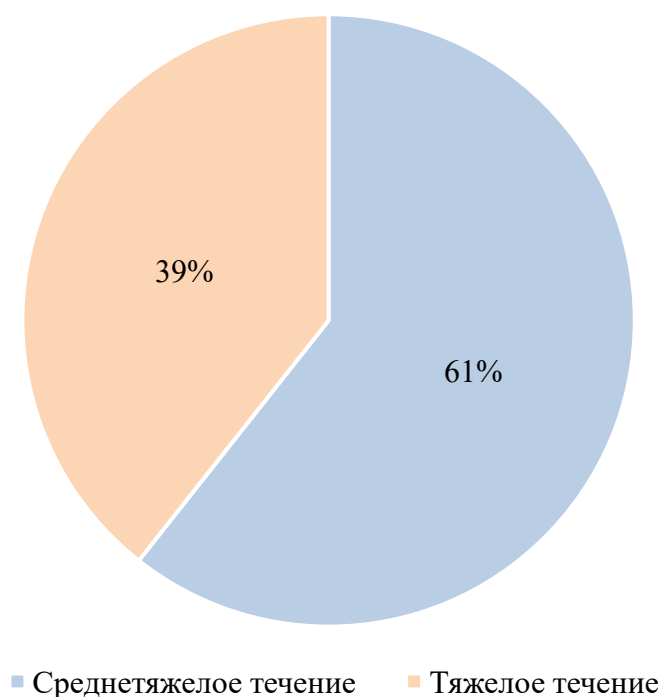


Рисунок 5 – Степень тяжести по PASI до лечения

Для оценки площади пораженной поверхности кожи в % использовался индекс BSA (Body Surface Area).

BSA определяется методом ладони. Для упрощения оценки применяют правило: площадь ладони пациента = 1 % площади поверхности тела, поэтому площадь поражения иногда измеряют в ладонях. Например, 10 ладоней = 10 % поверхности кожи, пораженной псориазом.

- Площадь ладони пациента = 1 %
- Общий BSA = 100 % (100 ладоней)
- Голова и шея = 10 % (10 ладоней)
- Верхние конечности = 20 % (20 ладоней)

– Туловище (включая подмышечные впадины и паховую область) = 30 % (30 ладоней)

– Нижние конечности (вкл. ягодицы) = 40 % (40 ладоней)

Среднетяжелая степень устанавливается, когда площадь пораженной кожи превышает 10 %, тяжелая степень — 20 % и более площади поверхности тела.

По BSA клиническая картина 97 из 155 пациентов (62,58 %) соответствовала средней степени тяжести, 58 пациентов – тяжелой (37,42 %) (Рисунок 6). Значение индекса BSA в зависимости от степени тяжести варьировалось от 9 до 95 % (медиана – 17,00, Q1–Q3 – 15,00 – 35,00; для мужчин – 18,00 (15,00 – 34,00), для женщин – 17,00 (15,00 – 37,50)).

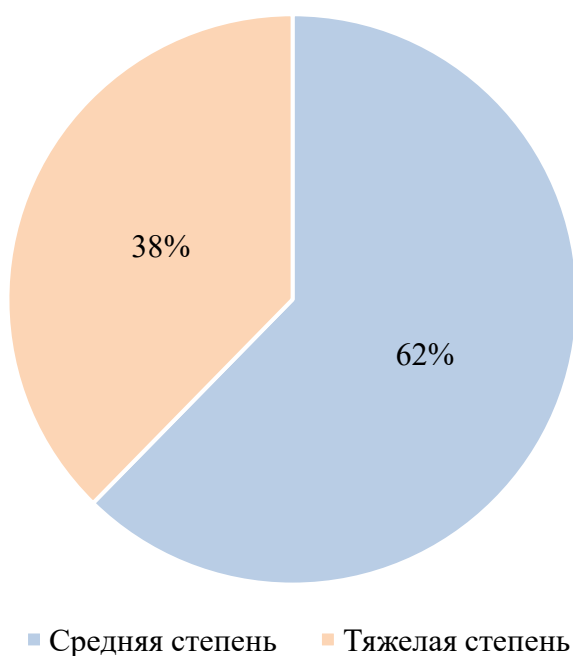


Рисунок 6 – Степень тяжести по BSA до лечения

При сборе жалоб также учитывалось наличие поражения суставов — псориатический артрит. При анализе полученных данных у 76 пациентов (49,03 %) было отмечено поражение суставов, 79 пациентов (50,97 %) активных жалоб по поводу суставов не предъявляли (Рисунок 7).

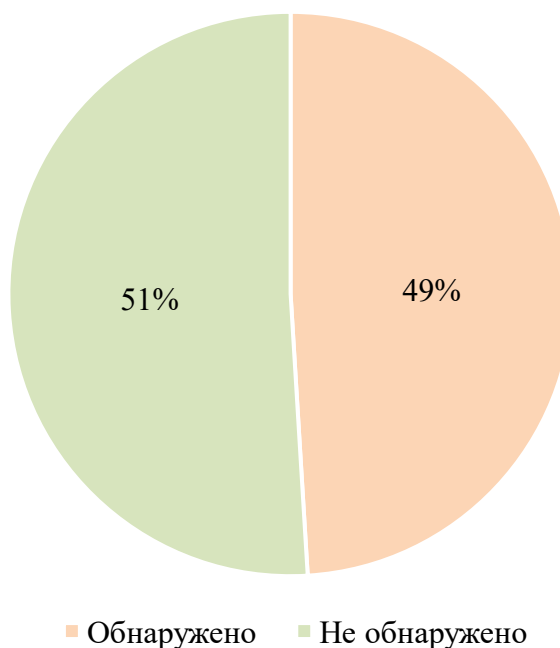


Рисунок 7 – Поражение суставов до терапии

Таким образом, клиническая картина пациентов в общей группе соответствовала описанию типичного вульгарного псориаза в прогрессирующей стадии по данным литературы.

Также проводилось измерение температуры (ртутным градусником) и артериального давления (тонометр «OMRON M2»). При выявлении повышения температуры тела, отклонений артериального давления от нормальных значений, а также при наличии второстепенных жалоб и сопутствующих заболеваний пациенты были направлены на консультацию к врачам-специалистам: терапевту, неврологу, гастроэнтерологу и др.) В соответствии с рекомендациями лечение согласовано.

2.3. Лабораторные методы исследования

2.3.1. Взятие крови

Взятие венозной крови проводили согласно правилам ГОСТ Р 53079.4-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа»

взятие венозной крови проводили утром натощак с соблюдением правил преаналитического этапа. Периферическая вена пунктировалась стерильной иглой-бабочкой. Область пункции обрабатывали 70 % спиртовым раствором, кровь набирали в стерильную вакуумную пробирку с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой) для общеклинического анализа крови, с активатором свертывания — для иммунологических исследований. Затем пробирки маркировали в соответствии с идентификационными данными пациента.

2.3.2. Общеклинический анализ крови

Оценку образцов крови в пробирках с антикоагулянтом ЭДТА проводили с помощью автоматического гематологического анализатора Dirui BF-6800 (DIRUI INDUSTRIAL CO., LTD, Китай). Данный анализатор определяет электрический импеданс RBC, WBC/Базофил, PLT, их объемное распределение, исследует концентрацию гемоглобина, используя колориметрический метод. Применяется полупроводниковая лазерная проточная цитометрия для получения 4-дифференциального результата подсчета WBC. Фотодиод принимает сигналы рассеянного света и преобразует их в электрические импульсы, в соответствии с электрическими импульсами может быть получена двумерная карта (диаграмма рассеяния) размера клетки и внутренней информации клетки. Абсцисса отражает внутреннюю структуру клетки. Вертикальная ось отражает размер клетки. Количество лейкоцитов и базофилов определяется методом импеданса. Серия электрических импульсов создается при непрерывном прохождении клеток через апертуру. Количество импульсов эквивалентно количеству клеток, проходящих через апертуру. Амплитуда импульса пропорциональна размеру клеток. Результаты других параметров рассчитывали на основе приведенных выше результатов.

2.3.3. Биохимический анализ крови

Оценку образцов крови в пробирках с активатором свертывания проводили с помощью автоматического биохимического анализатора Dirui CS-300B (DIRUI INDUSTRIAL CO., LTD, Китай). Метод анализа биохимического анализатора основан на законе Ламберта-Бера о селективном поглощении света веществами, что отражено в формуле (1). Основопологающий принцип: когда монохроматический свет со специфической длиной волны проходит через кювету с образцом, оптическая плотность монохроматического света и концентрация образца в жидкости прямо пропорциональны расстоянию, которое проходит свет в жидком образце.

$$A = \lg (1/T) = \lg \left(\frac{I_0}{I_t} \right) = \varepsilon b c \quad (1)$$

где: А — оптическая плотность света, проходящего через жидкость;

Т — отношение интенсивностей пропущенного и падающего световых пучков: коэффициент пропускания I/I;

I₀ — интенсивность падающего света;

I_t — интенсивность пропущенного света;

Е — молярный коэффициент поглощения раствора, мл/ммоль x см; с — малая концентрация раствора, моль/мл;

b — толщина слоя раствора, см.

Толщина слоя раствора (b) — оптический путь, задаваемый прибором. Молярный коэффициент поглощения (ε) — коэффициент корреляции длины волны, концентрации раствора и температуры раствора. Существует линейная зависимость между толщиной слоя раствора и оптической плотностью при стабильной температуре и постоянной длине волны (значение «с» указывается производителем на флаконе с реагентом).

При правильном распределении образцов взаимодействие между раствором и падающим монохроматическим пучком происходит только в процессе поглощения света, то есть отсутствуют флуоресценция, светорассеяние и фотохимические эффекты, а также реакции между образцами в растворе в процессе абсорбции. Поглощательная способность имеет ту же природу, что и проводимость, и описывается законом Ламберта-Бера.

2.3.4. Копрологического исследование

Классическое копрологическое исследование предполагает макроскопическое исследование физических свойств кала (определение консистенции, формы, запаха, цвета, наличие слизи, крови, остатков непереваренной пищи), химическое исследование с использованием тест-полосок (определение pH, скрытой крови, белка, билирубина и стеркобилина), а также микроскопическое исследование каловой эмульсии, которая подразумевает исследование ряда препаратов:

1. Нативный препарат каловой эмульсии, используемый для определения остатков непереваренной белковой пищи: соединительная ткань, мышечные волокна с исчерченностью и без исчерченности, переваренной и непереваренной клетчатки, капли, глыбки и иглы жира, кристаллы (оксалаты, трипельфосфаты, Шарко-Лейдена), слизь, цилиндрический и плоский эпителий, лейкоциты, эритроциты, дрожжевые грибы, яйца гельминтов, цисты простейших и их вегетативные особи.

2. Препарат эмульсии кала, окрашенный раствором Люголя, применяемый для обнаружения нерасщепленного и расщепленного внутри- и внеклеточного крахмала, йодофильной и патологической флоры.

3. Препарат каловой эмульсии, обработанный уксусной кислотой, необходимой для идентификации игл и глыбок солей жирных кислот (мыл).

4. Препарат эмульсии кала, окрашенный суданом III или раствором метиленовой сини, необходимый для дифференцировки капель нейтрального жира

от жирных кислот. При наличии стеатореи капли нейтрального жира не окрашиваются в синий цвет, а жирные кислоты окрашиваются (при использовании метиленовой сини). Если используется судан III, то жирные кислоты окрашиваются в оранжево-красные капли, в то время как нейтральный жир остается бесцветным.

5. В случае обнаружения слизи, слизисто-кровяных или гнойных масс при макроскопическом исследовании готовят нативный препарат отобранных тканевых масс или слизи для определения лейкоцитов, эритроцитов, цилиндрического эпителия, элементов злокачественных образований, цист и вегетативных форм простейших.

В рутинной практике для определения скрытой крови используется бензидиновый метод. Для приготовления раствора бензидина в чистую пробирку вносили 5 мл 50 % раствора уксусной кислоты и 0,05 г бензидинового реактива. В соответствии с инструкцией производителя набора реагентов для определения скрытой крови на стекло добавляли 2-3 капли каловой эмульсии, 2-3 капли подготовленного раствора бензидина и 2-3 капли 3 % раствора перекиси водорода с последующей детекцией результата.

2.3.5. Иммунологические исследования

Количественное определение цитокинов проводили методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurite (Dynex Technologies Inc., США) с использованием коммерческих тест-систем ELISA Kit for Interleukin 12, ELISA Kit for Interleukin 17, ELISA Kit for Interleukin 26, ELISA Kit for Interleukin 23 Subunit Alpha (Cloud-Clone, КНР).

Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ, альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ (АО Вектор Бест, Россия). Сбор образцов проводили в утренние часы натощак, взятие крови осуществляли с использованием вакуумных систем для взятия крови в пробирки с активатором образования сгустка. Процедура пробоподготовки была проведена в соответствии с инструкцией производителя. После взятия образца пробирку плавно перемешивали 8-10 раз и оставляли при комнатной температуре на 2 часа для

образования сгустка. Далее пробирки центрифугировали в течение 10 мин при режиме 3000 об/мин. Сразу после центрифугирования сыворотку аликвотировали в пробирку-эппендорф и замораживали при температуре -20°C до проведения исследования. Непосредственно перед проведением исследования эппендорфы с биоматериалом подвергали разморозке при комнатной температуре с последующим повторным центрифугированием.

Принцип используемых ИФА-тест-систем основан на «сэндвич»-варианте твердофазной иммуноферментной методике. Анализ проводился в 96-луночном полистерольном планшете, в лунки которого были предварительно нанесены антитела к цитокинам. На первом этапе анализа в лунки вносили калибровочные образцы и образцы пациентов. После инкубации несвязанные компоненты были удалены в результате промывки фосфатно-солевым буферным раствором. После отмывки несвязанных компонентов добавляли конъюгат, планшет вновь инкубировали. После третьей промывки добавляли хромогенный субстрат тетраметилбензидина для визуализации ферментативной реакции с пероксидазой хрена. Тетраметилбензидин под действием пероксидазы хрена катализировался до окрашенного продукта синего цвета, который становился желтым после добавления стоп-реагента. Далее измеряли оптическую плотность раствора в лунке при 450 нм. Концентрация цитокинов в образцах пациентов рассчитывали путем построения стандартного калибровочного графика.

2.3.6. Молекулярно-генетические исследования

Полимеразная цепная реакция. Для выявления роли полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов в развитии псориаза нами, с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) и ПЦР-ЭФ с электрофоретической детекцией, изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов: TNF, IL1B, IL2, IL4, IL6, IL10, IL12B, IL15RA, IL17A, IL17F, IL23R — у пациентов с прогрессирующим вульгарным псориазом.

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы периферической крови, взятые в пробирки К₂ЭДТА. Выделение ДНК из образцов периферической крови осуществляли с помощью набора реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» (ООО «ДНК-Технология»). Для определения полиморфизмов методом ПЦР-РВ использовали следующие коммерческие наборы: G-308A в гене TNF, T-330G в гене IL2, C-589T в гене IL4, G-1082A в гене IL10, G-197A в гене IL17A, T-364G в гене IL15RA, C-592A в гене IL10 (НПФ «ЛИТЕХ»), rs612242 в гене IL17F, rs11209026 в гене IL23R, rs1800795 в гене IL6 (ООО «Синтол»). Для проведения ПЦР с электрофоретической детекцией использовали наборы для определения полиморфизмов: T-511C в гене IL1B, A1188C в гене IL12B (НПФ «ЛИТЕХ»).

Для амплификации использовали детектирующий термоциклер DTLite (ООО «ДНК-технология», Россия) и амплификатор T100 (Bio-Rad, США). Результаты были интерпретированы согласно инструкции производителя.

Секвенирование. Выделение ДНК из экспериментальных образцов. Образцы биологического материала, поступившие в лабораторию, регистрировали в электронном виде и каждому образцу присваивали уникальный номер. Образцы хранили в морозильной камере при – 20 °С. Экстракцию ДНК проводили наборами HiPure Stool DNA Kit (Magen, Китай), оценку качества полученной ДНК определяли путем измерения концентрации ДНК (выход ДНК) и ее чистоты на предмет содержания высоко- и низкомолекулярных примесей (измерение оптической плотности). Выход ДНК измеряли на флуориметре Fluo-800 (Allsheng, Китай), соотношения оптической плотности — на приборе TECAN (Tecan Group Ltd., Швейцария) при длинах волн 260 нм и 280 нм (A260/280) для выявления примесей белков, а также 260 нм и 230 нм (A260/230) для выявления загрязнений фенолятами, тиоцианатами и другими низкомолекулярными органическими соединениями. Визуальную оценку качества выделенной ДНК проводили с помощью электрофореза на 1,5 %-агарозном геле.

Секвенирование образцов. Секвенирование образцов для метагеномного секвенирования полученных образцов ДНК применяли амплификацию

гипервариабельного участка 16S рПНК набором NEX-t Panel (MGI Tech Co., Китай). Постановку анализа осуществляли на приборе MGI DNBSEQ-G50 в режиме парных прочтений длиной 150 п.н. Выбор образцов для секвенирования проводили, исходя из количества ДНК в пробе с пороговым значением 25 нг/мкл. Полученные fastq файлы прошли фильтрацию по качеству с показателем Q30 выше 80, адаптерные последовательности были удалены при помощи программы trimmomatic (v0.40, Illumina, Inc., США). Обработка данных метагенома и статистический подсчет проводили в программе KRAKEN2 (свободный доступ, версия 2.1.5) при помощи базы данных PlusPF-16, Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 2026), R Statistical Software (v4.5.3; R Core Team 2026). Для визуализации данных использованы диаграммы Krona. После идентификации микроорганизмов были исключены химерные прочтения, подсчитано общее количество и процентное соотношение микроорганизмов в пробах. Были рассчитаны индексы альфа-разнообразия: индекс Шеннона (разнообразие микробиоты), Симпсона (доминирование отдельных видов) и Индекс Richness (количество уникальных видов микроорганизмов). Также были рассчитаны индексы бета-разнообразия: индекс Брея-Кертиса (количественная мера отличия микробиоты); индекс Жаккара (качественное отличие микробиоты). Для формирования матриц бета-разнообразия использовали метод многомерного шкалирования MDS: данный метод ищет проекцию данных в пространство таким образом, чтобы точно сохранить расстояния между объектами.

Поиск факторов вирулентности проводили в соответствии с базой данных VFDB (свободный доступ, CAMS & PUMC, Китай). Фильтрация факторов производилась с процентом прочтения референсной последовательности более 50 %. Затем полученный список факторов был аннотирован при помощи базы данных COG (свободный доступ, NCBI, США), все факторы были разделены на кластеры ортологичных генов. Для каждой группы был составлен список факторов патогенности, произведено попарное сравнение групп факторов в группах до и после проведения терапии.

2.3.7. Микробиологические исследования

Сбор и транспортировка биоматериала. Сбор и транспортировку биоматериала для микробиологического исследования проводили согласно МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». В исследовании использовали биоматериал, взятый от пациентов с вульгарным псориазом различной степени тяжести.

Взятие биоматериала проводили при помощи стерильного одноразового зонда-тампона, вмонтированного в стерильную пробирку с жидкой транспортной средой типа Эймса. Для оценки орофарингеальной микробиоты мазок собирали натошак или через 4 часа после приема пищи. При этом одной рукой прижимали язык стерильным шпателем, а другой обрабатывали тампоном миндалины, небные дуги, язычок и заднюю стенку глотки. Для оценки микробиоты пораженных участков мазок кожи собирали круговыми вращательными движениями от центра к периферии. Собранные мазки в течение двух часов транспортировали в лабораторию для микробиологического исследования.

Посев и культивирование биоматериала. Для культивирования в микроаэрофильных условиях в CO₂-инкубаторе Sanyo MCO-18AC (Panasonic, Япония) использовали универсальный хромогенный агар (HiMedia, Индия) и агар Мюллера-Хинтон с добавлением 5 % дефибринированной бараньей крови (HiMedia, Индия). Посев осуществляли методом «секторных посевов (по Голду)» в аэробных условиях. Инкубацию посевов проводили в течение 24 часов при температуре 37 °С.

Для культивирования в анаэробных условиях (в отсутствии O₂) использовали универсальный хромогенный агар (HiMedia, Индия), агар Мюллера-Хинтон с добавлением 5 % дефибринированной бараньей крови (HiMedia, Индия) и анаэробный агар (HiMedia, Индия). Посев осуществляли методом «секторных посевов (по Голду)» в анаэробных условиях при помощи анаэробной станции «Bactron 300-2» (Sheldon Manufacturing, США). Инкубацию посевов проводили в течение 72 часов при температуре 37 °С.

Для культивирования в аэробных условиях использовали агар Сабуро с добавлением хлорамфеникола (HiMedia, Индия). Посев осуществляли методом «в три точки» в аэробных условиях. Инкубацию проводили в течение 7 дней при температуре 28 °С с ежедневным контролем роста колоний.

Идентификация. Для идентификации выращенных микроорганизмов применяли методику MALDI-ToF масс-спектрометрии на оборудовании «MicroflexLT» производства компании Bruker (Германия). Использовали метод прямого нанесения изолированных колоний с использованием α -циано-4-гидроксикоричной кислоты в качестве матрицы. Полученные белковые спектры сравнивали со стандартной библиотекой спектров (Bruker Daltonik GmbH). Анализ масс-спектров осуществляли с помощью программного обеспечения flexAnalysis 3.0 от Bruker Daltonik GmbH и алгоритма детекции пиков Centroid.

Достоверность идентификации оценивалась в автоматическом режиме с применением программного обеспечения MALDI Biotyper RTC на основе коэффициента совпадения (Score) в диапазоне от 0 до 3. Результаты с уровнем Score от 0,000 до 1,699 считались низко достоверными, в диапазоне 1,700–1,999 — идентификацией до рода, а значения Score 2,000–2,999 свидетельствовали о высокодостоверной идентификации до вида.

Коэффициент постоянства. Для оценки разнообразия микробиоты в исследуемых образцах применяли коэффициент постоянства (C). Микроорганизмы, обнаруживаемые более чем в 50 % случаев, классифицировались как постоянная микробиота. Микроорганизмы с частотой выделения от 25 до 50 % относились к добавочной микробиоте. Микроорганизмы, выявляемые менее чем в 25 % случаев, классифицировались как транзиторная микробиота. Данный коэффициент рассчитывался по формуле (2).

$$C = \frac{p \cdot 100}{P}, \quad (2)$$

где p — число наблюдений с выделением отдельного вида микроорганизма, P — общее число наблюдений.

2.4. Методы построения расчетного алгоритма персонализированного подбора терапии при псориазе

Программное обеспечение. Для анализа данных и построения модели машинного обучения использовали программу *Visual Studio Code*, версию 1.114, язык программирования *Python*, версию 3.10.

Исходные данные. В работе применен расчетный алгоритм персонализированного подбора терапии на основании структурированных клинических данных, представленных в формате *xlsx*. Строками таблицы являлись данные о пациентах, столбцами — клинические, лабораторные, микробиологические, генетические, иммунологические и анамнестические показатели. В итоговый анализ вошли 155 пациентов, для которых в исходной таблице была указана фактически проведенная терапия: 52 пациента — в группе терапии 1; 51 пациент — в группе терапии 2 и 52 пациента — в группе терапии 3. Исходная таблица содержала 537 столбцов. После выделения содержательных блоков признаков и исключения технических, постлечебных и целевых переменных в расчет были включены 436 кандидатных признаков.

Для оценки вероятности достижения оптимального результата от проведения разной терапии был применен оптимизированный алгоритм метода ближайших соседей. Для этого использовали оценку 436 параметров клинического, лабораторного, микробиологического, генетического и анамнестического профиля пациента. В отличие от классического варианта метода ближайших соседей в данной работе алгоритм не присваивал пациенту готовый класс, а отдельно рассчитывал вероятность эффективности и вероятность риска для каждого

рассматриваемого варианта терапии, после чего объединял эффективность и безопасность в единый интегральный показатель.

Формирование целевых клинических исходов. На первом этапе из исходной таблицы формировались расчетные целевые признаки. Эффективный исход принимал значение 1, если снижение индекса PASI после лечения составляло не менее 50 %; при меньшем снижении показатель принимал значение 0. Неблагоприятный исход принимал значение 1, если после лечения были зарегистрированы побочные явления и/или инфекционные осложнения; при их отсутствии показатель принимал значение 0. Показатель безопасного исхода определялся как дополнение к неблагоприятному исходу и рассчитывался по правилу: безопасный исход = 1 – неблагоприятный исход.

Предварительная обработка данных. Все признаки стандартизировали. На заключительном этапе вектор признаков каждого пациента нормализовался до единичной длины, что обеспечило корректный расчет межпациентного сходства на основе косинусной близости и позволило сопоставить признаки, представленные в разных шкалах измерения.

Построение алгоритма на основе сходства пациентов. Метод ближайших соседей — это алгоритм, в котором прогноз для нового пациента строится на основании результатов наиболее похожих на него пациентов из имеющейся базы наблюдений. В настоящей работе данный подход был адаптирован под клиническую задачу. Расчет выполнялся отдельно по каждой терапии, а для каждого пациента рассматривались только наиболее близкие клинические случаи. Внутренние расчеты проводили по схеме исключения текущего пациента из базы сравнения (*leave-one-out*): при оценке прогноза для конкретного пациента этот же пациент временно исключался из своей группы сравнения. Такой подход предотвращал самосравнение и искусственное завышение сходства.

Сходство между пациентами рассчитывалось по косинусной мере сходства между нормализованными векторами признаков. Для двух пациентов i и j сходство определялось по формуле (3).

$$similarity(i, j) = \frac{x_i \cdot x_j}{||x_i|| \cdot ||x_j||}, \quad (3)$$

где x_i и x_j — векторы признаков двух пациентов. Поскольку перед расчетом векторы были приведены к единичной длине, скалярное произведение этих векторов соответствовало косинусному сходству.

Расчет показателя эффективности и показателя риска. Для каждой терапии отдельно формировались четыре опорные подгруппы: пациенты с эффективным исходом, пациенты без эффекта, пациенты с неблагоприятным исходом и пациенты без неблагоприятного исхода. Для конкретного пациента алгоритм искал не всех похожих пациентов, а только k наиболее близких случаев; в данной модели $k = 7$. Сначала по формуле (4) рассчитывался показатель эффективности: средняя похожесть пациента на k наиболее похожих случаев с эффективным исходом на данной терапии минус средняя похожесть на k наиболее похожих случаев без эффективного исхода на той же терапии. Положительное значение этого показателя означало, что пациент по своему клиническому профилю больше похож на случаи с успешным ответом на терапию, чем на случаи без достаточного эффекта.

$$\begin{aligned} score_{eff_T} &= mean(similarity \text{ к } k \text{ успешным случаям терапии } T) \\ &- mean(similarity \text{ к } k \text{ неуспешным случаям терапии } T) \end{aligned} \quad (4)$$

Показатель эффективности для терапии T = средняя степень сходства с k наиболее похожими случаями эффективного исхода на терапии T — средней степени сходства с k наиболее похожими случаями неэффективного исхода на терапии T .

Аналогично по формуле (5) рассчитывался показатель риска как разность между средней похожестью на k наиболее близких случаев с неблагоприятным

исходом и средней похожестью на k наиболее близких случаев без неблагоприятного исхода на той же терапии:

$$\begin{aligned} & score_{risk_T} \\ &= mean(similarity \text{ к } k \text{ случаям риска терапии } T) \\ &- mean(similarity \text{ к } k \text{ случаям без риска терапии } T) \end{aligned} \quad (5)$$

Показатель риска для терапии T = средняя степень сходства с k наиболее похожими случаями неблагоприятного исхода на терапии T — средней степени сходства с k наиболее похожими случаями отсутствия неблагоприятного исхода на терапии T .

Преобразование расчетных баллов в вероятности. Полученные расчетные баллы переводились в вероятности с помощью сигмоидного преобразования по формулам (6), (7) и (8). Для вероятности эффективности и вероятности риска использовался один и тот же коэффициент крутизны сигмоиды, равный 8,0. Это позволяло сделать переход от расчетного балла к вероятности более контрастным и лучше разделять варианты терапии при заметной разнице в сходстве пациентов.

$$\begin{aligned} & \text{Вероятность эффективности терапии } T \\ &= \frac{1}{1 + \exp(-8,0 \times score_{eff_T})} \end{aligned} \quad (6)$$

$$\text{Вероятность риска при терапии } T = \frac{1}{1 + \exp(-8,0 \times score_{risk_T})} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} & \text{Вероятность безопасности терапии } T \\ &= 1 - \text{вероятность риска при терапии } T \end{aligned} \quad (8)$$

Расчет интегрального показателя терапии. Для итоговой клинической оценки каждого варианта лечения использовался интегральный показатель, одновременно учитывающий ожидаемую эффективность и безопасность терапии. Интегральный показатель рассчитывался по формуле (9) как взвешенная сумма

вероятности эффективности и вероятности безопасности. В данной версии модели больший вес был задан для эффективности лечения (0,70), тогда как безопасность учитывалась с весом 0,30. Такой выбор отражал приоритет достижения клинического улучшения при обязательном учете риска неблагоприятного исхода.

Интегральный показатель терапии (9)

$$T = 0,70 \times \text{вероятность эффективности терапии } T \\ + 0,30 \times \text{вероятность безопасности терапии } T$$

Отбор признаков по модельной важности. После первичного построения алгоритма на полном наборе из 436 признаков для каждого признака оценивался его вклад в различение пациентов с более высокой и более низкой ожидаемой эффективностью терапии. В качестве основного критерия использовалась средняя абсолютная важность признака по эффективности. Далее применяли порог отбора 0,002: признаки с меньшей важностью исключали из модели. После такого отбора в итоговую версию алгоритма вошли 43 признака. Затем модель полностью пересчитывали повторно уже на сокращенном наборе признаков, что позволяло повысить интерпретируемость и снизить влияние малозначимых переменных.

Формирование терапевтических рекомендаций. Рекомендация по критерию максимальной вероятности эффективности формировали в два шага. Сначала проверяли, существует ли хотя бы одна терапия, для которой вероятность эффективности была не ниже 0,70. Если такие варианты имелись, рекомендованной считалась терапия с наибольшей вероятностью эффективности среди прошедших порог. Если ни один вариант терапии не достигал уровня 0,70, выбирали терапию с максимальной вероятностью эффективности без порогового ограничения. Рекомендация по критерию максимального интегрального показателя формировали проще: пациенту назначали вариант терапии с максимальным значением интегрального показателя. Таким образом, первая рекомендация была ориентирована преимущественно на ожидаемую результативность, а вторая — на баланс между ожидаемой эффективностью и безопасностью.

Оценка качества модели и ограничения стандартных метрик. Деление данных на обучающую и тестовую выборки в классическом виде в данной работе не применяли, поскольку сама задача имела характер персонализированной рекомендательной системы. Для каждого пациента в исходных данных известен исход только той терапии, которую он реально получил; неизвестно, каким был бы исход при двух альтернативных вариантах лечения. В связи с этим стандартные метрики классификации, такие как: общая корректность, площадь под *ROC*-кривой и обычная матрица ошибок — не могут в полной мере отразить клиническую ценность модели. Более корректным считался анализ распределения вероятности эффективности терапии, вероятности безопасности терапии, интегрального показателя терапии, а также совпадения рекомендованной и фактически проведенной терапии.

2.5. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.11.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывали границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1 – Q3*).

Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства

дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, при отсутствии равенства дисперсий выполнялось с помощью W-критерия Бруннера–Мюнцеля.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. 95 % доверительных интервалов для процентных долей рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ЛИЦ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с псориазом до начала терапии

В исследование было включено 155 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза.

Все включенные в исследование пациенты были разделены рандомно на три группы для применения того или иного метода терапии: 1 группа – топическая терапия (мометазона фураат), 2 группа – системная цитостатическая терапия (метотрексат), 3 группа – системная генно-инженерная биологическая терапия (ингибитор IL-17A - наталимаб).

При анализе данных индекса PASI пациентов были получены следующие результаты.

В соответствии с индексом PASI доля пациентов в общей группе со среднетяжелым и тяжелым течением до лечения составляла 60,64 % (94 пациента) и 39,36 % (61 пациент), соответственно. Значение индекса в зависимости от тяжести варьировало от 12 до 72 баллов (медиана – 19,00, Q1–Q3 – 17,00 – 35,50; для мужчин – 19,00 (17,00 – 37,00); для женщин – 18,00 (17,00 – 33,25)).

В первой группе клиническая картина 32 из 52 пациентов (61,54 %) соответствовала среднетяжелому течению ПсО, 20 пациентов (38,46 %) — тяжелому (Рисунок 8). До применения терапии высыпания, инфильтрация, эритема, шелушение наблюдалось у всех пациентов (100,00 %). Значения индекса PASI в данной группе составили от 12 до 57 баллов (медиана – 18,00, Q1–Q3 – 16,00–28,75; для мужчин – 19,00 (17,00 – 38,00), для женщин – 17,00 (16,00 – 24,50)).

При анализе индекса PASI у пациентов 2 группы у 31 пациента из 51 (60,78 %) течение заболевания было среднетяжелым, у 20 (39,22 %) — тяжелым (Рисунок 8). До начала лечения высыпания, инфильтрация, эритема, шелушение наблюдались у всех пациентов (100,00 %). Индекс PASI в данной группе

варьировал от 26 до 68 баллов (медиана – 19,00, Q_1 – Q_3 – 18,00 – 33,00; для мужчин – 19,00 (18,00 – 38,50), для женщин – 19,00 (18,00 – 26,00)).

В третьей группе индекс PASI у 31 больного из 52 (59,62 %) соответствовал средней степени тяжести, у 21 пациента (40,38 %) — тяжелой степени (Рисунок 8). До начала специфической терапии высыпания, инфильтрация, эритема, шелушение наблюдались у всех пациентов (100,00 %). Индекс PASI в данной группе варьировал от 13 до 72 баллов (медиана – 19,00, Q_1 – Q_3 – 17,00 – 38,00; для мужчин – 19,00 (17,00 – 23,00), для женщин – 19,00 (18,00 – 40,00)).

Достоверных различий в степени тяжести по PASI между тремя группами пациентов обнаружено не было ($p = 0,980$). Достоверных различий в значениях медиан индекса также не выявлено ($p = 0,099$)

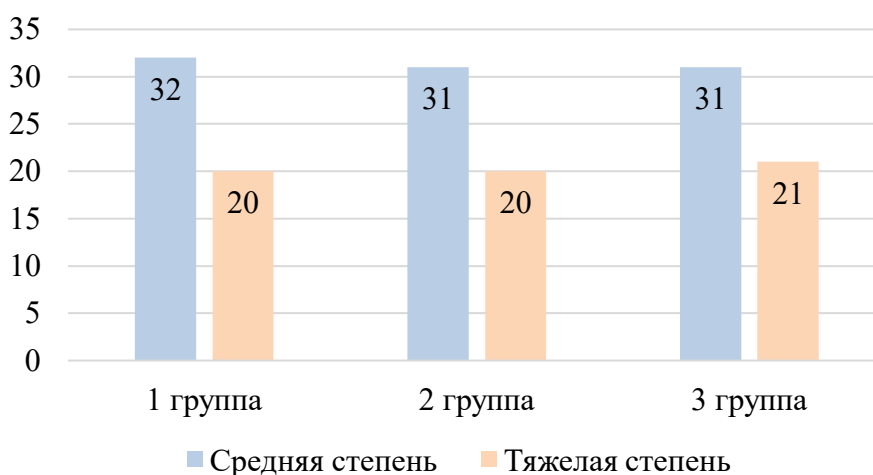


Рисунок 8 – Степень тяжести псориаза у пациентов разных групп по PASI до начала терапии

При оценке степени тяжести заболевания у наблюдаемых пациентов по BSA были получены следующие результаты.

По BSA клиническая картина 97 из 155 пациентов общей группы (62,58 %) соответствовала средней степени тяжести, 58 пациентов – тяжелой (37,42 %). Значение индекса BSA в зависимости от степени тяжести варьировалось от 9 до 95 % (медиана – 17,00, Q_1 – Q_3 – 15,00 – 35,00; для мужчин – 18,00 (15,00 – 34,00), для женщин – 17,00 (15,00 – 37,50)).

В первой группе индекс BSA составлял от 10 до 53 % (медиана – 16,00, Q_1 – Q_3 – 14,00 – 25,75; для мужчин – 17,00 (14,00 – 35,00), для женщин – 16,00 (14,00 – 22,00)), что соответствовало средней степени тяжести у 35 из 52 больных (67,31 %) и тяжелой степени у 17 пациентов (32,69 %), что представлено на Рисунке 9.

Во второй группе количество пациентов со средней степенью тяжести составило 32 из 51 (62,74 %), с тяжелой — 19 (37,26 %) (Рисунок 9). Индекс BSA для данной группы варьировал от 9 до 67 % (медиана – 18,00, Q_1 – Q_3 – 15,00 – 34,50; для мужчин – 18,00 (15,00 – 34,75), для женщин – 17,00 (16,00 – 29,00)).

В третьей группе клиническая картина 30 пациентов из 52 (58 %) соответствовала средней степени тяжести, 22 (42,31 %) — тяжелой (Рисунок 9). Индекс BSA в данной группе составлял от 12 до 95 % (медиана – 17,50, Q_1 – Q_3 – 15,00 – 65,00; для мужчин – 18,00 (15,00 – 22,00), для женщин – 17,00 (16,00 – 73,75)).

При анализе степени тяжести по BSA между тремя группами статистически значимые различия не выявлены ($p = 0,598$). Достоверные различия значений медиан индекса также не обнаружены ($p=0,053$).

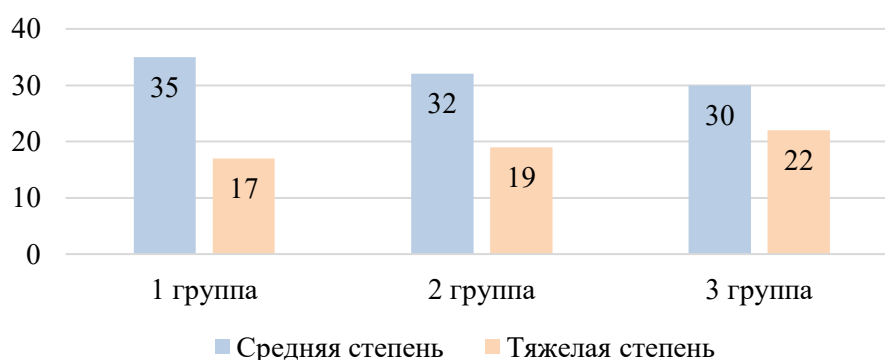


Рисунок 9 – Степень тяжести псориаза у пациентов разных групп по BSA до начала терапии

При оценке наличия артрита были получены следующие результаты.

При анализе полученных данных в общей группе у 76 пациентов (49,03 %) было отмечено поражение суставов, 79 пациентов (50,97 %) активных жалоб по поводу суставов не предъявляли.

В первой группе доля пациентов с поражением суставов составила 38,46 % (20 человек из 52), у остальных 61,54 % (32 пациента) артрита выявлено не было. Во второй группе поражение суставов было обнаружено у 50,98 % больных (26 пациентов из 51), у 49,02 % (25 пациента) артрита выявлено не было. Поражения суставов в третьей группе отмечались у 57,69 % пациентов (30 из 52), 42,31 % (22 пациента) жалобы на поражения суставов не предъявляли (Рисунок 10).

При сравнении пациентов трех наблюдаемых групп по наличию артрита достоверных различий не выявлено ($p = 0,138$).

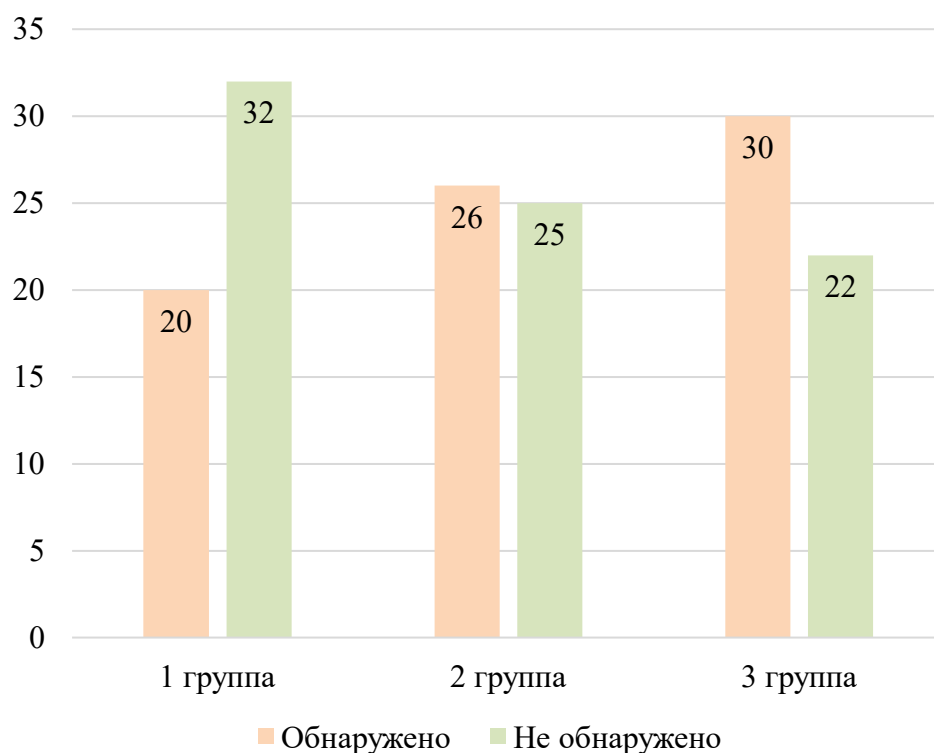


Рисунок 10 – Наличие поражения суставов у пациентов разных групп до начала терапии

Таким образом, оценивая клиническую картину псориаза и степень тяжести заболевания пациентов в трех группах, можно утверждать, что проявления вульгарного псориаза в каждой из групп были количественно и морфологически сходны и не имели статистически значимых различий.

3.2. Клиническая характеристика пациентов с псориазом после проведения терапии

После проведенной терапии в общей когорте больных (155 пациентов) вне зависимости от группы, степени тяжести до лечения и типа проведенной терапии были получены следующие результаты.

К концу периода наблюдения индекс PASI варьировал от 0 до 52 баллов (медиана – 14,00, Q_1 – Q_3 – 8,00 – 17,00; для мужчин – 15,00 (7,00 – 18,00), для женщин – 14,00 (8,00 – 17,00)) (Рисунок 11).

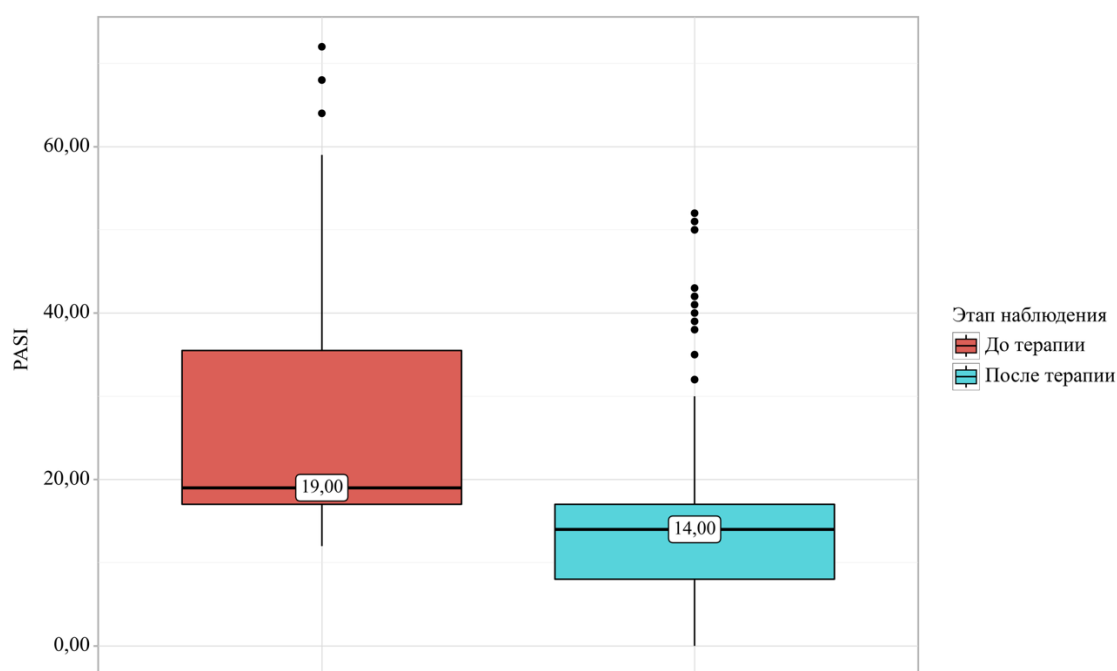


Рисунок 11 – Медиана индекса PASI у наблюдаемых пациентов до и после проведенного курса терапии

Изменения значений медиан индекса PASI на фоне проведенной терапии было статистически значимым ($p < 0,001$).

Индекс BSA в общей группе к концу периода наблюдения варьировал от 0 до 50 % (медиана – 12,00, Q_1 – Q_3 – 7,00 – 15,50; для мужчин – 12,00 (5,00 – 16,00), для женщин – 12,00 (8,00 – 15,00)), при этом обнаружено достоверно значимое ($p < 0,001$) снижение медиан индекса BSA на фоне терапии (Рисунок 12).

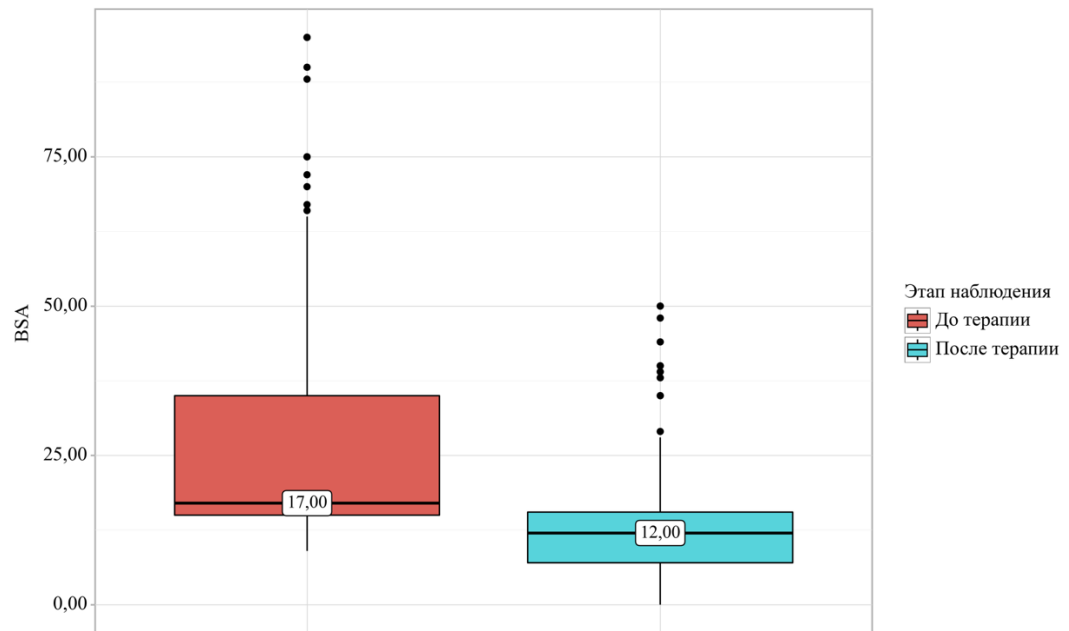


Рисунок 12 – Медиана индекса BSA у наблюдаемых пациентов до и после проведенного курса терапии

При оценке наличия поражения суставов у наблюдаемых пациентов после проведенной терапии были получены следующие данные: артрит выявлен лишь у 38 пациентов из 155 (24,51 %) (Рисунок 13).

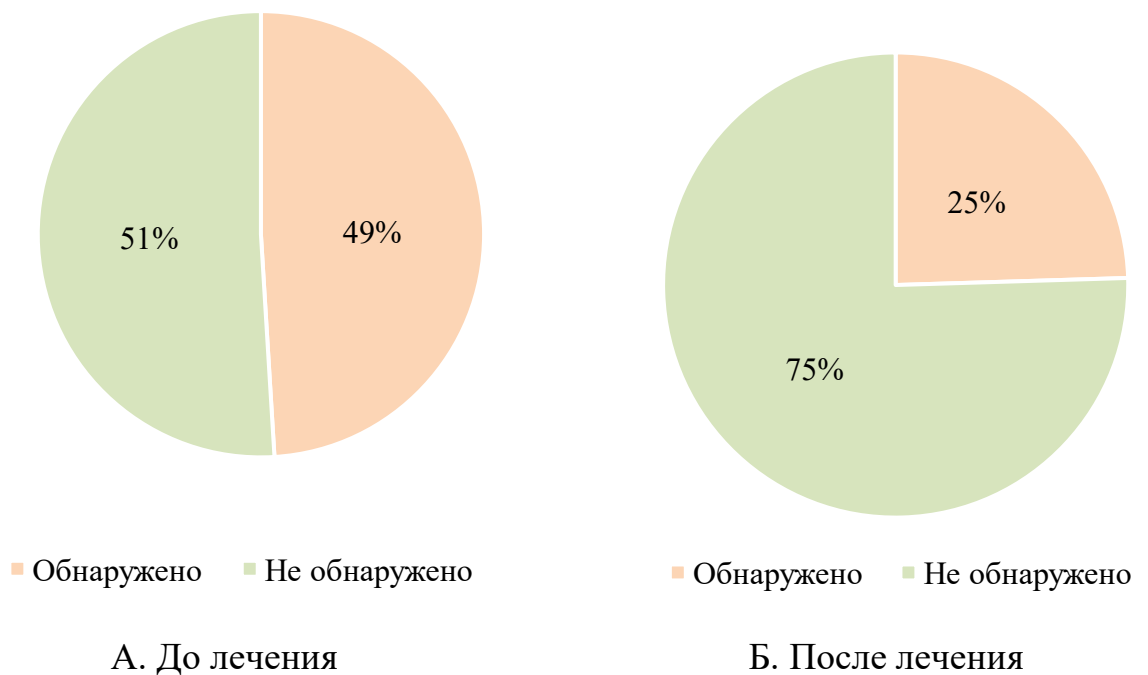


Рисунок 13 – Наличие поражения суставов у наблюдаемых пациентов до (А) и после (Б) начала терапии

Таким образом, после проведенного лечения поражения суставов в общей группе пациентов встречаются достоверно реже по сравнению с началом наблюдения ($p < 0,001$).

Таким образом, при оценке результатов наблюдения пациентов в общей группе отмечено значительное улучшение течения ПсО после проведения специфической терапии.

Для решения поставленных задач мы проанализировали различия в изменении клинических проявлений псориаза на фоне терапии у пациентов разных групп.

При оценке степени тяжести заболевания по PASI у пациентов разных групп после окончания терапии были получены следующие результаты.

В первой группе высыпания сохранялись у 50 пациентов (96,15 %), эритема — у 50 (96,15 %), инфильтрация — у 49 (94,23 %), шелушения — у 40 (76,92 %). Индекс PASI варьировал от 7 до 51 балла (медиана — 17,50, Q_1 – Q_3 — 14,00 – 24,25; для мужчин — 18,00 (15,00 – 25,00), для женщин — 17,00 (14,00 – 22,00)).

Во второй группе высыпания, эритема, инфильтрация наблюдались у 27 пациентов (52,94 %), шелушение — у 8 (15,38 %). Индекс PASI составлял от 5 до 52 баллов (медиана — 15,00, Q_1 – Q_3 — 12,00 – 17,00; для мужчин — 15,00 (12,00 – 18,50), для женщин — 15,00 (12,00 – 16,00)).

В третьей группе после проведенной терапии высыпания и вторичная эритема выявлялись лишь у 4 из 52 пациентов (7,69 %), инфильтрация и шелушение при физикальном обследовании не обнаружены. Индекс PASI варьировал от 0 до 19 баллов (медиана — 5,00, Q_1 – Q_3 — 3,00 – 12,00; для мужчин — 5,00 (3,25 – 11,00), для женщин — 5,00 (3,00 – 12,00)) (Рисунок 14).

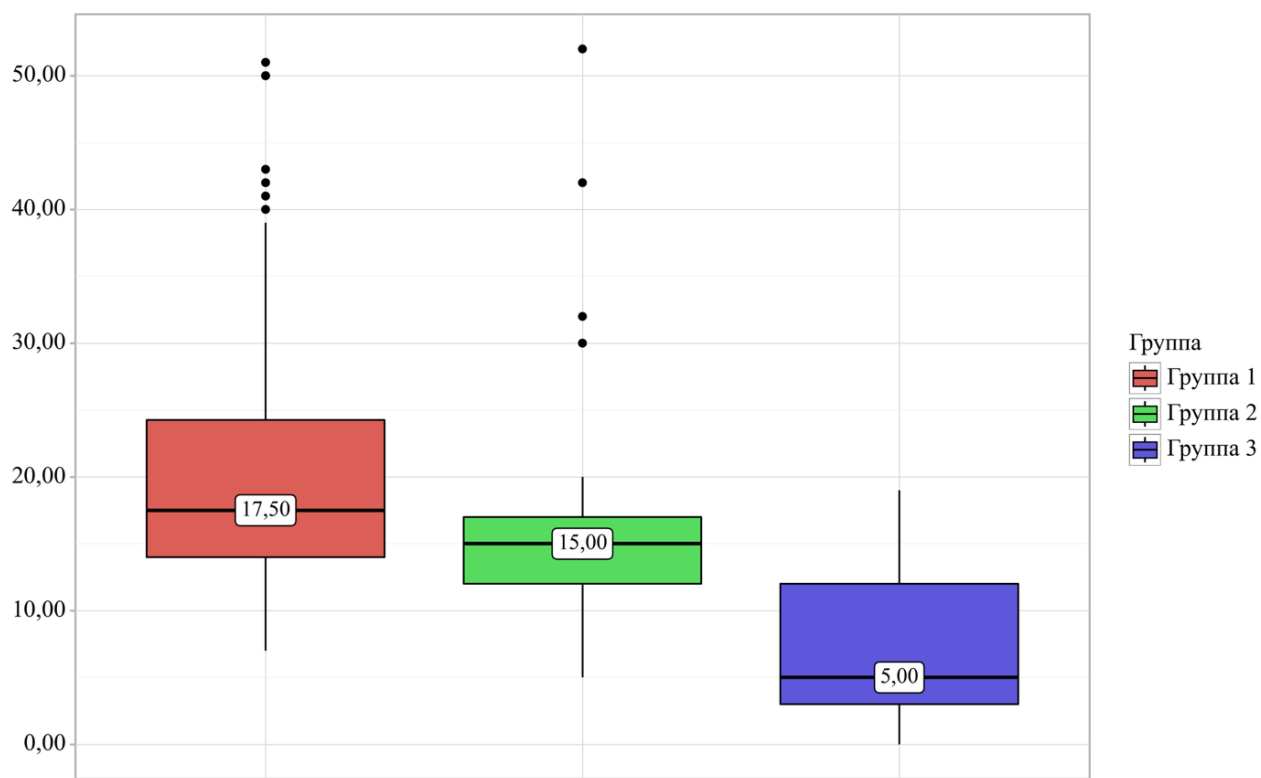


Рисунок 14 – Значение медиан индекса PASI у пациентов разных групп после проведенного курса терапии

При оценке степени тяжести псориаза у наблюдаемых пациентов по BSA после окончания терапии были получены следующие результаты. В первой группе индекс BSA варьировал в пределах от 7 до 51 % (медиана – 15,50, Q_1 – Q_3 – 12,00 – 22,25; для мужчин – 16,00 (14,00 – 23,00), для женщин – 15,00 (11,50 – 20,50)). Во второй группе индекс BSA варьировал от 3 до 48 % (медиана – 12,00, Q_1 – Q_3 – 10,50 – 14,00; для мужчин – 13,00 (8,75 – 17,00), для женщин – 12,00 (11,00 – 14,00)). В третьей группе после терапии индекс BSA составлял от 0 до 50 % (медиана – 4,00, Q_1 – Q_3 – 2,00 – 11,00; для мужчин – 4,00 (3,00 – 11,00), для женщин – 3,00 (2,00 – 10,00)) (Рисунок 15).

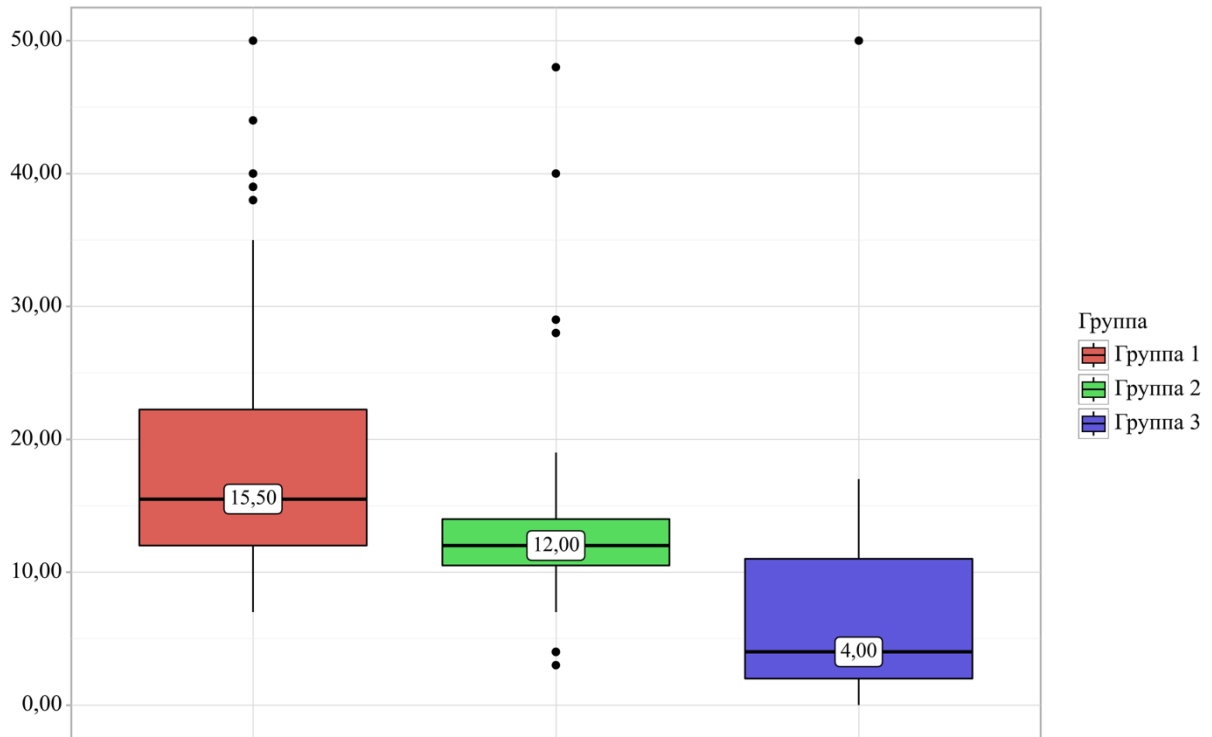


Рисунок 15 – Значение медиан индекса BSA у пациентов разных групп после проведенного курса терапии

После завершения трехмесячного курса терапии во всех трех группах было отмечено достоверное снижение обоих индексов ($p < 0,001$). Однако для пациентов, получающих ГИБТ, эти изменения достоверно были более выраженными. Медиана индекса PASI составила 5,0, в то время как для пациентов, получающих топические глюкокортикостероиды и системные цитостатики — 17,50 и 15,00, соответственно (Таблица 1).

Таблица 1 – Анализ динамики PASI в зависимости от группы

Группа	Этапы наблюдения				P
	PASI до леч		PASI после леч		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
1	18,00 (n = 52)	16,00– 28,75	17,50 (n = 52)	14,00– 24,25	< 0,001*
2	19,00 (n = 51)	18,00– 33,00	15,00 (n = 51)	12,00– 17,00	< 0,001*

Продолжение Таблицы 1

3	19,00 (n = 52)	17,00 – 38,00	5,00 (n = 52)	3,00 – 12,00	< 0,001*
P	0,099	$< 0,001^*$ $p_{\text{Показатель 1 – Показатель 3}} < 0,001$ $p_{\text{Показатель 1 – Показатель 2}} = 0,016$ $p_{\text{Показатель 3 – Показатель 2}} < 0,001$			—
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

Подобные изменения были отмечены и для индекса BSA: медиана значения для пациентов, получающих ГИБТ, составила 4,0, для пациентов, получающих топические глюкокортикостероиды и системные цитостатики, — 15,50 и 12,00 соответственно (Таблица 2).

Таблица 2 – Анализ динамики BSA в зависимости от группы

Группа	Этапы наблюдения				P
	BSA до леч		BSA после леч		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
1	16,00 (n = 52)	14,00 – 25,75	15,50 (n = 52)	12,00 – 22,25	< 0,001*
2	18,00 (n = 51)	15,00 – 34,50	12,00 (n = 51)	10,50 – 14,00	< 0,001*
3	17,50 (n = 52)	15,00 – 65,00	4,00 (n = 52)	2,00 – 11,00	< 0,001*
p	0,053		< 0,001* pПоказатель 1 – Показатель 3 < 0,001 pПоказатель 1 – Показатель 2 = 0,014 pПоказатель 3 – Показатель 2 < 0,001		—
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Различия по обоим индексам между всеми тремя группами пациентов по завершению трехмесячного курса терапии были достоверными (p < 0,001).

При оценке наличия артрита у пациентов разных групп после проведенной терапии были получены следующие результаты. Поражения суставов в первой группе отмечались у 18 пациентов (34,61 %), в остальных случаях (65,39 %) поражения суставов не наблюдались. Поражения суставов во второй группе были обнаружены у 14 пациентов (27,45 %), у 37 (72,55 %) артрита выявлено не было.

Поражение суставов в третьей группе после терапии отмечалось у 6 пациентов (11,54 %), у остальных 46 пациентов (88,46 %) артрита выявлено не было (Рисунок 16). При статистическом анализе наличия артрита у больных после проведенного лечения было обнаружено, что поражение суставов достоверно чаще отсутствовало в третьей группе по сравнению с первой ($p = 0,016$) и со второй ($p = 0,049$).

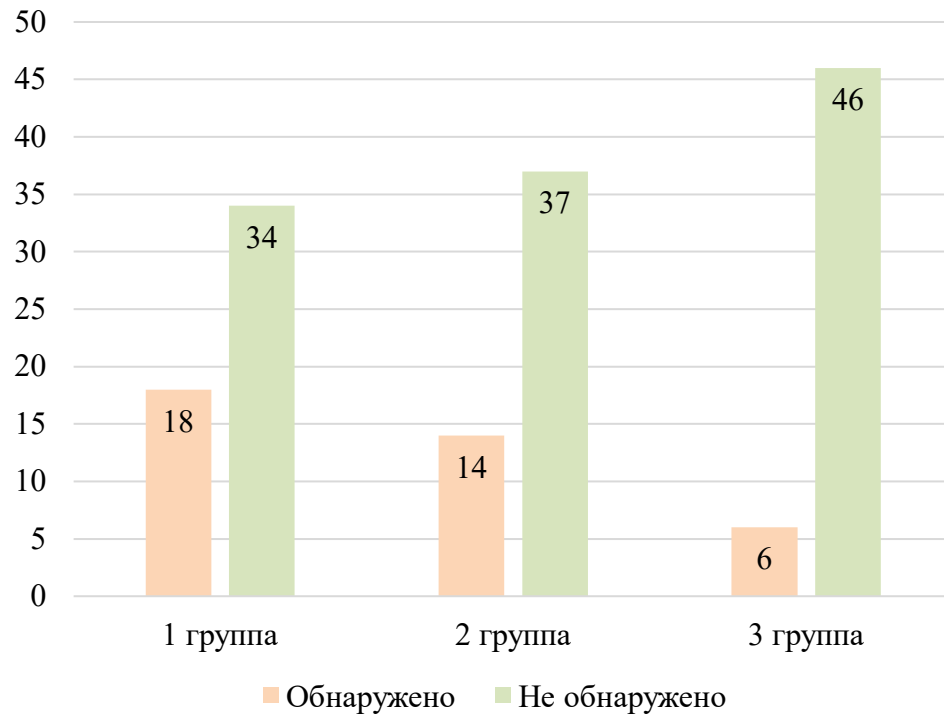


Рисунок 16 – Наличие поражения суставов у пациентов разных групп после проведенной терапии

При анализе динамики поражения суставов у пациентов на фоне проведенной терапии оказалось, что доля поражения суставов в первой группе снизилась на 3,86 %, во второй — на 23,53 %, в третьей — на 46,15 %. Изменение частоты обнаружения артрита у пациентов первой группы было статистически не значимым ($p = 0,684$). Во второй группе уменьшение частоты выявления псориатической артрита оказалось статистически достоверным ($p = 0,015$). В третьей группе частота выявления псориатического артрита статистически значимо снизилась ($p < 0,001$) (Рисунок 17).



Примечание: А – частота ПсА в 1 группе до терапии; Б – частота ПсА в 1 группе после терапии; В – частота ПсА во 2 группе до терапии; Г – частота ПсА во 2 группе после терапии; Д – частота ПсА в 3 группе до терапии; Е – частота ПсА в 3 группе после терапии

Рисунок 17 – Динамика псориатического артрита на фоне проведенного лечения у пациентов различных групп

Таким образом, наиболее выраженная положительная динамика клинических проявлений псориаза была продемонстрирована во 2 и 3 группах. В первой группе пациентов, получавших терапию тГКС, медиана индекса PASI снизилась на 2,78%, медиана индекса BSA уменьшилось на 3,13%. Во второй группе больных, принимавших метотрексат, медиана индекса PASI уменьшилась в 1,26 раз (на 21,05%), медиана индекса BSA снизилась в 1,50 раза (на 33,33%). Также во второй группе обнаружено статистически значимое уменьшение частоты артрита (50,98 и 27,45 % до и после начала терапии, соответственно). В третьей группе пациентов, находящихся на терапии ГИБП, медиана индекса PASI снизилась в 3,80 раз (на 73,68%), медиана индекса BSA - в 4,75 раз (на 78,95%), при этом частота выявления ПсА статистически значимо уменьшилась с 57,69 до 11,53 %.

3.3. Нежелательные эффекты и инфекционные осложнения у наблюдаемых пациентов на фоне проведенной терапии

Помимо анализа изменений клинических проявлений псориаза, были оценены частота и характер инфекционных осложнений и нежелательных явлений, развившихся у пациентов наблюдаемых групп в процессе проведения терапии.

Нежелательные явления (НЯ) возникли у 94 пациентов из 155 (60,65%). Из них у 29 (30,85%) человек наблюдались осложнения системной терапии со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошнота, рвота), у 49 (52,13%) – инфекционные осложнения, у 16 из 94 (17,02%) были обнаружены оба типа НЯ.

В первой группе пациентов, получавших терапию тГКС, НЯ возникли у 6 из 52 пациентов (11,54%), из которых со стороны ЖКТ (токсические) наблюдались у 1 из 6 человек (16,67%), инфекционные осложнения – у 2 из 6 (33,33%), обе группы НЯ – у 3 из 6 (50,00%) (Рисунок 18).

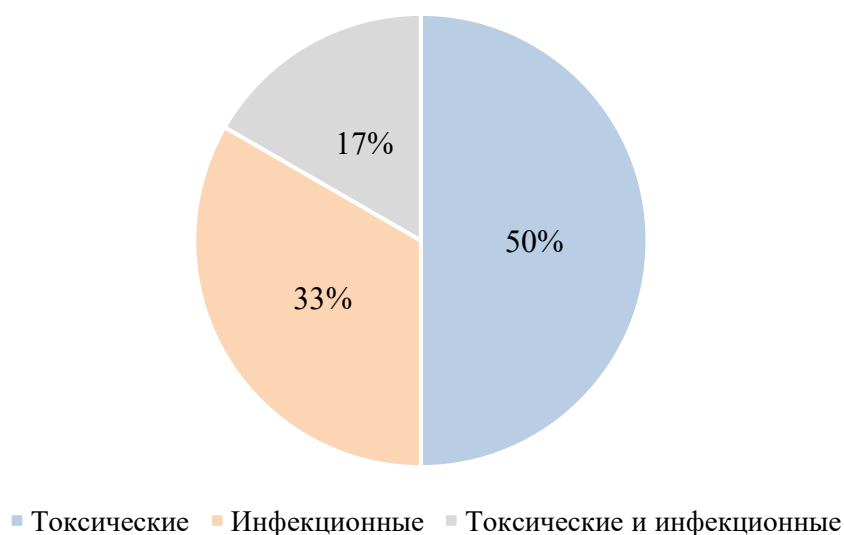


Рисунок 18 – Частота обнаружения нежелательных явления у пациентов 1 группы

Во второй группе больных, принимавших метотрексат, у 42 из 51 (82,35%) были выявлены НЯ. Токсические эффекты терапии возникли у 26 из 42 пациентов (61,90%), инфекционные заболевания – у 7 из 42 (16,67%), оба вида НЯ – у 9 из 42 (21,43%) (Рисунок 19).

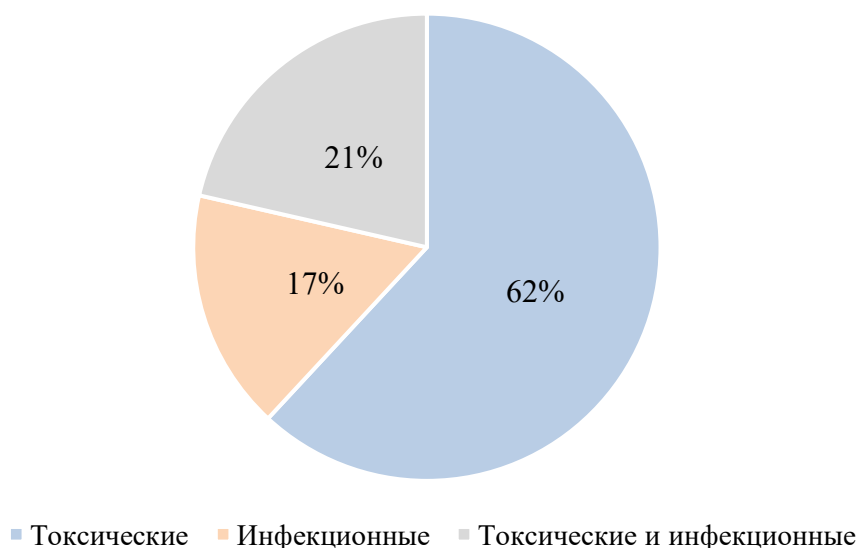


Рисунок 19 – Частота обнаружения нежелательных явлений у пациентов 2 группы

В третьей группе пациентов, находящихся на лечении ГИБП, у 46 из 52 (88,46%) были обнаружены НЯ, среди которых инфекционные осложнения

отмечались у 40 из 46 пациентов (86,96%), у 6 пациентов (13,04%) выявили оба варианта НЯ (Рисунок 20).

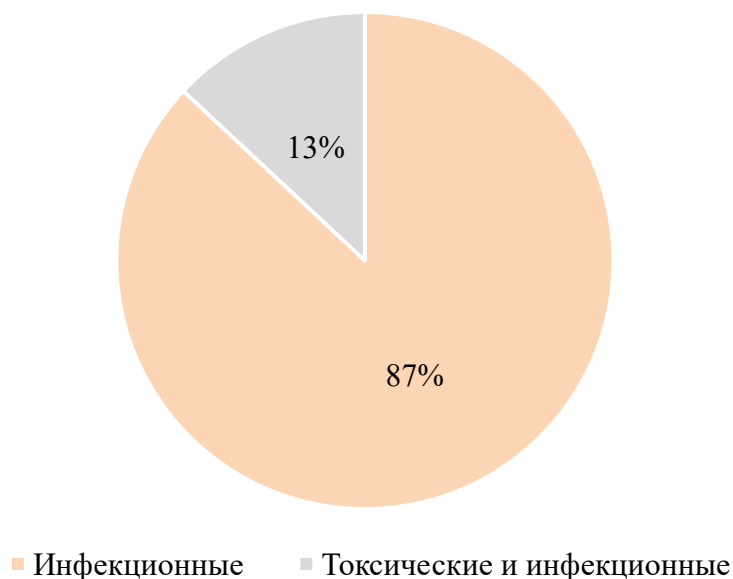


Рисунок 20 – Частота обнаружения нежелательных явления у пациентов 3 группы

Как видим, нежелательные явления в ходе проводимого лечения в виде поражения гепатобилиарной системы статистически значимо чаще обнаруживались у пациентов второй группы в сравнении с пациентами первой и третьей групп ($p < 0,001$).

Общая структура инфекционных осложнений представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Инфекционные осложнения в общей группе пациентов

Заболевание	Количество пациентов, абс. (%)
Герпесвирусные поражения	35 (22,58)
Стоматит	10 (6,45)
Фарингит	5 (3,23)
Тонзиллит	6 (3,87)
Конъюнктивит	3 (1,94)
Другие	6 (3,87)
Отсутствует	90 (58,06)

Представляется интересным анализ различий в частоте и структуре инфекционных осложнений у пациентов разных групп, представленный в Таблице 4.

Так, в первой группе лишь у 3 пациентов (5,76 %) в процессе наблюдения возникли инфекционные осложнения: у 1 (1,92 %) — герпесвирусная инфекция, у 1 (1,92 %) — фарингит, еще у 1 (1,92 %) — тонзиллит. У 49 пациентов (94,23 %) инфекционные осложнения не выявлялись. Во второй группе инфекционные осложнения наблюдались у 32 % пациентов, из них: у 8 (15,69 %) — герпесвирусные поражения, у 1 (1,96 %) — стоматит, у 1 (1,96 %) — фарингит, у 2 (3,92 %) — тонзиллит, у 1 (1,96 %) — конъюнктивит, у 3 (5,88 %) — другие (кандидоз, вагинит). У 35 пациентов (68,63 %) инфекционные осложнения отсутствовали. Инфекционные поражения после терапии в третьей группе наблюдались у 46 пациентов (89 %): у 26 (50,00 %) диагностировали герпесвирусные поражения, у 9 (17,31 %) — стоматит, у 3 (5,77 %) — фарингит, у 3 (5,77 %) — тонзиллит, у 2 (3,84 %) — конъюнктивит, у 3 (5,77 %) — другое (кандидоз, вагинит). Лишь у 6 пациентов (11,53 %) инфекционные заболевания на фоне проводимой терапии отсутствовали.

Как видим, инфекционные осложнения достоверно чаще обнаруживались в третьей группе по сравнению со второй и первой ($p < 0,001$) на фоне проведения биологической терапии и во второй группе по сравнению с первой ($p < 0,001$) на фоне лечения метотрексатом. Однако стоит отметить, что данные поражения были представлены легкими формами заболеваний.

Герпесвирусные поражения в виде легких проявлений лабиального герпеса достоверно чаще встречались в третьей группе по сравнению с первой ($p < 0,001$) и второй ($p < 0,001$) и выявлялись у 1 пациента первой группы, у 8 пациентов второй группы, у 26 пациентов третьей группы.

Стоматит достоверно чаще встречался у пациентов третьей группы по сравнению с первой и второй ($p = 0,005$ и $p = 0,017$ соответственно), при этом афтозная форма была лишь у 1 пациента второй группы и у 9 пациентов третьей группы.

При оценке частоты встречаемости фарингита, тонзиллита, конъюнктивита у пациентов после проведенной терапии не было выявлено статистически значимых различий в зависимости от группы ($p = 0,444$, $p = 0,596$, $p = 0,363$, соответственно) (Таблица 4).

Таблица 4 – Инфекционные осложнения после терапии в каждой группе

Заболевание	Количество, абс. (%)			P
	в 1 группе	во 2 группе	в 3 группе	
Герпесвирусные поражения	1 (1,92)	8 (15,69)	26 (50,00)	$< 0,001^*$ $p_{\text{группа 1 – группа 2}} = 0,013$ $p_{\text{группа 1 – группа 3}} < 0,001$ $p_{\text{группа 2 – группа 3}} < 0,001$
Стоматит	0 (0,00)	1 (1,96)	9 (17,31)	$< 0,001^*$ $p_{\text{группа 1 – группа 3}} = 0,005$ $p_{\text{группа 2 – группа 3}} = 0,017$
Фарингит	1 (1,92)	1 (1,96)	3 (5,77)	0,444
Тонзиллит	1 (1,92)	2 (3,92)	3 (5,77)	0,596
Конъюнктивит	0 (0,00)	1 (1,96)	2 (3,85)	0,363
Другие	0 (0,00)	3 (5,88)	3 (5,77)	0,207
Отсутствует	49 (94,23%)	35 (68,63%)	6 (11,53%)	$< 0,001^*$ $p_{\text{группа 1 – группа 2}} < 0,001$ $p_{\text{группа 1 – группа 3}} < 0,001$ $p_{\text{группа 2 – группа 3}} < 0,001$
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что, в зависимости от вида проводимой терапии у пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения, отмечаются достоверные различия не только в эффективности терапии, но и в возникновении на фоне лечения нежелательных явлений.

3.4. Характеристика результатов общеклинических лабораторных исследований

3.4.1. Оценка параметров общего анализа крови у пациентов разных групп

При анализе параметров общего анализа крови (ОАК) до начала специфической терапии для некоторых показателей (эритроцитов и эритроцитарных индексов MCV, MCH, MCHC) были выявлены статистически значимые различия в зависимости от группы, однако данные различия не являются клинически значимыми, а сами значения оказались в пределах нормы.

При сравнении показателей ОАК у пациентов после проведенного лечения были выявлены статистически значимые различия для некоторых параметров (значения количества эозинофилов (абсолютные), эритроцитов и эритроцитарных индексов) в зависимости от группы.

Так, при оценке параметров эритроцитарного ростка кроветворения после проведенной терапии в зависимости от группы нами были установлены статистически значимые различия для следующих показателей: RBC, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW-SD, RDW-CV (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты оценки эритроцитарного ростка кроветворения у пациентов после проведенного лечения в зависимости от группы

Показатель	Группа	Me / M $\pm$ SD	95 % ДИ	n	P
RBC	1	4,36 $\pm$ 0,44	4,24 – 4,48	52	$< 0,001^*$ $P_{\text{Группа 1 – Группа 3}} < 0,001$ $P_{\text{Группа 2 – Группа 3}} < 0,001$
	2	4,18 $\pm$ 0,48	4,04 – 4,32	51	
	3	4,96 $\pm$ 0,84	4,72 – 5,19	52	

Продолжение Таблицы 5

HGB	1	134,50	129,75 – 144,75	52	0,299
	2	136,00	127,50 – 143,00	51	
	3	138,50	130,00 – 154,00	52	
HCT	1	39,95	37,00 – 41,95	52	0,016* РГруппа 3 – Группа 2 = 0,013
	2	38,90	35,80 – 41,90	51	
	3	41,65	38,10 – 46,95	52	
MCV	1	93,50	88,42 – 96,15	52	< 0,001* РГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 РГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	2	95,10	90,20 – 97,55	51	
	3	84,50	81,50 – 94,33	52	
MCH	1	32,05	30,10 – 33,55	52	< 0,001* РГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 РГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	2	33,40	31,25 – 34,20	51	
	3	28,50	26,17 – 31,45	52	
MCHC	1	34,25 ± 1,85	33,73 – 34,77	52	< 0,001* РГруппа 1 – Группа 3 = 0,029 РГруппа 2 – Группа 3 < 0,001
	2	34,73 ± 1,55	34,29 – 35,16	51	
	3	33,17 ± 2,37	32,50 – 33,83	52	
RDW-SD	1	46,85	45,12 – 49,52	52	0,008* РГруппа 2 – Группа 1 = 0,006
	2	48,80	47,00 – 51,80	51	
	3	47,60	45,45 – 49,55	52	
RDW-CV	1	12,70	12,10 – 13,12	52	0,009* РГруппа 3 – Группа 1 = 0,007
	2	12,90	12,50 – 13,30	51	
	3	13,25	12,50 – 13,80	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05) RBC, 10^12/l – эритроциты, HGB, g/l – гемоглобин, HCT, % – гематокрит, MCV, fL – средний объем эритроцита, MCH, pg – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC, g/dL – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW-SD, fL – индекс распределения эритроцитов, RDW-CV, % – индекс распределения эритроцитов					

Наиболее значимыми оказались изменения таких параметров, как гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, но данные показатели клеточного состава крови отражают физиологическое кроветворение.

При оценке количества популяций лейкоцитов у пациентов разных групп после проведенной терапии не было установлено статистически значимых различий, кроме значения эозинофилов (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты оценки лейкоцитов в зависимости от группы

Таблица 6. Результаты оценки лейкоцитов в зависимости от группы					
Показатель	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	n	P
WBC	1	5,46	4,38 – 7,01	52	0,944
	2	5,57	4,41 – 7,00	51	
	3	5,65	4,47 – 6,91	52	
NEU	1	3,03	2,26 – 4,05	52	0,605
	2	3,02	2,44 – 4,22	51	
	3	3,13	2,22 – 4,03	52	
LYM	1	1,82	1,53 – 2,23	52	0,418
	2	1,69	1,42 – 2,04	51	
	3	1,79	1,45 – 2,19	52	
MON	1	0,39	0,33 – 0,48	52	0,867
	2	0,41	0,30 – 0,52	51	
	3	0,38	0,32 – 0,48	52	
EOS	1	0,14	0,10 – 0,21	52	0,021* РГруппа 3 – Группа 2 = 0,019
	2	0,12	0,08 – 0,17	51	
	3	0,17	0,10 – 0,27	52	
BAS	1	0,02	0,01 – 0,04	52	0,052
	2	0,02	0,01 – 0,04	51	
	3	0,03	0,02 – 0,04	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05) WBC, 10 ⁹ /л – лейкоциты, NEU, абс. 10 ⁹ /л – нейтрофилы, LYM, абс. 10 ⁹ /л – лимфоциты, MON, абс. 10 ⁹ /л – моноциты, EOS, абс. 10 ⁹ /л – эозинофилы, BAS, абс. 10 ⁹ /л – базофилы					

При этом следует учитывать, что изучаемый фактор не влиял на содержание лейкоцитов и их соотношение.

При сопоставлении у пациентов параметров мегакариоцитарного роста кроветворения после проведенной терапии в зависимости от группы не удалось выявить статистически значимых различий (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты оценки мегакариоцитарного роста кроветворения в зависимости от группы

Показатель	Группа	Me/ M ± SD	95% ДИ	n	P
PLT	1	256,00 ± 75,65	234,94 – 277,06	52	0,072
	2	272,08 ± 81,45	249,17 – 294,99	51	
	3	294,79 ± 98,53	267,36 – 322,22	52	
PDW	1	17,95	16,88 – 18,90	52	0,634
	2	17,60	16,70 – 18,75	51	
	3	18,40	16,60 – 20,00	52	
MPV	1	10,68 ± 0,93	10,42 – 10,93	52	0,829
	2	10,58 ± 0,94	10,31 – 10,84	51	
	3	10,67 ± 0,91	10,42 – 10,92	52	
P-LCR	1	23,03 ± 3,97	21,92 – 24,13	52	0,346
	2	22,14 ± 2,30	21,49 – 22,79	51	
	3	22,47 ± 2,80	21,69 – 23,25	52	
PCT	1	0,30 ± 0,08	0,27 – 0,32	52	0,740
	2	0,30 ± 0,09	0,28 – 0,33	51	
	3	0,31 ± 0,11	0,28 – 0,34	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05) PLT, 10^9/l – тромбоциты, PDW, fL – индекс распределения тромбоцитов, MPV, fL – средний объем тромбоцита, P-LCR, % – относительное содержание больших тромбоцитов, PCT, % – тромбокрит					

Кроме того, следует отметить, что параметры тромбоцитарного роста в изучаемых группах также не имели статистически значимых различий.

3.4.2. Сравнение параметров общего анализа крови до и после проведенной терапии

Мы проанализировали основные параметры общего анализа крови у пациентов в общей группе до и после проведенной терапии (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение у пациентов общей группы параметров общего анализа крови до и после проведенной терапии

Показатель	Терапия	Me	Q ₁ – Q ₃	n	P
WBC	До	6,65	5,52 – 7,72	155	< 0,001*
	После	5,57	4,42 – 6,98	155	
RBC	До	4,40	3,98 – 4,87	155	0,867
	После	4,35	4,03 – 4,85	155	
HGB	До	136,00	128,00 – 148,00	155	0,982
	После	137,00	129,00 – 147,00	155	
PLT	До	267,00	206,46 – 332,50	155	0,978
	После	265,00	208,50 – 330,50	155	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Как видим, в общей группе статистически значимые различия были обнаружены для лейкоцитов, однако абсолютное значение данного параметра находится в рамках биологической вариации.

Однако при сравнении параметров общего анализа крови у пациентов разных групп до и после проведенной терапии для некоторых параметров были выявлены статистически значимые различия. Так, в первой группе при сопоставлении параметров эритроцитарного ростка кроветворения были выявлены статистически значимые различия только для ширины распределения эритроцитов (RDW-SD) (Таблица 9). При этом основные показатели эритроцитарного ростка не имели статистически значимых различий.

Таблица 9 – Сравнение параметров эритроцитарного ростка в 1 группе до и после терапии

Показатель	Терапия	Me/ M $\pm$ SD	95% ДИ	n	P
RBC	До	4,35 $\pm$ 0,51	4,21 – 4,49	52	0,931
	После	4,36 $\pm$ 0,44	4,24 – 4,48	52	
HGB	До	135,50	128,00 – 147,25	52	0,855
	После	134,50	129,75 – 144,75	52	

Продолжение Таблицы 9

HCT	До	40,42	37,03 – 41,82	52	0,863
	После	39,95	37,00 – 41,95	52	
MCV	До	93,47 ± 10,00	90,68 – 96,25	52	0,437
	После	92,22 ± 5,58	90,67 – 93,78	52	
MCHC	До	33,94 ± 2,31	33,30 – 34,58	52	0,450
	После	34,25 ± 1,85	33,73 – 34,77	52	
RDW-SD	До	41,70	38,85 – 46,15	52	< 0,001*
	После	46,85	45,12 – 49,52	52	
RDW-CV	До	12,60	12,25 – 13,60	52	0,667
	После	12,70	12,10 – 13,12	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

При анализе динамики на фоне терапии показателей лейкоцитарного ростка в первой группе были установлены статистически значимые различия для следующих параметров: лейкоциты, нейтрофилы, эозинофилы (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение параметров лейкоцитов в 1 группе до и после терапии

Показатель	Терапия	Me/ M ± SD	Q ₁ – Q ₃	n	P
WBC	До	6,69	5,64 – 7,76	52	< 0,001*
	После	5,46	4,38 – 7,01	52	
NEU	До	4,02	3,38 – 4,80	52	< 0,001*
	После	3,03	2,26 – 4,05	52	
LYM	До	2,04 ± 0,62	1,87 – 2,21	52	0,273
	После	1,92 ± 0,51	1,77 – 2,06	52	
MON	До	0,39	0,29 – 0,57	52	0,909
	После	0,39	0,33 – 0,48	52	
EOS	До	0,21	0,15 – 0,28	52	0,003*
	После	0,14	0,10 – 0,21	52	
BAS	До	0,05	0,02 – 0,11	52	< 0,001*
	После	0,02	0,01 – 0,04	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Однако, несмотря на выявленные статистические различия, изменения абсолютных значений данных параметров не выходят за рамки биологической вариации.

При сравнении параметров мегакариоцитарного ростка в первой группе на фоне проведенной терапии нам удалось выявить статистически значимые различия

для тромбоцитарных индексов (Таблица 11). Хотя количество тромбоцитов не имело статистически значимых различий, различия качественных параметров, отражающих состояние тромбоцитарного ростка, имели статистически значимый характер.

Таблица 11 – Сравнение параметров мегакариоцитарного ростка в 1 группе до и после терапии

Показатель	Терапия	Me/ M $\pm$ SD	Q ₁ – Q ₃	n	P
PLT	До	254,87	195,56 – 283,06	52	1,000
	После	243,50	205,00 – 293,75	52	
PDW	До	11,98 $\pm$ 2,30	11,34 – 12,62	52	< 0,001*
	После	18,07 $\pm$ 1,81	17,57 – 18,58	52	
MPV	До	9,20 $\pm$ 1,19	8,87 – 9,53	52	< 0,001*
	После	10,68 $\pm$ 0,93	10,42 – 10,93	52	
P-LCR	До	26,09 $\pm$ 6,05	24,41 – 27,78	52	0,003*
	После	23,03 $\pm$ 3,97	21,92 – 24,13	52	
PCT	До	0,21	0,18 – 0,26	52	< 0,001*
	После	0,29	0,24 – 0,33	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В результате оценки динамики параметров эритроцитарного ростка у пациентов второй группы на фоне проведенной терапии были выявлены статистически значимые различия для ширины распределения эритроцитов (RDW-SD). Для остальных параметров статистически значимые различия не установлены (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение параметров эритроцитарного ростка во 2 группе до и после терапии

Показатель	Терапия	Me/ M $\pm$ SD	95 % ДИ	n	P
RBC	До	4,16 $\pm$ 0,50	4,02 – 4,30	51	0,819
	После	4,18 $\pm$ 0,48	4,04 – 4,32	51	

Продолжение Таблицы 12

HGB	До	136,33 ± 14,55	132,24 – 140,43	51	0,949
	После	136,16 ± 13,17	132,45 – 139,86	51	
HCT	До	39,26 ± 4,11	38,11 – 40,42	51	0,985
	После	39,25 ± 3,92	38,15 – 40,35	51	
MCV	До	94,95 ± 8,42	92,59 – 97,32	51	0,513
	После	94,05 ± 4,98	92,65 – 95,46	51	
MCH	До	33,80	30,50 – 35,25	51	0,397
	После	33,40	31,25 – 34,20	51	
MCHC	До	34,81 ± 2,31	34,16 – 35,46	51	0,837
	После	34,73 ± 1,55	34,29 – 35,16	51	
RDW-SD	До	41,72 ± 4,70	40,40 – 43,04	51	< 0,001*
	После	49,49 ± 3,81	48,42 – 50,56	51	
RDW-CV	До	13,10 ± 1,21	12,76 – 13,44	51	0,370
	После	12,92 ± 0,78	12,69 – 13,14	51	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

При сопоставлении показателей лейкоцитов до и после проведенной терапии во второй группе нами были установлены статистически значимые различия для количества лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, однако их абсолютные значения не выходят за пределы биологической вариации (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение параметров лейкоцитов во 2 группе до и после терапии

Показатель	Терапия	Me/ M $\pm$ SD	Q ₁ – Q ₃	n	P
WBC	До	6,61	5,41 – 7,48	51	0,027*
	После	5,57	4,41 – 7,00	51	
NEU	До	3,90	3,14 – 4,62	51	0,009*
	После	3,02	2,44 – 4,22	51	
LYM	До	1,90	1,50 – 2,21	51	0,327
	После	1,69	1,42 – 2,04	51	
MON	До	$0,41 \pm 0,19$	0,36 – 0,47	51	0,459
	После	$0,44 \pm 0,18$	0,39 – 0,49	51	

Продолжение Таблицы 13

EOS	До	0,21	0,13 – 0,29	51	< 0,001*
	После	0,12	0,08 – 0,17	51	
BAS	До	0,05	0,03 – 0,10	51	< 0,001*
	После	0,02	0,01 – 0,04	51	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Для некоторых параметров (количество лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов) были выявлены статистически значимые различия, однако значения данных параметров было в рамках биологической вариации.

При оценке мегакариоцитарного роста кроветворения во второй группе до и после соответствующей терапии были установлены статистически значимые различия для тромбоцитарных индексов (Таблица 14)

Таблица 14 – Сравнение параметров мегакариоцитарного роста во 2 группе до и после терапии

Показатель	Терапия	Me / M ± SD	95 % ДИ	n	P
PLT	До	268,87 ± 87,19	244,34 – 293,39	51	0,848
	После	272,08 ± 81,45	249,17 – 294,99	51	
PDW	До	12,00	10,35 – 13,90	51	< 0,001*
	После	17,60	16,70 – 18,75	51	
P-LCR	До	24,98 ± 4,91	23,60 – 26,36	51	< 0,001*
	После	22,14 ± 2,30	21,49 – 22,79	51	
MPV	До	9,00	8,60 – 9,60	51	< 0,001*
	После	10,50	9,95 – 11,05	51	
PCT	До	0,24 ± 0,07	0,22 – 0,26	51	< 0,001*
	После	0,30 ± 0,09	0,28 – 0,33	51	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

При оценке качественных параметров тромбоцитарного роста были выявлены статистически значимые различия, но при этом их значения находились в пределах биологической вариации.

Анализ динамики значений параметров эритроцитарного роста кроветворения в третьей группе до и после терапии не выявил статистически значимых различий (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение параметров эритроцитарного роста в 3 группе до и после терапии

Показатель	Терапия	Me/ M $\pm$ SD	95% ДИ	n	P
RBC	До	4,90 $\pm$ 0,84	4,67 – 5,13	52	0,731
	После	4,96 $\pm$ 0,84	4,72 – 5,19	52	
HGB	До	141,06 $\pm$ 16,61	136,43 – 145,68	52	0,934
	После	140,79 $\pm$ 16,54	136,18 – 145,39	52	
HCT	До	42,70 $\pm$ 6,06	41,01 – 44,39	52	0,975
	После	42,66 $\pm$ 5,98	41,00 – 44,33	52	
MCV	До	87,60	79,88 – 93,50	52	0,505
	После	84,50	81,50 – 94,33	52	
MCH	До	29,25 $\pm$ 4,13	28,10 – 30,40	52	0,553
	После	28,80 $\pm$ 3,63	27,79 – 29,81	52	
MCHC	До	33,23 $\pm$ 2,64	32,49 – 33,96	52	0,898
	После	33,17 $\pm$ 2,37	32,50 – 33,83	52	
RDW-SD	До	42,20	40,18 – 44,60	52	< 0,001*
	После	47,60	45,45 – 49,55	52	

Продолжение Таблицы 15

RDW-CV	До	13,00	12,20 – 13,83	52	0,326
	После	13,25	12,50 – 13,80	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В результате оценки содержания лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов в третьей группе до и после терапии были выявлены статистически значимые различия для лейкоцитов и нейтрофилов (Таблица 16).

Таблица 16 – Сравнение параметров лейкоцитов в 3 группе до и после терапии

Показатель	Терапия	Me/ M $\pm$ SD	Q ₁ – Q ₃	n	P
WBC	До	6,91	5,30 – 7,74	52	0,003*
	После	5,65	4,47 – 6,91	52	
NEU	До	4,12 $\pm$ 1,07	3,82 – 4,41	52	0,009*
	После	3,41 $\pm$ 1,56	2,98 – 3,85	52	
LYM	До	1,97	1,67 – 2,50	52	0,060
	После	1,79	1,45 – 2,19	52	
MON	До	0,37	0,26 – 0,47	52	0,182
	После	0,38	0,32 – 0,48	52	
EOS	До	0,15	0,10 – 0,24	52	0,966
	После	0,17	0,10 – 0,27	52	
BAS	До	0,04	0,02 – 0,12	52	0,068
	После	0,03	0,02 – 0,04	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

При оценке результатов статистического анализа абсолютные значения данных различий не выходили за рамки биологической вариации.

В результате оценки мегакариоцитарного ростка кроветворения у пациентов третьей группы на фоне терапии были выявлены статистически значимые различия для тромбоцитарных индексов (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнение параметров мегакариоцитарного ростка в 3 группе до и после терапии

Показатель	Терапия	M ± SD	95 % ДИ	n	P
PLT	До	305,92 ± 112,05	274,73 – 337,12	52	0,592
	После	294,79 ± 98,53	267,36 – 322,22	52	
PDW	До	11,77 ± 2,08	11,19 – 12,35	52	< 0,001*
	После	18,37 ± 2,29	17,73 – 19,01	52	
MPV	До	9,30 ± 1,12	8,99 – 9,61	52	< 0,001*
	После	10,67 ± 0,91	10,42 – 10,92	52	
P-LCR	До	25,51 ± 5,91	23,86 – 27,15	52	0,001*
	После	22,47 ± 2,80	21,69 – 23,25	52	
PCT	До	0,23 ± 0,08	0,21 – 0,25	52	< 0,001*
	После	0,31 ± 0,11	0,28 – 0,34	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Стоит отметить, что, несмотря на статистически значимые различия качественных показателей тромбоцитарного ростка, их значения не выходили за пределы биологической вариации.

3.4.3. Анализ параметров биохимического анализа крови у пациентов разных групп после проведенной терапии

При анализе полученных результатов биохимического анализа крови у пациентов после проведенной терапии в зависимости от группы были выявлены статистически значимые различия для показателей, косвенно характеризующих функцию печени: АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы триглицеридов, ЛПОНП. Для остальных параметров статистически достоверные различия не установлены.

Согласно полученным данным при оценке триглицеридов и ЛПОНП в зависимости от группы были установлены статистически значимые различия (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнение параметров биохимического анализа крови после терапии в зависимости от группы

Показатель	Группа	Me / M $\pm$ SD	Q ₁ – Q ₃ / 95 % ДИ	N	P
АЛТ	1	9,00	6,00 – 14,00	52	$< 0,001^*$ $P_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $P_{\text{Группа 3 – Группа 2}} < 0,001$
	2	82,00	51,00 – 124,00	51	
	3	10,00	7,00 – 14,50	43	
АСТ	1	15,00	13,00 – 18,25	52	$< 0,001^*$ $P_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $P_{\text{Группа 3 – Группа 2}} < 0,001$
	2	72,00	47,00 – 111,00	51	
	3	15,00	13,50 – 17,00	43	
Общий белок	1	68,96 $\pm$ 4,09	67,83 – 70,10	52	0,325
	2	68,53 $\pm$ 4,02	67,40 – 69,66	51	
	3	69,79 $\pm$ 4,17	68,51 – 71,07	43	
Общий билирубин	1	11,10	8,90 – 15,12	52	0,753
	2	11,80	8,95 – 13,50	51	
	3	10,70	9,45 – 14,25	43	
ГГТ	1	16,00	10,00 – 23,50	52	$< 0,001^*$ $P_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $P_{\text{Группа 3 – Группа 2}} < 0,001$
	2	52,00	37,00 – 76,50	51	
	3	26,00	14,50 – 37,50	43	
Щелочная фосфатаза	1	45,50	40,25 – 59,00	52	$< 0,001^*$ $P_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $P_{\text{Группа 3 – Группа 2}} < 0,001$
	2	100,00	77,50 – 129,00	51	
	3	48,00	40,50 – 60,00	43	
Глутамат дегидрогеназа	1	2,00	0,75 – 4,25	52	0,828
	2	2,00	0,00 – 5,00	51	
	3	3,00	1,00 – 5,00	43	
Мочевина	1	4,73 $\pm$ 1,24	4,39 – 5,08	52	0,099
	2	4,32 $\pm$ 1,20	3,98 – 4,66	51	
	3	4,84 $\pm$ 1,35	4,43 – 5,26	43	
Креатинин	1	88,03 $\pm$ 24,86	81,10 – 94,95	52	0,155
	2	79,81 $\pm$ 18,33	74,66 – 84,97	51	
	3	82,11 $\pm$ 22,52	75,18 – 89,04	43	

Продолжение Таблицы 18

Мочевая кислота	1	0,32	0,26 – 0,38	52	0,683
	2	0,34	0,26 – 0,41	51	
	3	0,31	0,27 – 0,40	43	
ЛДГ	1	142,00	130,00 – 158,50	52	0,471
	2	148,00	134,00 – 159,00	51	
	3	147,00	131,50 – 163,50	43	
Триглицериды	1	0,80	0,60 – 1,30	52	0,002* РГруппа 3 – Группа 1 = 0,001
	2	1,10	0,70 – 1,60	51	
	3	1,40	1,00 – 2,05	43	
Общий холестерин	1	5,24 ± 1,21	4,91 – 5,58	52	0,309
	2	5,34 ± 1,14	5,02 – 5,66	51	
	3	5,59 ± 0,96	5,30 – 5,89	43	
ЛПОНП	1	0,36	0,27 – 0,59	52	0,001* РГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 РГруппа 3 – Группа 2 = 0,039
	2	0,45	0,32 – 0,75	51	
	3	0,64	0,45 – 0,95	43	
С3	1	1,45	1,24 – 1,67	15	0,284
	2	1,64	1,47 – 1,72	14	
	3	1,58	1,44 – 1,78	14	
С4	1	0,30	0,25 – 0,30	47	0,241
	2	0,30	0,30 – 0,40	45	
	3	0,30	0,20 – 0,40	25	
СРБ	1	2,00	0,67 – 3,55	52	0,133
	2	2,80	1,40 – 5,55	51	
	3	3,30	1,55 – 9,35	43	
ЛПВП	1	1,29	1,10 – 1,50	52	0,573
	2	1,26	1,04 – 1,46	51	
	3	1,29	1,04 – 1,59	43	
ЛПНП	1	3,36 ± 0,83	3,12 – 3,59	52	0,762
	2	3,45 ± 0,99	3,17 – 3,73	51	
	3	3,49 ± 0,83	3,23 – 3,74	43	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

3.4.4. Анализ динамики параметров биохимического анализа крови у пациентов разных групп в течение периода наблюдения

При сопоставлении параметров биохимического анализа крови до и после проведенной специфической терапии в общей группе были выявлены статистически значимые различия для параметров, представленных в Таблице 19.

Таблица 19 – Сравнение параметров биохимического анализа крови до и после терапии в общей группе

Показатель	Терапия	Me / M $\pm$ SD	Q ₁ – Q ₃ / 95 % ДИ	n	P
АЛТ	До	22,00	13,00 – 30,00	155	0,555
	После	14,00	7,00 – 65,00	125	
АСТ	До	24,00	15,00 – 31,50	155	0,150
	После	19,00	14,00 – 61,00	125	
Общий белок	До	75,00	69,50 – 79,00	155	< 0,001*
	После	68,80	66,00 – 71,60	125	
Общий билирубин	До	12,00	7,00 – 16,00	155	0,872
	После	10,90	9,10 – 13,20	125	
ГГТ	До	45,00	28,00 – 73,00	155	< 0,001*
	После	33,00	15,00 – 56,00	125	
Щелочная фосфатаза	До	66,00	47,50 – 81,00	155	0,278
	После	59,00	43,00 – 84,00	125	
Глутамат дегидрогеназа	До	8,00	3,00 – 11,00	155	< 0,001*
	После	2,00	1,00 – 5,00	125	
Мочевина	До	5,32	3,44 – 7,01	155	0,017*
	После	4,46	3,62 – 5,32	125	
Креатинин	До	75,10	58,20 – 90,95	155	0,021*
	После	78,40	65,90 – 93,10	125	
Мочевая кислота	До	0,30	0,24 – 0,35	155	0,019*
	После	0,33	0,26 – 0,39	125	
ЛДГ	До	160,00	113,00 – 195,50	155	0,316
	После	145,00	131,00 – 163,00	125	
Триглицериды	До	4,20	3,60 – 4,70	155	< 0,001*
	После	1,00	0,70 – 1,60	125	
Общий холестерин	До	5,30	4,00 – 6,70	155	0,856
	После	5,50	4,50 – 6,20	125	

Продолжение Таблицы 19

ЛПОНП	До	0,88	0,58 – 1,17	155	< 0,001*
	После	0,45	0,32 – 0,77	125	
СЗ	До	1,46	1,25 – 1,71	57	0,276
	После	1,57	1,40 – 1,71	43	
С4	До	0,30	0,20 – 0,40	155	0,440
	После	0,30	0,20 – 0,40	117	
СБР	До	2,68	1,62 – 4,08	155	0,636
	После	2,40	0,80 – 4,70	125	
ЛПВП	До	1,48	1,23 – 1,75	155	< 0,001*
	После	1,27	1,08 – 1,54	125	
ЛПНП	До	3,29 ± 0,96	3,14 – 3,45	155	0,254
	После	3,42 ± 0,91	3,26 – 3,58	125	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Таким образом, наиболее значимые различия были обнаружены для показателей уровня общего белка и ГГТП.

При анализе данных биохимического анализа крови у пациентов первой группы на фоне проведенного лечения были получены статистически значимые различия ($p < 0,05$) для следующих параметров: АЛТ, АСТ, общего белка, ГГТП, щелочной фосфатазы, глутаматдегидрогеназа, мочевины, ЛДГ, триглицеридов, ЛПОНП (Таблица 20).

Таблица 20 – Сравнение параметров биохимического анализа крови до и после терапии в 1 группе

Показатель	Терапия	Me / M ± SD	Q ₁ – Q ₃ / 95 % ДИ	n	P
АЛТ	До	25,50	16,75 – 30,00	52	< 0,001*
	После	9,00	6,00 – 14,00	52	
АСТ	До	23,50	14,00 – 30,00	52	0,009*
	После	15,00	13,00 – 18,25	52	
Общий белок	До	75,71 ± 5,61	74,15 – 77,27	52	< 0,001*
	После	68,96 ± 4,09	67,83 – 70,10	52	
Общий билирубин	До	12,00	8,75 – 16,00	52	0,711
	После	11,10	8,90 – 15,12	52	
ГГТ	До	53,00	34,50 – 91,50	52	< 0,001*
	После	16,00	10,00 – 23,50	52	
Щелочная фосфатаза	До	68,00	50,00 – 77,25	52	< 0,001*
	После	45,50	40,25 – 59,00	52	

Продолжение Таблицы 20

Глутамат дегидрогеназа	До	8,50	3,75 – 12,00	52	< 0,001*
	После	2,00	0,75 – 4,25	52	
Мочевина	До	5,75 ± 1,93	5,21 – 6,29	52	0,002*
	После	4,73 ± 1,24	4,39 – 5,08	52	
Креатинин	До	79,10	62,33 – 100,42	52	0,087
	После	83,45	71,60 – 105,08	52	
Мочевая кислота	До	0,31	0,23 – 0,35	52	0,366
	После	0,32	0,26 – 0,38	52	
ЛДГ	До	179,50	126,25 – 201,25	52	0,044*
	После	142,00	130,00 – 158,50	52	
Триглицериды	До	4,15	3,30 – 4,83	52	< 0,001*
	После	0,80	0,60 – 1,30	52	
Общий холестерин	До	5,57 ± 1,59	5,13 – 6,01	52	0,246
	После	5,24 ± 1,21	4,91 – 5,58	52	
ЛПОНП	До	0,74	0,45 – 1,13	52	< 0,001*
	После	0,36	0,27 – 0,59	52	
С3	До	1,55 ± 0,28	1,42 – 1,67	21	0,314
	После	1,45 ± 0,26	1,31 – 1,60	15	
С4	До	0,30	0,20 – 0,40	52	0,411
	После	0,30	0,25 – 0,30	47	
СБР	До	2,62	1,53 – 4,00	52	0,256
	После	2,00	0,67 – 3,55	52	
ЛПВП	До	1,31	1,14 – 1,67	52	0,323
	После	1,29	1,10 – 1,50	52	
ЛПНП	До	3,19 ± 0,97	2,92 – 3,46	52	0,349
	После	3,36 ± 0,83	3,12 – 3,59	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Стоит отметить, что показатели АЛТ, ГГТП, щелочной фосфатазы, ЛДГ, триглицеридов имели значительные различия.

При оценке динамики параметров биохимического анализа крови на фоне проведенной терапии у пациентов второй группы также были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнение параметров биохимического анализа крови до и после терапии во 2 группе

Показатель	Терапия	Me / M $\pm$ SD	Q ₁ – Q ₃ / 95 % ДИ	n	P
АЛТ	До	20,94 $\pm$ 12,72	17,36 – 24,52	51	< 0,001*
	После	85,96 $\pm$ 42,11	74,12 – 97,80	51	
АСТ	До	29,00	20,00 – 36,00	51	< 0,001*
	После	72,00	47,00 – 111,00	51	
Общий белок	До	74,67 $\pm$ 6,35	72,88 – 76,45	51	< 0,001*
	После	68,53 $\pm$ 4,02	67,40 – 69,66	51	
Общий билирубин	До	12,00	7,00 – 15,00	51	0,804
	После	11,80	8,95 – 13,50	51	
ГГТ	До	31,00	20,50 – 41,50	51	< 0,001*
	После	52,00	37,00 – 76,50	51	
Щелочная фосфатаза	До	77,49 $\pm$ 25,66	70,27 – 84,71	51	< 0,001*
	После	102,49 $\pm$ 34,73	92,72 – 112,26	51	
Глутамат дегидрогеназа	До	6,00	2,00 – 11,00	51	< 0,001*
	После	2,00	0,00 – 5,00	51	
Мочевина	До	5,23 $\pm$ 2,00	4,67 – 5,80	51	0,006*
	После	4,32 $\pm$ 1,20	3,98 – 4,66	51	
Креатинин	До	72,96 $\pm$ 17,21	68,12 – 77,80	51	0,054
	После	79,81 $\pm$ 18,33	74,66 – 84,97	51	
Мочевая кислота	До	0,30	0,24 – 0,35	51	0,016*
	После	0,34	0,26 – 0,41	51	
ЛДГ	До	160,00	111,50 – 194,50	51	0,935
	После	148,00	134,00 – 159,00	51	
Триглицериды	До	3,90	3,45 – 4,45	51	< 0,001*
	После	1,10	0,70 – 1,60	51	
Общий холестерин	До	5,60 $\pm$ 1,51	5,18 – 6,03	51	0,327
	После	5,34 $\pm$ 1,14	5,02 – 5,66	51	
ЛПОНП	До	0,91	0,65 – 1,15	51	< 0,001*
	После	0,45	0,32 – 0,75	51	
С3	До	1,43	1,25 – 1,66	22	0,168
	После	1,64	1,47 – 1,72	14	
С4	До	0,30	0,20 – 0,40	51	0,600
	После	0,30	0,30 – 0,40	45	

Продолжение Таблицы 21

СБР	До	2,88	1,62 – 4,24	51	0,690
	После	2,80	1,40 – 5,55	51	
ЛПВП	До	1,63	1,27 – 1,80	51	< 0,001*
	После	1,26	1,04 – 1,46	51	
ЛПНП	До	3,46 ± 0,93	3,20 – 3,72	51	0,940
	После	3,45 ± 0,99	3,17 – 3,73	51	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

При этом наиболее значимые различия были выявлены для таких параметров, как АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза.

Анализ динамики параметров биохимического анализа крови у пациентов третьей группы на фоне проведенной терапии также продемонстрировал статистически значимые различия ($p < 0,05$), преимущественно для АЛТ и ГГТП (Таблица 22).

Таблица 22 – Сравнение параметров биохимического анализа крови до и после терапии в 3 группе

Показатель	Терапия	Me / M ± SD	Q ₁ – Q ₃ / 95 % ДИ	n	P
АЛТ	До	20,00	12,00 – 29,00	52	< 0,001*
	После	10,00	7,00 – 14,50	43	
АСТ	До	19,50	12,00 – 30,25	52	0,153
	После	15,00	13,50 – 17,00	43	
Общий белок	До	73,00	68,00 – 79,00	52	0,003*
	После	70,40	66,30 – 72,00	43	
Общий билирубин	До	9,00	6,00 – 16,00	52	0,196
	После	10,70	9,45 – 14,25	43	
ГГТ	До	62,50	25,50 – 84,50	52	< 0,001*
	После	26,00	14,50 – 37,50	43	
Щелочная фосфатаза	До	58,00	39,00 – 76,25	52	0,075
	После	48,00	40,50 – 60,00	43	
Глутамат дегидрогеназа	До	8,00	4,00 – 10,25	52	< 0,001*
	После	3,00	1,00 – 5,00	43	
Мочевина	До	4,14	3,26 – 6,35	52	0,413
	После	4,73	3,75 – 5,42	43	
Креатинин	До	72,25	58,17 – 91,58	52	0,145
	После	76,10	65,90 – 97,70	43	

Продолжение Таблицы 22

Мочевая кислота	До	0,29	0,25 – 0,35	52	0,120
	После	0,31	0,27 – 0,40	43	
ЛДГ	До	141,50	112,25 – 173,25	52	0,496
	После	147,00	131,50 – 163,50	43	
Триглицериды	До	4,40	3,80 – 4,80	52	< 0,001*
	После	1,40	1,00 – 2,05	43	
Общий холестерин	До	5,14 ± 1,42	4,74 – 5,53	52	0,067
	После	5,59 ± 0,96	5,30 – 5,89	43	
ЛПОНП	До	0,98	0,59 – 1,29	52	0,015*
	После	0,64	0,45 – 0,95	43	
С3	До	1,31	1,16 – 1,66	14	0,054
	После	1,58	1,44 – 1,78	14	
С4	До	0,30	0,20 – 0,40	52	0,982
	После	0,30	0,20 – 0,40	25	
СРБ	До	2,83	1,67 – 3,75	52	0,309
	После	3,30	1,55 – 9,35	43	
ЛПВП	До	1,48	1,30 – 1,67	52	0,070
	После	1,29	1,04 – 1,59	43	
ЛПНП	До	3,14	2,33 – 3,97	52	0,168
	После	3,54	2,87 – 4,02	43	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Таким образом, те или иные отклонения биохимических показателей на фоне проведенной терапии были выявлены у пациентов всех групп, однако наиболее значимыми они оказались у пациентов, получавших лечение метотрексатом, и касались преимущественно таких параметров, как АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, что является отражением гепатотоксического эффекта данного вида терапии.

3.4.5. Анализ параметров копрологического исследования у пациентов разных групп после терапии

При анализе параметров копрограммы было исследовано 30 показателей, включающих анализ макроскопических, химических и микроскопических свойств кала. Выявлены статистически значимые различия в зависимости от группы после

проведенной терапии только для значения крахмала внеклеточного. Для остальных параметров достоверные различия не установлены (Таблица 23).

Таблица 23 – Сравнение параметров копрограммы после терапии в зависимости от группы

Показатель	Категории	Группа			Р
		1	2	3	
Мышечные волокна с поперечной исчерченностью	Не обнаружено	16 (32,7)	5 (11,9)	4 (11,4)	0,121
	Единичные в препарате	6 (12,2)	5 (11,9)	1 (2,9)	
	В незначительном количестве	9 (18,4)	14 (33,3)	11 (31,4)	
	В небольшом количестве	12 (24,5)	11 (26,2)	13 (37,1)	
	В умеренном количестве	6 (12,2)	7 (16,7)	5 (14,3)	
	В большом количестве	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	
Мышечные волокна без поперечной исчерченности	Не обнаружено	2 (4,1)	0 (0,0)	2 (5,7)	0,763
	Единичные в препарате	2 (4,1)	2 (4,8)	0 (0,0)	
	В незначительном количестве	12 (24,5)	8 (19,0)	9 (25,7)	
	В небольшом количестве	19 (38,8)	20 (47,6)	16 (45,7)	
	В умеренном количестве	14 (28,6)	12 (28,6)	8 (22,9)	
Жирные кислоты	Не обнаружено	28 (57,1)	28 (66,7)	24 (68,6)	0,524
	Единичные в препарате	8 (16,3)	3 (7,1)	6 (17,1)	
	В незначительном количестве	10 (20,4)	9 (21,4)	2 (5,7)	
	В небольшом количестве	2 (4,1)	2 (4,8)	2 (5,7)	
	В умеренном количестве	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	

Продолжение Таблицы 23

Соли жирных кислот	Не обнаружено	19 (38,8)	22 (52,4)	11 (31,4)	0,307
	Единичные в препарате	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	
	В незначительном количестве	14 (28,6)	5 (11,9)	12 (34,3)	
	В небольшом количестве	8 (16,3)	6 (14,3)	6 (17,1)	
	В умеренном количестве	7 (14,3)	9 (21,4)	4 (11,4)	
	В большом количестве	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	
Клетчатка непереваренная	Не обнаружено	2 (4,1)	1 (2,4)	0 (0,0)	0,603
	Единичные в препарате	4 (8,2)	1 (2,4)	1 (2,9)	
	В незначительном количестве	17 (34,7)	17 (40,5)	17 (48,6)	
	В небольшом количестве	20 (40,8)	21 (50,0)	14 (40,0)	
	В умеренном количестве	6 (12,2)	2 (4,8)	3 (8,6)	
Клетчатка переваренная	Не обнаружено	26 (53,1)	22 (52,4)	16 (45,7)	0,861
	Единичные в препарате	2 (4,1)	4 (9,5)	5 (14,3)	
	В незначительном количестве	4 (8,2)	3 (7,1)	4 (11,4)	
	В небольшом количестве	9 (18,4)	9 (21,4)	6 (17,1)	
	В умеренном количестве	6 (12,2)	3 (7,1)	4 (11,4)	
	В большом количестве	2 (4,1)	1 (2,4)	0 (0,0)	
Крахмал внутриклеточный	Не обнаружено	35 (71,4)	35 (83,3)	33 (94,3)	0,056
	Единичные в препарате	1 (2,0)	1 (2,4)	1 (2,9)	
	В незначительном количестве	7 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	В небольшом количестве	5 (10,2)	5 (11,9)	1 (2,9)	
	В умеренном количестве	1 (2,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	

Продолжение Таблицы 23

Крахмал внеклеточный	Не обнаружено	32 (65,3)	35 (81,4)	32 (91,2)	0,013*
	Единичные в препарате	6 (12,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	В незначительном количестве	2 (4,1)	1 (2,3)	1 (2,9)	
	В небольшом количестве	8 (16,3)	2 (4,7)	2 (5,9)	
	В умеренном количестве	1 (2,0)	3 (7,0)	0 (0,0)	
	В большом количестве	0 (0,0)	2 (4,7)	0 (0,0)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Согласно представленной таблице при сравнении крахмала внеклеточного в зависимости от группы было выявлено статистически значимое увеличение количества крахмала внеклеточного у пациентов первой группы по сравнению со второй и третьей ($p = 0,013$).

При изучении количества клеточных элементов крови в копрограмме пациентов разных групп после проведения терапии статистически значимых различий не выявлено (Таблица 24).

Таблица 24 – Сравнение параметров лейкоцитов, эритроцитов в копрограмме у пациентов после терапии

Показатель	Группа	Me	$Q_1 - Q_3$	n	P
Лейкоциты	1	2,00	1,00 – 3,00	49	0,592
	2	2,00	1,00 – 3,00	42	
	3	2,00	1,00 – 3,00	35	
Эритроциты	1	0,00	0,00 – 1,00	49	0,638
	2	0,00	0,00 – 0,75	42	
	3	0,00	0,00 – 1,00	35	

Таким образом, количество лейкоцитов и эритроцитов в кале было в пределах нормы во всех исследуемых группах.

3.5. Резюме

По результатам проведенной клинической оценки течения ПсО у пациентов в течение периода наблюдения, а также результатов лабораторных исследований можно сделать следующие выводы.

Во всех трех группах до начала специфической терапии при проведении физикального исследования (PASI, BSA, наличие ПсА), а также на основании данных лабораторных исследований не было выявлено статистически значимых различий, что подтверждает корректное распределение выборки.

К концу периода наблюдения были выявлены статистически значимые различия. Снижение индексов PASI, BSA, а также частоты ПсА были наиболее значительны в третьей группе пациентов, получавших терапию ингибиторами IL-17, по сравнению с пациентами первой группы при лечении топическими глюкокортикостероидами и с пациентами второй группы при лечении метотрексатом.

При оценке побочных явлений и инфекционных осложнений были получены следующие результаты. НЯ в виде симптомов поражения гепатобилиарной системы наиболее часто обнаруживались у пациентов второй группы после терапии метотрексатом. В первой группе побочные явления были выявлены у небольшого числа пациентов при несоблюдении рекомендаций по применению препарата. У пациентов третьей группы побочные эффекты также были выявлены у небольшой части больных. Инфекционные осложнения наиболее часто обнаруживались у пациентов третьей группы и были представлены легкими формами заболеваний [70].

Изменения лабораторных показателей после проведенной терапии были выявлены во всех группах, однако значения большинства показателей находились в пределах биологической вариации. Исключение составляет изменение значений печеночных ферментов в биохимическом анализе крови у пациентов второй группы, а также значения внеклеточного крахмала в кале, которые возросли в первой группе пациентов.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

4.1. Генетические особенности пациентов с псориазом после специфической терапии

Для выявления роли полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе псориаза, а также их взаимосвязи с различными вариантами ответов на проводимую терапию проведено исследование распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов TNF, IL1B, IL2, IL4, IL6, IL10, IL12B, IL15RA, IL17A, IL17F, IL23R у участников исследования. Частота встречаемости аллелей и генотипов ОНВ в различных группах пациентов представлена в Таблице 25.

Распределение частот генотипов трех вариантов rs16944, rs2243250 и rs1800872 не соответствовало равновесию Харди–Вайнберга, для остальных вариантов распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. Следует отметить, что в первой группе аллель А в варианте rs2275913 чаще встречался у пациентов с неэффективной терапией ($p < 0,05$). Аналогичное распределение частоты аллеля А варианта rs2275913 можно выделить и в третьей группе пациентов (ОШ = 0,37; 95 % ДИ 0,13-1,02; $p < 0,05$). При оценке ассоциаций ОНВ с эффективностью терапии во второй группе пациентов были выявлены наиболее значимые с этой точки зрения ОНВ: rs2243250 (IL4), rs3212227 (IL12B), rs2275913 (IL17A) и rs11209026 (IL23R). Так, носительство аллеля С варианта rs2243250 ассоциировано с неэффективной терапией (ОШ = 0,18, 95 % ДИ 0,04-0,84, $p = 0,02$). Напротив, носительство аллеля А варианта rs2275913 гена IL17A (ОШ = 2,46, 95 % ДИ 1,06-5,7, $p = 0,03$), аллеля С варианта rs3212227 гена IL12B (ОШ = 3,89, 95 % ДИ 1,43-10,61, $p = 0,01$) ассоциировано с эффективной терапией метотрексатом. В Таблице 26 представлена ассоциация ОНВ с эффективностью терапии пациентов с псориазом в разных группах.

Таблица 25 – Частота встречаемости аллелей и генотипов ОНВ генов

Ген	Вариант	Гомозигота по аллели 1, n / %	Гетерозигота, n / %	Гомозигота по аллели 2, n / %	Аллель 1	Аллель 2
Общая группа						
TNF	rs1800629	123/79,4	30/19,4	2/1,3	0,89	0,11
IL1B	rs16944	30/19,4	59/38,1	66/42,6	0,384*	0,616*
IL2	rs2069762	85/54,8	53/34,2	17/11	0,719	0,281
IL4	rs2243250	117/75,5	28/18,1	10/6,5	0,845*	0,155*
IL6	rs1800795	29/18,7	77/49,7	49/31,6	0,435	0,565
IL10	rs1800896	32/20,6	70/45,2	53/34,2	0,432	0,568
IL10	rs1800872	87/56,1	50/32,3	18/11,6	0,723*	0,277*
IL12B	rs3212227	37/23,9	78/50,3	40/25,8	0,49	0,51
IL15RA	rs2296135	29/32,5	84/54,2	42/27,1	0,458	0,542
IL17A	rs2275913	52/33,5	79/51	24/15,5	0,59	0,41
IL17F	rs612242	153/98,7	2/1,3	0/0	0,994	0,006
IL23R	rs11209026	146/94,2	9/5,8	0/0	0,971	0,029
Группа 1						
TNF	rs1800629	36/69,2	16/30,8	0/0	0,846	0,154
IL1B	rs16944	12/23,1	16/30,8	24/46,2	0,385	0,615
IL2	rs2069762	31/59,6	17/32,7	4/7,7	0,76	0,24
IL4	rs2243250	45/86,5	5/9,6	2/3,8	0,913	0,087
IL6	rs1800795	9/17,3	24/46,2	19/36,5	0,404	0,596
IL10	rs1800896	9/17,3	25/48,1	18/34,6	0,413	0,587
IL10	rs1800872	24/46,2	22/42,3	6/11,5	0,673	0,327
IL12B	rs3212227	14/26,9	27/51,9	11/21,2	0,529	0,471

Продолжение Таблицы 25

IL15RA	rs2296135	11/21,2	25/48,1	16/30,8	0,452	0,548
IL17A	rs2275913	17/32,7	28/53,8	7/13,5	0,596	0,404
IL17F	rs612242	52/100	0/0	0/0	1	0
IL23R	rs11209026	51/98,1	1/1,9	0/0	0,99	0,01
Группа 2						
TNF	rs1800629	43/86	7/14	0/0	0,93	0,07
IL1B	rs16944	9/18	23/46	18/36	0,41	0,59
IL2	rs2069762	24/48	19/38	7/14	0,67	0,33
IL4	rs2243250	40/80	7/14	3/6	0,87	0,13
IL6	rs1800795	7/14	27/54	16/32	0,41	0,59
IL10	rs1800896	11/22	23/46	16/32	0,45	0,55
IL10	rs1800872	29/58	16/32	5/10	0,74	0,26
IL12B	rs3212227	11/22	29/58	10/20	0,51	0,49
IL15RA	rs2296135	10/20	27/54	13/26	0,47	0,53
IL17A	rs2275913	18/36	24/48	8/16	0,6	0,4
IL17F	rs612242	49/98	1/2	0/0	0,99	0,01
IL23R	rs11209026	46/92	4/8	0/0	0,96	0,04
Группа 3						
TNF	rs1800629	44/83	7/13,2	2/3,8	0,896	0,104
IL1B	rs16944	9/17	20/37,7	24/45,3	0,358	0,642
IL2	rs2069762	30/56,6	17/32,1	6/11,3	0,726	0,274
IL4	rs2243250	32/60,4	16/30,2	5/9,4	0,755	0,245
IL6	rs1800795	13/24,5	26/49,1	14/26,4	0,491	0,509
IL10	rs1800896	12/22,6	22/41,5	19/35,8	0,434	0,566
IL10	rs1800872	34/64,2	12/22,6	7/13,2	0,755	0,245

Продолжение Таблицы 25

IL12B	rs3212227	12/22,6	22/41,5	19/35,8	0,434	0,566
IL15RA	rs2296135	8/15,1	32/60,4	13/24,5	0,453	0,547
IL17A	rs2275913	17/32,1	27/50,9	9/17	0,575	0,425
IL17F	rs612242	52/98,1	1/1,9	0/0	0,991	0,009
IL23R	rs11209026	49/92,5	4/7,5	0/0	0,962	0,038
Примечание: * - не соответствие равновесию Харди–Вайнберга						

Таблица 26 – Ассоциации ОНВ с эффективностью терапии пациентов с псориазом в разных группах

Группа	Модель	rs180062, ОШ (95 % ДИ)	rs16944, ОШ (95 % ДИ)	rs206976, ОШ (95 % ДИ)	rs224325, ОШ (95 % ДИ)	rs180079, ОШ (95 % ДИ)	rs180089, ОШ (95 % ДИ)	rs180087, ОШ (95 % ДИ)	rs321222, ОШ (95 % ДИ)	rs229613, ОШ (95 % ДИ)	rs227591, ОШ (95 % ДИ)	rs612242, ОШ (95 % ДИ)	rs112090, ОШ (95 % ДИ)
Группа 1	Кодоминантная												
	1/1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1/2	-	0,157 (0,15- 16,94)	4,83 (0,33- 70,4)	-	-	0,21 (0,02- 2,65)	-	-	-	-	-	-
	2/2	2,43 (031- 18,99)	-	0,91 (0,08- 10,79)	-	-	0,15 (0,01- 1,86)	1,1 (0,14- 8,56)	1,56 (0,15- 16,53)	-	-*	-	-
	Доминантная												
	1/1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1/2-2/2	2,43 (031- 18,99)	0,89 (0,08- 9,46)	1,53 (0,20- 11,78)	-	-	0,17 (0,02- 1,42)	0,85 (0,11- 6,51)	1,11 (0,11- 11,7)	-	-*	-	-

Продолжение Таблицы 26

Группа 1	Рецессивная												
	1/1-1/2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2/2	0,41 (0,05-3,22)	-	1,5 (0,14-15,59)	-	0,85 (0,11-6,51)	3 (0,029-30,92)	0,71 (0,09-5,51)	0,36(0,04-3,73)	3 (0,029-30,92)	-*	-	-
Группа 2	Кодоминантная												
	1/1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1/2	-	0,58 (0,12-2,96)	0,56 (0,09-3,49)	-	2,73 (0,26-29,07)	2,7 (0,44-16,94)	0,41 (0,05-4,15)	1 (0,12-8,74)	0,16 (0,03-1,04)	0,94 (0,14-6,23)	-	-
	2/2	1,87 (0,41-8,54)	0,81 (0,17-3,82)	0,76 (0,23-2,57)	0,22 (0,03-1,94)	5,2 (0,56-49,02)	3,81 (0,68-21,48)	1,15 (0,34-3,9)	4,83 (0,89-26,3)	0,58 (0,14-2,36)	2,8 (0,77-10,25)	-	5,82 (0,56-60,48)
	Доминантная												
	1/1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1/2-2/2	1,87 (0,41-8,54)	0,7 (0,17-2,99)	0,7 (0,23-2,19)	0,15 (0,02-1,23)*	4,16 (0,46-37,52)	3,33 (0,64-17,42)	0,94 (0,3-2,95)	3,33 (0,64-17,42)	0,41 (0,11-1,57)	2,18 (0,64-7,51)	-	5,82 (0,56-60,48)
	Рецессивная												
	1/1-1/2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2/2	0,54 (0,12-2,45)	0,87 (0,28-2,71)	1,18 (0,37-3,78)	4,16 (0,46-37,52)	0,41 (0,13-1,34)	0,5 (0,16-1,58)	0,78 (0,24-2,58)	0,21 (0,06-0,77)	0,73 (0,24-2,29)	0,35 (0,11-1,14)	-	0,18 (0,02-1,79)

Продолжение Таблицы 26

Группа 3	Кодоминантная												
	1/1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1/2	0,29 (0,02- 5,14)	0,45 (0,04- 4,5)	1,52 (0,15- 15,3)	0,52 (0,07- 3,71)	2,67 (0,4- 17,91)	0,13 (0,01- 1,25)	1,85 (0,19- 17,7)	1,67 (0,28- 10,09)	2,5 (0,35- 18,04)	0,5 (0,06- 4,33)	-	-
	2/2	0,59 (0,09- 3,7)	0,23 (0,02- 2,25)	0,67 (0,17- 2,59)	1,51 (0,34- 6,69)	1,14 (0,26- 4,95)	0,29 (0,03- 2,84)	0,38 (0,08- 1,79)	0,71 (0,15- 3,49)	2,68 (0,48- 14,89)	0,29 (0,05- 1,54)	-	-
Группа 3	Доминантная												
	1/1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1/2-2/2	0,49 (0,1- 2,42)	0,32 (0,04- 2,87)	0,81 (0,23- 2,87)	1,11 (0,31- 4,03)	1,48 (0,37- 5,97)	0,2 (0,02- 1,71)	0,68 (0,18- 2,54)	1 (0,23- 4,44)	2,63 (0,5- 13,72)	0,32 (0,06- 1,68)	-	-
	Рецессивная												
	1/1-1/2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2/2	1,59 (0,26- 9,89)	2,33 (0,65- 8,37)	1,59 (0,43- 5,94)	0,6 (0,14- 2,56)	1,36 (0,39- 4,79)	0,82 (0,23- 2,99)	2,84 (0,63- 12,86)	1,87 (0,53- 6,63)	0,65 (0,18- 2,33)	2,63 (0,69- 9,98)	-	-
Общая группа	Кодоминантная												
	1/1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1/2	0,77 (0,29- 2,05)	0,78 (0,27- 2,24)	0,73 (0,32- 1,67)		1,28 (0,46- 3,58)	0,84 (0,31- 2,25)	0,76 (0,33- 1,77)	1,67 (0,62- 4,47)	1,3 (0,46- 3,70)	0,56 (0,24- 1,33)		
	2/2	0,41 (0,02- 7,12)	0,78 (0,28- 2,18)	1,51 (0,44- 5,19)		1,24 (0,41- 3,79)	0,63 (0,22- 1,78)	0,86 (0,26- 2,83)	1,06 (0,36- 3,16)	1,03 (0,32- 3,27)	0,8 (0,24- 2,65)		

Продолжение Таблицы 26

Общая группа	Доминантная												
	1/1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1/2-2/2	0,73 (0,28-1,88)	0,78 (0,30-2,02)	0,87 (0,41-1,86)		1,27 (0,48-3,36)	0,74 (0,30-1,85)	0,79 (0,37-1,69)	1,41 (0,57-3,49)	1,2 (0,44-3,24)	0,61 (0,27-1,38)		
	Рецессивная												
	1/1-1/2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2/2	0,43 (0,03-7,43)	0,92 (0,43-1,97)	1,69 (0,51-5,60)		1,03 (0,46-2,34)	0,7 (0,31-1,58)	0,95 (0,30-3,02)	0,76 (0,32-1,82)	0,84 (0,36-2,01)	1,13 (0,39-3,32)		
	Сверхдоминантная												
	1/1-2/2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1/2	0,78 (0,30-2,07)	0,92 (0,42-2,02)	0,68 (0,30-1,53)		1,12 (0,53-2,37)	1,12 (0,52-2,38)	0,78 (0,34-1,77)	1,61 (0,73-3,57)	1,28 (0,59-2,80)	0,6 (0,28-1,31)		
	Лог-аддитивная												
0,1,2	0,73 (0,32-1,68)	0,9 (0,55-1,49)	1,04 (0,60-1,80)		1,09 (0,63-1,89)	0,79 (0,47-1,32)	0,88 (0,51-1,51)	1,02 (0,60-1,73)	0,99 (0,56-1,74)	0,81 (0,45-1,44)			
Примечание: * - различия показателей статистически значимы – $p < 0,05$; ** - различия показателей статистически значимы – $P < 0,01$													

Также было проведено сравнение ассоциации генотипов со следующими показателями: индекс BSA до и после лечения, индекс PASI до и после лечения во всех группах.

В Таблице 27 представлено изменение индекса BSA на фоне проведенной терапии у пациентов разных групп. Наличие одной или двух минорных аллелей в варианте rs2069762 было ассоциировано с более высоким индексом BSA после лечения в первой группе пациентов (лог-аддитивная модель, $p = 0,023$). Напротив, носительство генотипов GG или AA в варианте rs2275913 было ассоциировано с низким индексом BSA в третьей группе пациентов после лечения (сверхдоминантная модель, $p = 0,027$).

Таблица 27 – Изменение индекса BSA у пациентов обследованных групп на фоне проведенной терапии, %

Вариант (Ген)	Генотип	Группа			P
		1	2	3	
rs1800629 (TNF)	G/G	7,65 ± 3,14	36,7 ± 3,82	71,64 ± 4,38	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	G/A	13,57 ± 4,73	46,16 ± 9,03	57,66 ± 11,61	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,009 pГруппа 3 – Группа 1 = 0,011 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,453
	A/A	-	-	45,34 ± 37,01	-
rs2069762 (IL2)	T/T	10,38 ± 3	40,23 ± 5,73	70,95 ± 5,32	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
rs2069762 (IL2)	T/G	4,36 ± 5,08	37,62 ± 4,85	61,82 ± 7,99	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,016
	G/G	24,13 ± 11,04	32,78 ± 9,97	78,52 ± 11,29	0,008 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,578 pГруппа 3 – Группа 1 = 0,01 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,012

Продолжение Таблицы 27

rs2243250 (IL4)	C/C	11,45 ± 2,79	40,52 ± 4,15	67,97 ± 5,78	< 0,001 PГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 PГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 PГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	C/T	-6,11 ± 8,21	28,12 ± 6,65	73,08 ± 6,45	< 0,001 PГруппа 2 – Группа 1 = 0,011 PГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 PГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	T/T	4 ± 4	29,78 ± 6,22	62,48 ± 13,43	0,047 PГруппа 2 – Группа 1 = 0,041 PГруппа 3 – Группа 1 = 0,011 PГруппа 3 – Группа 2 = 0,075
rs1800896 (IL10)	A/A	16,88 ± 7,21	32,99 ± 7,53	78,29 ± 6,82	< 0,001 PГруппа 2 – Группа 1 = 0,14 PГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 PГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	A/G	9,2 ± 3,32	39,9 ± 5,18	70,59 ± 7,27	< 0,001 PГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 PГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 PГруппа 3 – Группа 2 = 0,002
	G/G	6,15 ± 4,83	39,19 ± 6,49	61,42 ± 6,56	< 0,001 PГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 PГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 PГруппа 3 – Группа 2 = 0,022
rs2275913 (IL17A)	G/G	11,74 ± 5,96	34,41 ± 6,26	74,21 ± 6	< 0,001 PГруппа 2 – Группа 1 = 0,013 PГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 PГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	G/A	8,22 ± 3,14	42,04 ± 5,07	63,48 ± 5,9	< 0,001 PГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 PГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 PГруппа 3 – Группа 2 = 0,009
	A/A	8,97 ± 4,71	35,6 ± 7,63	76,36 ± 11,98	< 0,001 PГруппа 2 – Группа 1 = 0,013 PГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 PГруппа 3 – Группа 2 = 0,013
rs2296135 (IL15RA)	C/C	-0,67 ± 2,36	46,8 ± 7,67	55,4 ± 14,15	< 0,001 PГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 PГруппа 3 – Группа 1 = 0,008 PГруппа 3 – Группа 2 = 0,606

Продолжение Таблицы 27

rs2296135 (IL15RA)	C/T	7,96 ± 3,36	41,23 ± 4,81	71,32 ± 4,88	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	T/T	18,81 ± 5,85	24,57 ± 5,84	70,66 ± 8,66	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,493 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
rs1800872 (IL10)	C/C	11,8 ± 3,59	38,97 ± 4,76	67,74 ± 5,39	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	C/A	8,13 ± 4,1	40,61 ± 6,13	66,5 ± 9,56	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,036
	A/A	5,06 ± 10,03	25,4 ± 9,88	79,14 ± 6,35	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,183 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,003
rs16944 (IL1B)	C/C	3,62 ± 5,93	40,97 ± 7,72	73,66 ± 7,86	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,002 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,01
	C/T	9,1 ± 4,29	37,75 ± 5,32	62,28 ± 7,33	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,011
	T/T	12,65 ± 3,92	37,39 ± 6,13	73,05 ± 6,11	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,002 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
rs3212227 (IL12B)	A/A	13,58 ± 4,28	30,35 ± 7,1	70,88 ± 7,73	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,06 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	A/C	10,85 ± 4,31	44,57 ± 4,71	61,02 ± 7,06	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,061
	C/C	0,86 ± 2,53	29,2 ± 6,91	77,54 ± 6,13	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,003 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001

Продолжение Таблицы 27

					$p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} < 0,001$
rs612242 (IL17F)	C/C	$9,47 \pm 2,62$	$38,55 \pm 3,57$	$68,75 \pm 4,2$	$< 0,001$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} < 0,001$
	C/T	-	20 ± 0	$82,35 \pm 0$	-
	T/T	-	-	-	-
rs11209026 (IL23R)	G/G	$9,66 \pm 2,66$	$36,63 \pm 3,55$	$67,63 \pm 4,4$	$< 0,001$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} < 0,001$
	G/A	-	$56,51 \pm 15,2$	$85,61 \pm 4,52$	0,036 $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} = 0,15$
	A/A	-	-	-	-
rs1800795 (IL6)	G/G	$6,93 \pm 4,44$	$28,71 \pm 7,88$	$67,56 \pm 8,3$	$< 0,001$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} = 0,038$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} = 0,004$
	G/C	$5,61 \pm 3,38$	$41,83 \pm 4,72$	$64,72 \pm 6,12$	$< 0,001$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} = 0,005$
	C/C	$15,55 \pm 5,23$	$35,95 \pm 6,78$	$78,01 \pm 7,53$	$< 0,001$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} = 0,024$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} < 0,001$
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

Таблица 28 представляет данные об изменении в процессе наблюдения у пациентов всех групп индекса PASI. Носительство аллеля А в варианте rs2275913 (ген IL17A) в общей группе пациентов было ассоциировано с высоким индексом PASI до начала терапии (доминантная модель, $p = 0,048$). После терапии наиболее высокий индекс PASI имели пациенты с носительством генотипа GA, который был достоверно выше, чем у носителей генотипов AA и GG в варианте rs2275913 во всех группах.

Также генотипы GG или AA в варианте rs1800629 (ген TNF) ассоциированы с более низким индексом PASI после терапии (сверхдоминантная модель,

$p = 0,048$) в общей и во второй группах пациентов. При этом до терапии в варианте rs1800629 достоверных отличий не выявлено.

Носительство аллеля G в варианте rs2069762 (ген IL2) ассоциировано с высоким индексом после терапии в первой группе пациентов (лог-аддитивная модель, $p = 0,044$).

Носительство генотипов AA и CC в варианте rs3212227 (ген IL12B) ассоциировано с более высоким индексом PASI после терапии в третьей группе пациентов (сверхдоминантная модель, $p = 0,034$).

Таблица 28 – Изменение индекса PASI у пациентов всех групп в процессе наблюдения, %

Вариант (Ген)	Генотип	Группа 1, $M \pm SE, \%$	Группа 2, $M \pm SE, \%$	Группа 3, $M \pm SE, \%$	P
rs1800629 (TNF)	G/G	$8,82 \pm 2,95$	$34,99 \pm 3,76$	$69,6 \pm 4,15$	$< 0,001$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} < 0,001$
	G/A	$13,82 \pm 5,08$	$44,01 \pm 8,88$	$56,36 \pm 12,92$	$0,002$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} = 0,013$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} = 0,02$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} = 0,451$
	A/A	-	-	$43,98 \pm 29,7$	-
rs2069762 (IL2)	T/T	$10,86 \pm 3,2$	$37,61 \pm 5,4$	$68,86 \pm 5,17$	$< 0,001$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} < 0,001$
	T/G	$6,45 \pm 4,42$	$37,08 \pm 5,33$	$61,49 \pm 7,38$	$< 0,001$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} = 0,013$
	G/G	$23,08 \pm 11,97$	$30,38 \pm 8,88$	$73,16 \pm 11,98$	$0,013$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} = 0,641$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} = 0,02$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} = 0,018$

Продолжение Таблицы 28

rs2243250 (IL4)	C/C	11,86 ± 2,85	39,67 ± 3,95	65,87 ± 5,48	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	C/T	-1,17 ± 4,89	24,12 ± 7,69	72,27 ± 6,11	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,021 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	T/T	5,36 ± 5,36	20,54 ± 6,47	58,03 ± 13,63	0,059 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,171 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,017 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,052
rs2296135 (IL15RA)	C/C	-0,004 ± 2,23	46,48 ± 7,48	49,92 ± 12,24	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 = 0,007 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,816
	C/T	8,82 ± 3,22	38,46 ± 4,73	69,14 ± 4,77	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	T/T	19,89 ± 5,77	23,61 ± 5,82	71,28 ± 8,09	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,653 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
rs1800872 (IL10)	C/C	11,93 ± 3,61	36,88 ± 4,53	67,38 ± 5,05	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	C/A	8,53 ± 4,31	38,95 ± 6,26	59,47 ± 9,21	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 = 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,082
	A/A	10,8 ± 7,2	25,01 ± 11,09	77,61 ± 7,04	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,318 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,005

Продолжение Таблицы 28

rs16944 (IL1B)	C/C	5,73 ± 5,15	39,7 ± 8,25	72,74 ± 7,86	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,004 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,011
	C/T	11,35 ± 4,58	35,58 ± 5,32	60,06 ± 6,77	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,002 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,008
	T/T	12,02 ± 3,94	35,85 ± 5,71	70,98 ± 5,96	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,002 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
rs3212227 (IL12B)	A/A	14,44 ± 5	28,05 ± 6,42	66,27 ± 7,79	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,11 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,002
	A/C	11,96 ± 3,99	42,77 ± 4,71	60,29 ± 6,73	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,04
	C/C	1,24 ± 2,23	27,99 ± 6,9	75,94 ± 5,74	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 = 0,004 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
rs612242 (IL17F)	C/C	10,36 ± 2,57	36,78 ± 3,51	66,96 ± 4,03	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	C/T	-	17,65 ± 0	73,68 ± 0	-
	T/T	-	-	-	-
rs11209026 (IL23R)	G/G	10,56 ± 2,61	34,88 ± 3,58	65,96 ± 4,22	< 0,001 pГруппа 2 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 1 < 0,001 pГруппа 3 – Группа 2 < 0,001
	G/A	-	54,38 ± 10,85	80,59 ± 6,75	0,019 pГруппа 3 – Группа 2 = 0,096
	A/A	-	-	-	-

Продолжение Таблицы 28

rs1800795 (IL6)	G/G	6,31 ± 4,71	27,36 ± 7,82	65,29 ± 8,12	< 0,001 p _{Группа 2 – Группа 1} = 0,044 p _{Группа 3 – Группа 1} < 0,001 p _{Группа 3 – Группа 2} = 0,004
	G/C	6,42 ± 3,54	39,87 ± 4,57	64,15 ± 5,86	< 0,001 p _{Группа 2 – Группа 1} < 0,001 p _{Группа 3 – Группа 1} < 0,001 p _{Группа 3 – Группа 2} = 0,003
	C/C	17,26 ± 4,69	34,31 ± 6,83	73,99 ± 7,29	< 0,001 p _{Группа 2 – Группа 1} = 0,05 p _{Группа 3 – Группа 1} < 0,001 p _{Группа 3 – Группа 2} < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

4.2. Иммунологический профиль пациентов с псориазом до и после специфической терапии

При анализе параметров цитокинового профиля обследованных пациентов с псориазом до начала специфической терапии в зависимости от группы не было выявлено статистически значимых различий (Таблица 29).

Таблица 29 – Сравнение параметров цитокинового профиля обследованных пациентов с псориазом до начала терапии в зависимости от группы

Цитокин	Группа	Me	Q ₁ – Q ₃	n	P
IL-4	Группа 1	5,65	3,05 – 8,30	52	0,261
	Группа 2	4,66	2,54 – 8,47	51	
	Группа 3	4,30	2,59 – 6,81	52	
IL-12	Группа 1	9,82	8,77 – 11,22	52	0,116
	Группа 2	9,13	8,59 – 10,00	51	
	Группа 3	9,34	8,33 – 10,40	52	
IL-17	Группа 1	29,23	27,15 – 29,55	52	0,148
	Группа 2	29,27	26,92 – 29,55	51	
	Группа 3	27,62	25,53 – 29,49	52	
IL-23a	Группа 1	11,13	10,90 – 11,55	52	0,182
	Группа 2	11,30	11,07 – 11,91	51	
	Группа 3	11,12	10,95 – 11,41	52	

Продолжение Таблицы 29

IL-26	Группа 1	15,36	13,92 – 18,55	52	0,197
	Группа 2	14,60	12,73 – 17,02	51	
	Группа 3	15,09	11,28 – 19,45	52	
α TNF	Группа 1	2,92	2,41 – 3,70	52	0,419
	Группа 2	2,94	2,35 – 3,52	51	
	Группа 3	2,61	2,28 – 3,35	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Таким образом, последующие изменения данных показателей обусловлены особенностями выбранного специфического вида терапии для каждой группы больных.

При проведении статистического анализа динамики параметров интерлейкинов до и после проведенной терапии были выявлены статистически значимые различия в общей группе пациентов для IL-12, IL-17, IL-23a, IL-26, α TNF (Таблица 30).

Таблица 30 – Сравнение динамики показателей изучаемых цитокинов до и после проведенной терапии в общей группе пациентов

Цитокин	Терапия	Me	Q ₁ – Q ₃	n	P
IL-4	До	4,72	2,60 – 7,92	155	0,686
	После	4,56	2,65 – 6,82	155	
IL-12	До	9,45	8,59 – 10,68	155	< 0,001*
	После	8,96	7,90 – 9,91	155	
IL-17	До	29,06	26,35 – 29,54	155	< 0,001*
	После	24,42	21,10 – 26,58	155	
IL-23a	До	11,20	10,96 – 11,55	155	< 0,001*
	После	9,60	8,27 – 11,24	155	
IL-26	До	15,09	12,34 – 17,90	155	0,012*
	После	14,22	11,05 – 16,58	155	
αTNF	До	2,83	2,30 – 3,45	155	< 0,001*
	После	2,45	2,01 – 3,01	155	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

При этом стоит отметить, что полученные различия обусловлены преимущественным изменением значений данных параметров у пациентов во второй и третьей группах пациентов, получавших системную терапию.

При статистической обработке результатов изучения динамики исследуемых цитокинов у пациентов первой группы до и после терапии были выявлены статистически значимые различия для IL-23a (Таблица 31).

Таблица 31 – Динамика уровней исследуемых цитокинов до и после терапии у пациентов 1 группы

Цитокин	Терапия	Me	Q ₁ – Q ₃	n	P
IL-4	До	5,65	3,05 – 8,30	52	0,351
	После	4,65	2,65 – 6,69	52	
IL-12	До	9,82	8,77 – 11,22	52	0,675
	После	9,90	9,13 – 10,89	52	
IL-17	До	29,23	27,15 – 29,55	52	0,193
	После	27,54	25,57 – 29,55	52	
IL-23a	До	11,13	10,90 – 11,55	52	0,007*
	После	11,43	11,09 – 12,05	52	
IL-26	До	15,36	13,92 – 18,55	52	0,726
	После	15,44	13,41 – 18,59	52	
α TNF	До	2,92	2,41 – 3,70	52	0,912
	После	2,95	2,45 – 3,76	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Однако изменения абсолютных значений данного параметра оказались незначительными, что может быть обусловлено биологической вариацией.

При сравнении изменений показателей цитокинового профиля у пациентов второй группы до и после проведенного лечения были выявлены достоверные различия для IL-12, IL-17, IL-23a, α TNF (Таблица 32).

Таблица 32 – Динамика уровней исследуемых цитокинов до и после терапии у пациентов 2 группы

Цитокин	Терапия	Me	Q ₁ – Q ₃	n	P
IL-4	До	4,66	2,54 – 8,47	51	0,992
	После	4,56	2,58 – 8,99	51	
IL-12	До	9,13	8,59 – 10,00	51	< 0,001*
	После	7,62	6,30 – 8,47	51	
IL-17	До	29,27	26,92 – 29,55	51	< 0,001*
	После	23,80	23,10 – 24,55	51	
IL-23a	До	11,30	11,07 – 11,91	51	< 0,001*
	После	7,62	6,59 – 9,49	51	
IL-26	До	14,60	12,73 – 17,02	51	0,581
	После	14,01	12,27 – 15,98	51	
α TNF	До	2,94	2,35 – 3,52	51	< 0,001*
	После	2,13	1,89 – 2,25	51	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Выявленные изменения показателей, вероятно, обусловлены противовоспалительным эффектом получаемого препарата (метотрексат), приводящего к статистически значимому снижению значений.

При анализе динамики значений цитокинов у пациентов третьей группы до и после проведенной терапии были выявлены статистически значимые различия для IL-17, IL-23a, IL-26 (Таблица 33).

Таблица 33 – Динамика уровней исследуемых цитокинов до и после терапии у пациентов 3 группы

Цитокин	Терапия	Me / M $\pm$ SD	Q ₁ – Q ₃ /95 % ДИ	n	P
IL-4	До	4,30	2,59 – 6,81	52	0,767
	После	4,57	2,65 – 6,59	52	
IL-12	До	9,34	8,33 – 10,40	52	0,408
	После	9,03	8,40 – 9,63	52	
IL-17	До	27,57 $\pm$ 2,65	26,84 – 28,31	52	< 0,001*
	После	19,31 $\pm$ 6,01	17,64 – 20,98	52	
IL-23a	До	11,12	10,95 – 11,41	52	< 0,001*
	После	9,25	8,62 – 9,80	52	

Продолжение Таблицы 33

IL-26	До	15,09	11,28 – 19,45	52	< 0,001*
	После	11,81	9,56 – 14,65	52	
α TNF	До	2,61	2,28 – 3,35	52	0,428
	После	2,48	2,06 – 3,56	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Данные различия также могут быть обусловлены специфическим механизмом действия препаратов применяемой группы (ингибиторами IL-17), что приводит к значительному снижению уровня IL-17, а также связанными с ним сигнальными путями IL-23а и IL-26.

При анализе различий параметров цитокинового профиля у пациентов после проведенной терапии в зависимости от группы были выявлены достоверные различия для следующих показателей: IL-12, IL-17, IL-23а, IL-26, α TNF (Таблица 34).

Таблица 34 – Сравнение параметров цитокинового профиля обследованных пациентов с псориазом после терапии в зависимости от группы

Цитокин	Группа	Me	$Q_1 - Q_3$	n	P
IL-4	1	4,65	2,65 – 6,69	52	0,926
	2	4,56	2,58 – 8,99	51	
	3	4,57	2,65 – 6,59	52	
IL-12	1	9,90	9,13 – 10,89	52	$< 0,001^*$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} = 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} < 0,001$
	2	7,62	6,30 – 8,47	51	
	3	9,03	8,40 – 9,63	52	
IL-17	1	27,54	25,57 – 29,55	52	$< 0,001^*$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} = 0,047$
	2	23,80	23,10 – 24,55	51	
	3	19,55	15,94 – 24,63	52	
IL-23а	1	11,43	11,09 – 12,05	52	$< 0,001^*$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} = 0,010$
	2	7,62	6,59 – 9,49	51	
	3	9,25	8,62 – 9,80	52	

Продолжение Таблицы 34

IL-26	1	15,44	13,41 – 18,59	52	$< 0,001^*$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} = 0,008$
	2	14,01	12,27 – 15,98	51	
	3	11,81	9,56 – 14,65	52	
α TNF	1	2,95	2,45 – 3,76	52	$< 0,001^*$ $p_{\text{Группа 2 – Группа 1}} < 0,001$ $p_{\text{Группа 3 – Группа 2}} < 0,001$
	2	2,13	1,89 – 2,25	51	
	3	2,48	2,06 – 3,56	52	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

Как видим, после лечения значение IL-12 во второй группе оказалось в 1,3 раза ниже по сравнению с первой группой, а уровень IL-17 после терапии в третьей группе оказался в 1,41 раз ниже, чем первой. Кроме того, у пациентов первой группы после проведенной терапии значение IL-23а было в 1,5 раза выше, чем у пациентов второй группы, а уровень IL-26 в 1,31 раза выше, чем у пациентов третьей группы.

При этом сравнение показателей цитокинов после проведенного лечения у пациентов второй и третьей групп выявило статистически значимые различия для IL-12, IL-23а, α TNF (более низкие значения во второй группе), а также для IL-17 и IL-26 (более низкие значения в третьей группе).

4.3. Резюме

При анализе ассоциации генотипов с показателем индекса BSA было выявлено, что в первой группе пациентов наличие одной или двух минорных аллелей в варианте rs2069762 (ген IL2) было связано с более высоким индексом BSA после терапии. В третьей группе носительство генотипов GG или AA в варианте rs2275913 (ген IL17A) связано с низким BSA после лечения.

Во всех группах пациентов наиболее высокий индекс PASI имели лица с носительством генотипа GA, который был достоверно выше, чем у носителей генотипов AA и GG в варианте rs2275913 (ген IL17A). В первой группе

носительство аллеля G в варианте rs2069762 (ген IL2) ассоциировано с высоким индексом PASI после лечения. Во второй группе генотипы GG или AA в варианте rs1800629 (ген TNF) были связаны с более низким индексом PASI после терапии. В третьей группе носительство генотипов AA и CC в варианте rs3212227 (ген IL12B) было ассоциировано с более высоким индексом PASI после проведенной терапии.

Носительство аллеля A варианта rs2275913 связано с неэффективной терапией в первой и третьей группе пациентов. Во второй группе пациентов носительство аллеля C варианта rs2243250 ассоциировано с неэффективной терапией, в то время как носительство аллеля A варианта rs2275913 (ген IL17A) и аллеля C варианта rs3212227 (ген IL12B) было ассоциировано с эффективной терапией метотрексатом [6].

При оценке динамики уровней интерлейкинов на фоне проводимой терапии показано, что в первой группе статистически значимые различия были обнаружены только для IL-23a, однако значения находились в рамках физиологической вариации. Во второй группе были выявлены достоверные различия для IL-12, IL-17, IL-23a, α TNF, что обусловлено механизмом действия метотрексата и связанными с ним сигнальными путями. В третьей группе наиболее достоверные различия выявлены для IL-17, что связано с прямым ингибиторным действием препарата, а также для IL-23a и IL-26, что обусловлено общими сигнальными путями с IL-17.

Сравнение параметров цитокинового профиля у пациентов после проведенной терапии в зависимости от группы продемонстрировало, что различия уровней IL-12, IL-17, IL-23a, IL-26 и α TNF оказались статистически более значимыми у пациентов второй и третьей групп, что объясняется отсутствием системной терапии в первой группе. При этом значения IL-12, IL-23a и α TNF оказались статистически более низкими у пациентов второй группы по сравнению с третьей, а уровни IL-17 и IL-26 более низкими у пациентов третьей группы по сравнению со второй, что соответствует механизмам действия препаратов, применяемых в соответствующих группах.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1. Биологическое разнообразие орофарингеальной микробиоты у пациентов с псориазом до лечения

Из ротоглотки пациентов с псориазом до начала лечения было выделено в общей сложности 37 уникальных родов микроорганизмов и 76 уникальных видов микроорганизмов. Из них в 1 группе выделено 25 родов и 54 вида, во 2 группе — 28 родов и 64 вида и в 3 группе — 26 родов и 52 вида различных микроорганизмов.

Среди уникальных родов микроорганизмов были выделены следующие: *Acinetobacter*, *Actinomyces*, *Aspergillus*, *Candida*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Kluyveromyces*, *Kocuria*, *Lacticaseibacillus*, *Lactobacillus*, *Lautropia*, *Ligilactobacillus*, *Limosilactobacillus*, *Meyerozyma*, *Micrococcus*, *Moraxella*, *Morganella*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Raoultella*, *Rothia*, *Schaalia*, *Serratia*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Veillonella*.

Среди представителей рода *Streptococcus* выделены следующие микроорганизмы: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus australis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus infantis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus vestibularis*.

Среди представителей рода *Neisseria* выделены следующие микроорганизмы: *Neisseria elongata*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria macacae*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria polysaccharea*, *Neisseria subflava*.

Среди представителей рода *Rothia* выделены следующие микроорганизмы: *Rothia aerea*, *Rothia dentocariosa*, *Rothia mucilaginosa*.

Среди представителей рода *Staphylococcus* выделены следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*.

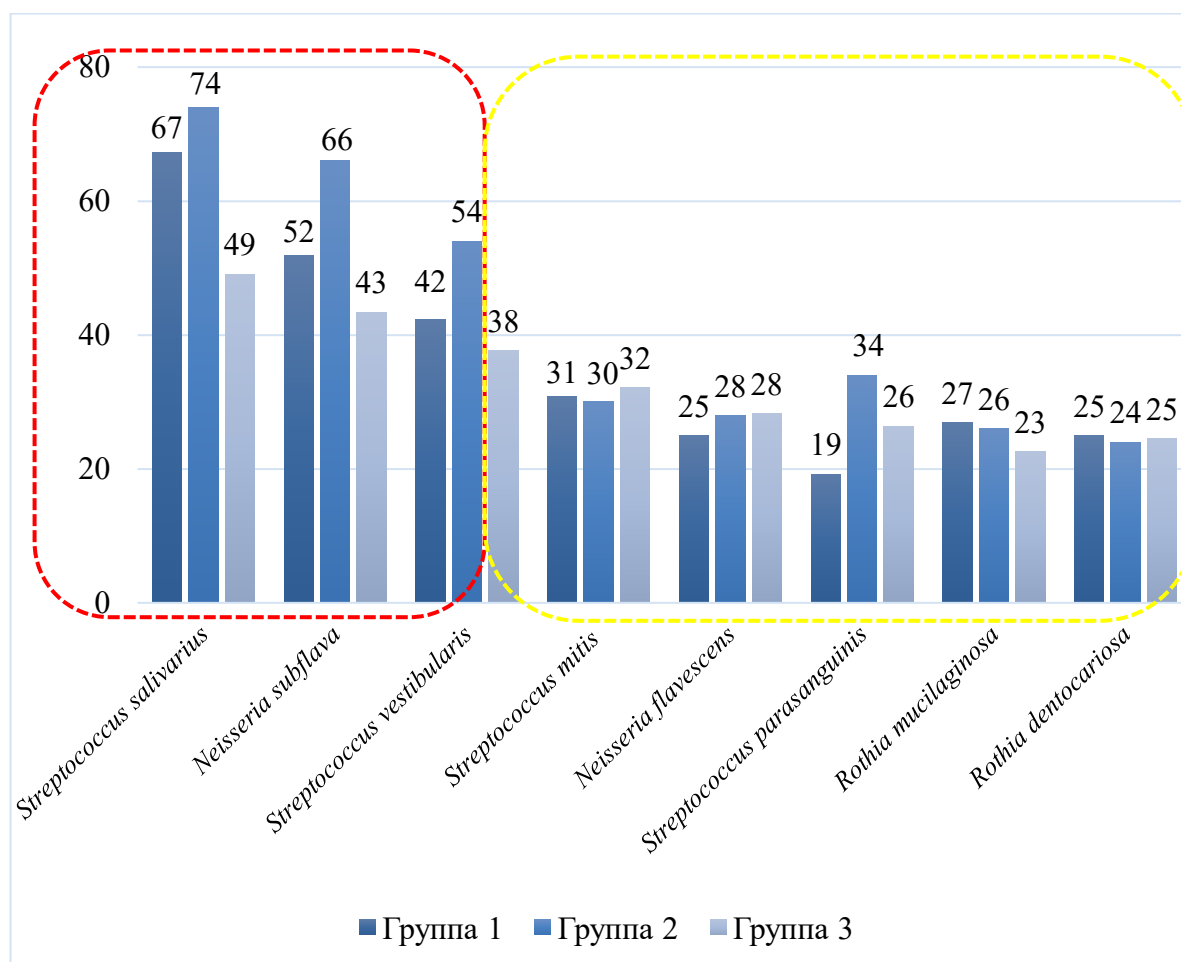
Среди представителей рода *Veillonella* выделены следующие микроорганизмы: *Veillonella parvula*, *Veillonella atypica*, *Veillonella dispar*.

Среди представителей порядка *Enterobacterales* выделены следующие микроорганизмы: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter bugandensis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Raoultella ornithinolytica*.

Среди представителей группы грамотрицательных неферментирующих бактерий (НФГОВ) выделены следующие микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter lactucae*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter ursingii*, *Moraxella osloensis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas japonica*.

Среди представителей рода *Candida* были выделены следующие микроорганизмы: *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*.

Также в отдельных случаях выделялись такие микроорганизмы, как: *Actinomyces oris*, *Aspergillus fumigatus*, *Corynebacterium amycolatum*, *Corynebacterium argentoratense*, *Corynebacterium durum*, *Corynebacterium sanguinis*, *Enterococcus faecalis*, *Gemella haemolysans*, *Granulicatella adiacens*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus paraphrohaemolyticus*, *Kluyveromyces marxianus*, *Kocuria rhizophila*, *Lacticaseibacillus paracasei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lautropia mirabilis*, *Ligilactobacillus salivarius*, *Limosilactobacillus fermentum*, *Meyerozyma guilliermondii*, *Micrococcus luteus*, *Schaalia odontolytica*. На Рисунке 21 показано распределение представителей постоянной и добавочной орофарингеальной микробиоты у обследованных пациентов в различных группах.



Примечание: Рамкой красного цвета обозначены представители постоянной микробиоты, рамкой желтого цвета – добавочной микробиоты

Рисунок 21 – Биологическое разнообразие постоянной и добавочной орофарингеальной микробиоты у пациентов разных групп до лечения (%)

Таким образом, большинство выделенных орофарингеальных микроорганизмов входило в состав случайной микробиоты.

5.2. Биологическое разнообразие орофарингеальной микробиоты у пациентов с псориазом после лечения

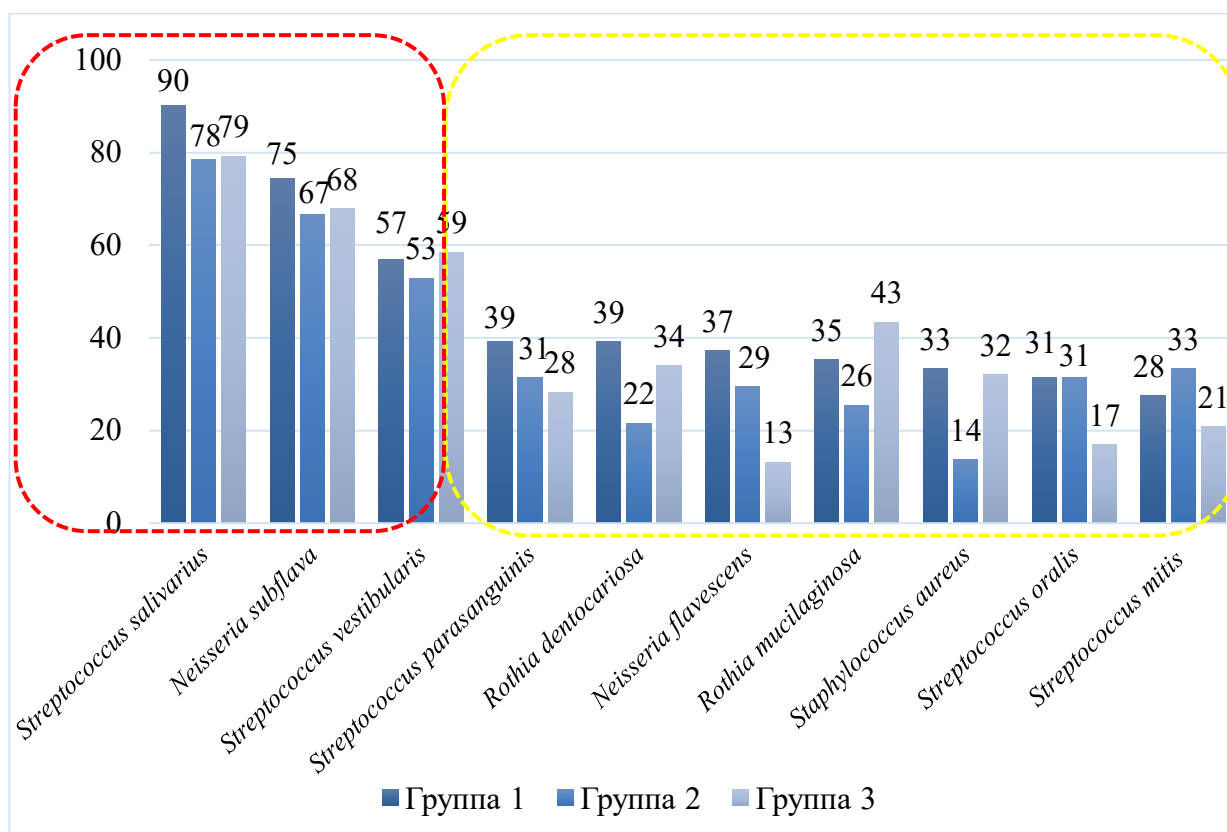
После проведенного лечения количество уникальных родов и уникальных видов в составе орофарингеальной микробиоты у пациентов с псориазом увеличилось и составило 43 рода и 107 видов соответственно. Из них в 1 группе было выделено 26 родов и 63 вида, во 2 группе — 27 родов и 67 видов и в 3 группе — 31 род и 64 вида различных микроорганизмов.

Увеличение видового разнообразия после проведенного лечения произошло за счет отдельных представителей родов: *Neisseria* (*Neisseria cinerea*, *Neisseria oralis*, *Neisseria perflava*), *Staphylococcus* (*Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus pasteurii*, *Staphylococcus warneri*) *Streptococcus* (*Streptococcus constellatus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus peroris*, *Streptococcus pseudopneumoniae*, *Streptococcus sobrinus*), а также за счет отдельных видов микроорганизмов: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Actinomyces naeslundii*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aeromonas hydrophila*, *Chryseobacterium tructae*, *Enterobacter asburiae*, *Enterococcus durans*, *Fusobacterium canifelinum*, *Granulicatella elegans*, *Lactocaseibacillus rhamnosus*, *Lactocaseibacillus sharpeae*, *Lactococcus garvieae*, *Macrococcus caseolyticus*, *Peribacillus simplex*, *Pichia fermentans*, *Pseudomonas stutzeri*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Rothia kristinae*, *Veillonella rogosae*.

Данные о частоте встречаемости отдельных представителей постоянной и добавочной микробиоты у пациентов разных групп после лечения представлены на Рисунке 22.

Как продемонстрировано на данной диаграмме, из добавочной микробиоты в постоянную во всех группах перешел *S. vestibularis*, в то время как *S. salivarius* и *N. subflava* во всех группах остались частью постоянной микробиоты.

В группе 1 и в группе 3 *R. dentocariosa* стал частью добавочной микробиоты, а *S. oralis* перешел в добавочную микробиоту в группах 1 и 2. В то же время в группе 3 из добавочной микробиоты в случайную перешли *N. flavescens* и *S. mitis*, а во второй группе в случайную микробиоту перешел *S. aureus*.



Примечание: Рамкой красного цвета обозначены представители постоянной микрофлоры, рамкой желтого цвета – добавочной микрофлоры

Рисунок 22 – Биологическое разнообразие постоянной и добавочной орофарингеальной микрофлоры у пациентов разных групп после лечения (%)

5.3. Анализ изменений биоразнообразия орофарингеальной микрофлоры после лечения у пациентов разных групп

После проведенного лечения в 1 группе были выявлены статистически значимые изменения.

Для рода *Streptococcus* достоверно чаще выделялись виды *S. salivarius* и *S. parasanguinis*, а достоверно реже выделялся вид *S. sanguinis*. Таким образом, после лечения в 1 группе *S. parasanguinis* перешел из случайной в добавочную микрофлору.

Для рода *Neisseria* единственным видом, выделявшимся достоверно чаще, являлся *N. subflava*.

Для рода *Staphylococcus* единственным видом, выделявшимся достоверно чаще, являлся *S. epidermidis*.

Для рода *Granulicatella* единственным видом, выделявшимся достоверно чаще, являлся *G. adiacens*.

После проведенного лечения во 2 группе не было выявлено статистически значимых изменений в биоразнообразии орофарингеальной микробиоты.

После проведенного лечения в 3 группе были выявлены статистически значимые изменения.

Для рода *Neisseria* достоверно чаще выделялись виды *N. mucosa* и *N. subflava*. Таким образом, *Neisseria subflava* перешел из добавочной в постоянную микробиоту.

Для рода *Streptococcus* единственным видом, выделявшимся достоверно чаще, являлся *S. salivarius*, перейдя из добавочной в постоянную микробиоту.

Для рода *Rothia* единственным видом, выделявшимся достоверно чаще, являлся *R. mucilaginosa*, перейдя из случайной в добавочную микробиоту.

Для рода *Granulicatella* единственным видом, выделявшимся достоверно чаще, являлся, как и в 1 группе, *G. adiacens*.

Единственным видом, выделявшимся после лечения достоверно реже, стал *Klebsiella oxytoca*. Данные о динамике изменений орофарингеальной микробиоты после лечения представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Динамика изменений орофарингеальной микробиоты после лечения

Группа	Показатель	<i>Streptococcus salivarius</i>				Р
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	17	32,7	6	11,5	0,022*
	Наличие	35	67,3	46	88,5	
2	Отсутствие	13	26,0	11	22,0	0,593
	Наличие	37	74,0	39	78,0	
3	Отсутствие	27	50,9	11	20,8	0,002*
	Наличие	26	49,1	42	79,2	

Продолжение Таблицы 35

Группа	Показатель	<i>Streptococcus sanguinis</i>				Р
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	48	92,3	52	100,0	0,046*
	Наличие	4	7,7	0	0,0	
2	Отсутствие	47	94,0	47	94,0	1,000
	Наличие	3	6,0	3	6,0	
3	Отсутствие	49	92,5	48	90,6	0,739
	Наличие	4	7,5	5	9,4	
Группа	Показатель	<i>Streptococcus parasanguinis</i>				Р
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	42	80,8	31	59,6	0,012*
	Наличие	10	19,2	21	40,4	
2	Отсутствие	33	66,0	34	68,0	0,705
	Наличие	17	34,0	16	32,0	
3	Отсутствие	39	73,6	38	71,7	0,841
	Наличие	14	26,4	15	28,3	
Группа	Показатель	<i>Streptococcus vestibularis</i>				Р
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	30	57,7	23	44,2	0,162
	Наличие	22	42,3	29	55,8	
2	Отсутствие	23	46,0	23	46,0	0,480
	Наличие	27	54,0	27	54,0	
3	Отсутствие	33	62,3	22	41,5	0,011*
	Наличие	20	37,7	31	58,5	
Группа	Показатель	<i>Neisseria mucosa</i>				Р
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	46	88,5	47	90,4	0,763
	Наличие	6	11,5	5	9,6	
2	Отсутствие	44	88,0	45	90,0	0,739
	Наличие	6	12,0	5	10,0	
3	Отсутствие	50	94,3	42	79,2	0,021*
	Наличие	3	5,7	11	20,8	

Продолжение Таблицы 35

Группа	Показатель	Neisseria subflava				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	25	48,1	14	26,9	0,022*
	Наличие	27	51,9	38	73,1	
2	Отсутствие	17	34,0	16	32,0	0,819
	Наличие	33	66,0	34	68,0	
3	Отсутствие	30	56,6	17	32,1	0,020*
	Наличие	23	43,4	36	67,9	
Группа	Показатель	Rothia mucilaginosa				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	38	73,1	34	65,4	0,346
	Наличие	14	26,9	18	34,6	
2	Отсутствие	37	74,0	37	74,0	1,000
	Наличие	13	26,0	13	26,0	
3	Отсутствие	41	77,4	30	56,6	0,016*
	Наличие	12	22,6	23	43,4	
Группа	Показатель	Staphylococcus epidermidis				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	49	94,2	41	78,8	0,021*
	Наличие	3	5,8	11	21,2	
2	Отсутствие	45	90,0	46	92,0	0,564
	Наличие	5	10,0	4	8,0	
3	Отсутствие	48	90,6	48	90,6	1,000
	Наличие	5	9,4	5	9,4	
Группа	Показатель	Klebsiella oxytoca				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	49	94,2	51	98,1	0,317
	Наличие	3	5,8	1	1,9	
2	Отсутствие	46	92,0	47	94,0	0,317
	Наличие	4	8,0	3	6,0	
3	Отсутствие	48	90,6	53	100,0	0,025*
	Наличие	5	9,4	0	0,0	

Продолжение Таблицы 35

Группа	Показатель	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	52	100,0	51	98,1	0,317
	Наличие	0	0,0	1	1,9	
2	Отсутствие	49	98,0	46	92,0	0,180
	Наличие	1	2,0	4	8,0	
3	Отсутствие	53	100,0	49	92,5	0,046*
	Наличие	0	0,0	4	7,5	
Группа	Показатель	<i>Granulicatella adiacens</i>				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	50	96,2	45	86,5	0,025*
	Наличие	2	3,8	7	13,5	
2	Отсутствие	49	98,0	48	96,0	0,317
	Наличие	1	2,0	2	4,0	
3	Отсутствие	52	98,1	48	90,6	0,046*
	Наличие	1	1,9	5	9,4	

Примечание: * - различия статистически значимы при $p < 0,05$

Примечание: * - различия статистически значимы при $p < 0,05$

В 1 группе до начала терапии выделение в орофарингеальной микробиоте *N. flavescens* ($p = 0,003$ для PASI; $p = 0,004$ для BSA) и *V. atypica* ($p = 0,048$ для PASI) ассоциировалось с более высокими значениями индекса PASI после лечения по сравнению с пациентами, у которых данные микроорганизмы не выявлялись. Аналогичная зависимость для пациентов 1 группы до лечения установлена и в отношении индекса BSA: при выделении *N. flavescens* ($p=0,004$) и *N. mascaae* ($p = 0,049$) регистрировались более высокие значения BSA у пациентов после терапии. Данные представлены в Таблицах 36 и 37.

Таблица 36 – Показатель индекса PASI в зависимости от состава орофарингеальной микробиоты, выделенной до лечения в 1 группе

Микроорганизм	Показатель	PASI после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>N. flavescens</i>	Отсутствие	16	14 – 18	39	0,003*
	Наличие	22	18 – 38	13	
<i>V. atypica</i>	Отсутствие	17	14 – 22	50	0,048*
	Наличие	44	41 – 47	2	

Примечание: * - различия статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 37 – Показатели индекса BSA в зависимости от состава орофарингеальной микробиоты, выделенной до лечения в 1 группе

Микроорганизм	Показатель	BSA после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>N. flavescens</i>	Отсутствие	14	11 – 18	39	0,004*
	Наличие	21	16 – 35	13	
<i>N. macacae</i>	Отсутствие	12	10 – 14	48	0,049*
	Наличие	19	16 – 30	3	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

Во 2 группе выделение в орофарингеальной микробиоте *S. pneumoniae* ($p = 0,050$), *R. dentocariosa* ($p = 0,019$) и *C. albicans* ($p = 0,050$) до лечения достоверно связано с более низкими значениями PASI после лечения по сравнению с пациентами, у которых эти микроорганизмы не были выделены ($p < 0,05$), при этом наличие *R. dentocariosa* ($p = 0,027$) до начала терапии было также связано с меньшими значениями BSA. Данные представлены в Таблицах 38 и 39.

Таблица 38 – Показатель индекса PASI в зависимости от состава орофарингеальной микробиоты, выделенной до лечения во 2 группе

Микроорганизм	Показатель	PASI после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>S. pneumoniae</i>	Отсутствие	15	13 – 17	48	0,050*
	Наличие	9	8 – 10	3	
<i>R. dentocariosa</i>	Отсутствие	15	14 – 18	39	0,019*
	Наличие	12	9 – 15	12	
<i>C. albicans</i>	Отсутствие	15	13 – 17	39	0,050*
	Наличие	12	9 – 15	12	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

Таблица 39 – Показатель индекса BSA в зависимости от состава орофарингеальной микробиоты, выделенной до лечения во 2 группе

Микроорганизм	Показатель	BSA после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>R. dentocariosa</i>	Отсутствие	13	11 – 17	39	0,027*
	Наличие	11	9 – 12	12	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

В 3 группе выявление до лечения в глотке *S. salivarius* ($p = 0,015$) ассоциировалось с более высокими значениями PASI после лечения, а выделение *N. macacae* ($p = 0,024$) и *V. atypica* ($p = 0,006$ для PASI; $p = 0,006$ для BSA) до лечения ассоциировалось с более благоприятным течением псориаза: у пациентов с данными представителями орофарингеальной микробиоты регистрировались более низкие значения PASI и индекса BSA после лечения. Данные представлены в Таблицах 40 и 41.

Таблица 40 – Показатель индекса PASI в зависимости от состава орофарингеальной микробиоты, выделенной до лечения в 3 группе

Микроорганизм	Показатель	PASI после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>S. salivarius</i>	Отсутствие	4	2 – 7	27	0,015*
	Наличие	6	5 – 12	25	
<i>N. macacae</i>	Отсутствие	5	4 – 12	47	0,024*
	Наличие	3	1 – 3	5	
<i>V. atypica</i>	Отсутствие	5	4 – 12	49	0,006*
	Наличие	0	0 – 0	3	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

Таблица 41 – Показатель индекса BSA в зависимости от состава орофарингеальной микробиоты, выделенной до лечения в 3 группе

Микроорганизм	Показатель	BSA после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>V. atypica</i>	Отсутствие	4	3 – 11	49	0,006*
	Наличие	0	0 – 0	3	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

В 1 группе выделение в орофарингеальной микробиоте после лечения *S. anginosus* ($p = 0,012$), *C. albicans* ($p = 0,045$ для PASI) и *L. fermentum* ($p = 0,033$ для PASI; $p = 0,040$ для BSA) ассоциировалось со статистически значимо более низкими значениями индексов PASI и BSA по сравнению с пациентами, у которых эти микроорганизмы после лечения не обнаруживались. Данные представлены в Таблицах 42 и 43.

Таблица 42 – Показатель индекса PASI в зависимости от состава орофарингеальной микробиоты, выделенной после лечения в 1 группе

Микроорганизм	Показатель	PASI после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>S. anginosus</i>	Отсутствие	18	15 – 29	46	0,012*
	Наличие	13	10 – 14	6	
<i>C. albicans</i>	Отсутствие	18	15 – 31	43	0,045*
	Наличие	14	9 – 18	9	
<i>L. fermentum</i>	Отсутствие	18	15 – 28	47	0,033*
	Наличие	13	9 – 14	5	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

Таблица 43 – Показатель индекса BSA в зависимости от состава орофарингеальной микробиоты, выделенной после лечения в 1 группе

Микроорганизм	Показатель	BSA после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>S. anginosus</i>	Отсутствие	16	13 – 27	46	0,008*
	Наличие	10	9 – 12	6	
<i>L. fermentum</i>	Отсутствие	16	12 – 26	47	0,040*
	Наличие	11	8 – 12	5	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

Во 2 группе после лечения значимых различий показателей PASI и BSA в зависимости от состава орофарингеальной микробиоты выявлено не было.

В 3 группе после лечения наличие *E. cloacae* ($p = 0,035$ для PASI; $p = 0,033$ для BSA) в орофарингеальной микробиоте сопровождалось более высокими значениями PASI и BSA по сравнению с пациентами без данного микроорганизма, а выделение *N. mucosa* ($p = 0,027$) после лечения достоверно ассоциировано с меньшими значениями BSA. Данные представлены в Таблицах 44 и 45, соответственно.

Таблица 44 – Показатель индекса PASI в зависимости от состава орофарингеальной микробиоты, выделенной после лечения в 3 группе

Микроорганизм	Показатель	PASI после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>E. cloacae</i>	Отсутствие	5	3 – 11	50	0,035*
	Наличие	15	15 – 15	2	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

Таблица 45 – Показатель индекса BSA в зависимости от состава орофарингеальной микробиоты, выделенной после лечения в 3 группе

Микроорганизм	Показатель	BSA после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>N. mucosa</i>	Отсутствие	4	3 – 11	41	0,027*
	Наличие	3	2 – 4	11	
<i>E. cloacae</i>	Отсутствие	4	2 – 10	50	0,033*
	Наличие	14	14 – 14	2	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

5.4. Биологическое разнообразие кожной микробиоты у пациентов с псориазом до лечения

Из кожи у пациентов с псориазом до лечения были выделены в общей сложности 31 уникальный род микроорганизмов и 85 уникальных видов микроорганизмов. Из них в 1 группе было выделено 28 родов и 53 вида, во 2 группе — 31 род и 80 видов и в 3 группе — 23 рода и 45 видов различных микроорганизмов.

Среди уникальных родов микроорганизмов выделены следующие: *Acinetobacter*, *Aerococcus*, *Actinomyces*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Aureobasidium*, *Bacillus*, *Brevibacterium*, *Brevundimonas*, *Candida*, *Corynebacterium*, *Dermabacter*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Gordonia*, *Klebsiella*, *Kocuria*, *Kytococcus*, *Lactococcus*, *Micrococcus*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Paenibacillus*, *Pantoea*, *Pseudomonas*, *Raoultella*, *Rothia*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Streptomyces*, *Winkia*.

Среди представителей рода *Staphylococcus* выделены следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus borealis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus cohnii*,

Staphylococcus epidermidis, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus nepalensis*, *Staphylococcus pasteurii*, *Staphylococcus pettenkoferi*, *Staphylococcus piscifermentans*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus warneri*.

Среди представителей рода *Corynebacterium* выделены следующие микроорганизмы: *Corynebacterium afermentans*, *Corynebacterium amycolatum*, *Corynebacterium coyleae*, *Corynebacterium freneyi*, *Corynebacterium minutissimum*, *Corynebacterium sanguinis*, *Corynebacterium simulans*, *Corynebacterium tuberculostearicum*, *Corynebacterium xerosis*

Среди представителей рода *Streptococcus* выделены следующие микроорганизмы: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus vestibularis*.

Среди представителей рода *Neisseria* выделены следующие микроорганизмы: *Neisseria elongata*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria macacae*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria subflava*.

Среди представителей рода *Rothia* выделены следующие микроорганизмы: *Rothia dentocariosa*, *Rothia kristinae*, *Rothia mucilaginosa*, *Rothia terrae*.

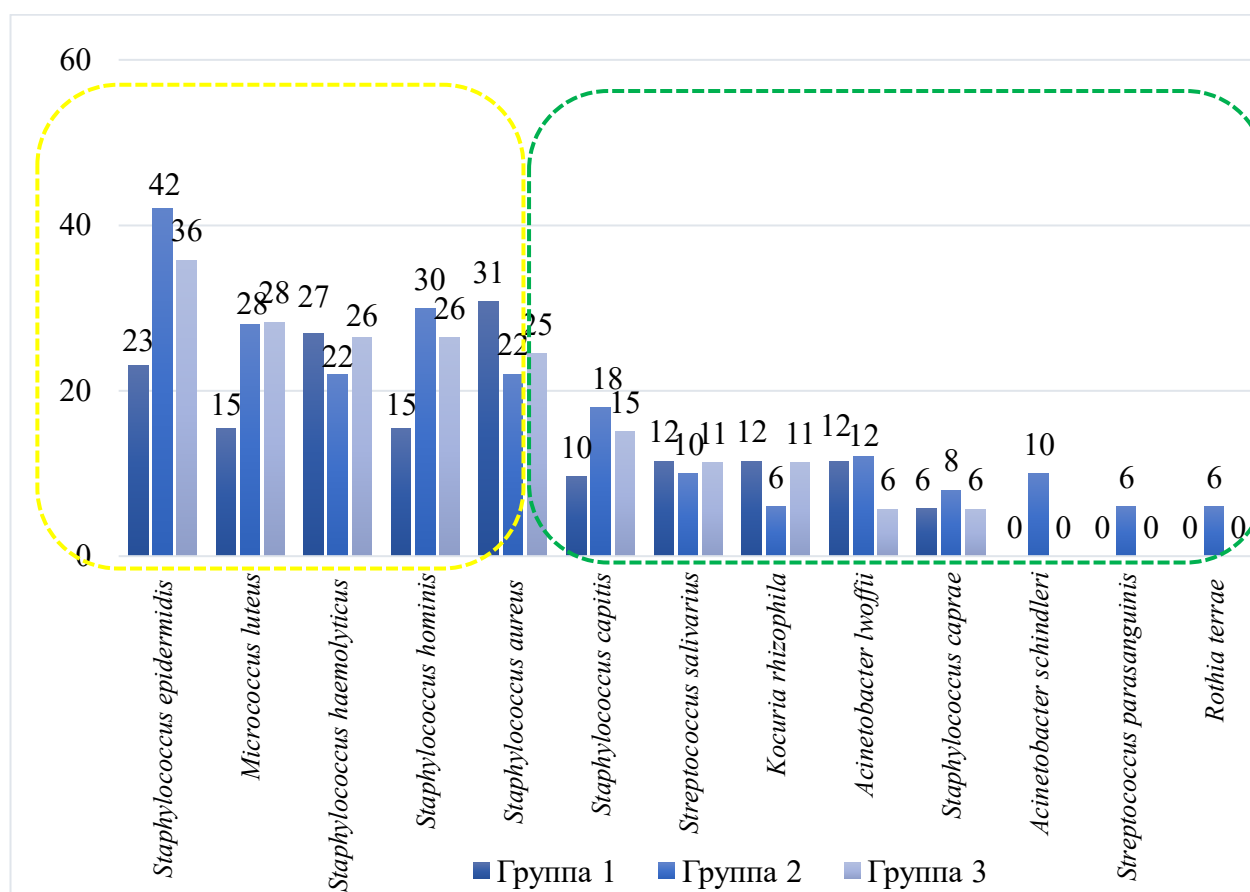
Среди представителей порядка *Enterobacterales* выделены следующие микроорганизмы: *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pantoea agglomerans*, *Pantoea dispersa*, *Pantoea septica*, *Raoultella ornithinolytica*.

Среди представителей группы грамотрицательных неферментирующих бактерий (НФГОВ) выделены следующие микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter lactucae*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter parvus*, *Acinetobacter radioresistens*, *Acinetobacter schindleri*, *Acinetobacter variabilis*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter ursingii*, *Brevundimonas diminuta*, *Moraxella osloensis*, *Pseudomonas oryzae*, *Pseudomonas stutzeri*,

Также в отдельных случаях выделялись такие микроорганизмы, как: *Actinomyces timonensis*, *Aerococcus viridans*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus pumilus*,

Bacillus subtilis, *Brevibacterium casei*, *Brevibacterium luteolum*, *Candida parapsilosis*, *Dermabacter hominis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Gordonia rubripertincta*, *Kocuria rhizophila*, *Kytococcus schroeteri*, *Lactococcus garvieae*, *Micrococcus luteus*, *Micrococcus lylae*, *Streptomyces albogriseolus*, *Paenibacillus lautus*, *Winkia neuvi*.

Данные о частоте встречаемости отдельных представителей добавочной и случайной микробиоты у пациентов до лечения представлены на Рисунке 23.



Примечание: рамкой желтого цвета обозначены представители добавочной микробиоты, рамкой зеленого цвета – случайной микробиоты

Рисунок 23 – Биологическое разнообразие добавочной и случайной кожной микробиоты у пациентов разных групп до лечения (%)

Стоит отметить, что ни один из выделенных микроорганизмов не был отнесен к постоянной микробиоте. В то же время *S. epidermidis* (частота выделения 33,5 %), *S. aureus* (25,8 %) и *S. haemolyticus* (25,2 %) вошли в состав добавочной

микробиоты. Соответственно подавляющее большинство выделенных микроорганизмов были частью случайной микробиоты.

5.5. Биологическое разнообразие кожной микробиоты у пациентов с псориазом после лечения

После проведенного лечения количество уникальных родов и уникальных видов в составе кожной микробиоты у пациентов с псориазом увеличилось и составило 50 родов и 127 видов. Из них в 1 группе было выделено 23 рода и 49 видов, во 2 группе — 31 род и 79 видов и в 3 группе — 32 рода и 81 вид различных микроорганизмов.

Увеличение видового разнообразия после проведенного лечения произошло за счет отдельных представителей родов: *Brachy bacterium* (*Brachy bacterium conglomeratum* *Brachy bacterium muris*), *Corynebacterium* (*Corynebacterium accolens*, *Corynebacterium aurimucosum*, *Corynebacterium jeikeium*, *Corynebacterium mucifaciens*, *Corynebacterium striatum*), *Kocuria* (*Kocuria marina*, *Kocuria palustris*), *Pseudomonas* (*Pseudomonas luteola*, *Pseudomonas monteili*), *Staphylococcus* (*Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus nepalensis*, *Staphylococcus petrasii*), *Streptococcus* (*Streptococcus gordonii*, *Streptococcus infantis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus urinalis*), а также за счет отдельных видов микроорганизмов: *Acinetobacter junii*, *Actinomyces oris*, *Chryseobacterium hominis*, *Deinococcus wulumuqiensis*, *Cutibacterium avidum*, *Granulicatella adiacens*, *Helcobacillus massiliensis*, *Janibacter hoylei*, *Janibacter indicus*, *Lactobacillus fermentum*, *Limosilactobacillus fermentum*, *Lysinibacillus fusiformis*, *Microbacterium paraoxydans*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Rothia amarae*, *Penicillium chrysogenum*, *Peribacillus simplex*, *Pseudarthrobacter oxydans*, *Sphingobacterium hotanense*, *Streptomyces tanashiensis*, *Turicella otitidis*, *Veillonella dispar*.

Данные о частоте встречаемости отдельных представителей добавочной микробиоты у пациентов различных групп после лечения приведены на Рисунке 24.

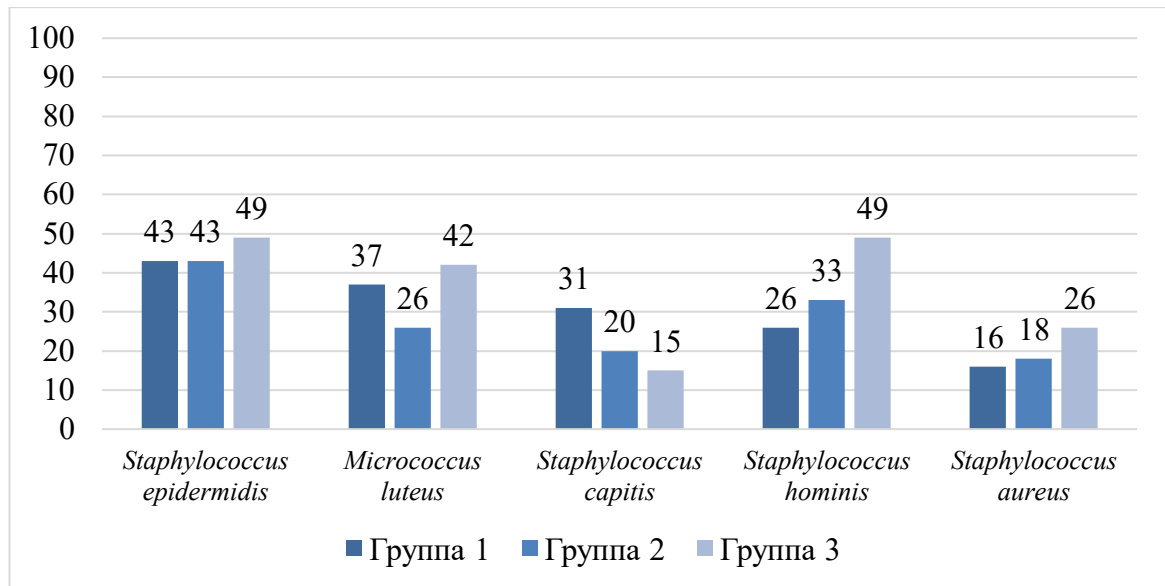


Рисунок 24 – Биологическое разнообразие добавочной кожной микробиоты у пациентов с псориазом до лечения (%)

Таким образом, после проведенного лечения *S. epidermidis* остался частью добавочной микробиоты во всех группах, и только в группе 3 коэффициент постоянства этого микроорганизма достиг пограничного значения с порогом постоянной микробиоты.

Во всех группах в состав добавочной микробиоты вошли *S. hominis* и *M. luteus*, причем коэффициент постоянства *S. hominis* в группе 3 также максимально приближен к порогу постоянной микробиоты.

Кроме того, в группе 1 частью добавочной микробиоты стал *S. capitis*. В то же время *S. aureus* в группах 1 и 2 перешел в состав случайной микробиоты, а *S. haemolyticus* стал частью случайной микробиоты во всех группах.

5.6. Анализ изменений биоразнообразия кожной микробиоты после лечения у пациентов различных групп лечения

После проведенного лечения в 1 группе были выявлены статистически значимые изменения.

Для рода *Staphylococcus* достоверно чаще выделялись виды *S. capitis* и *S. epidermidis*, а достоверно реже выделялся вид *S. aureus*. Таким образом, после лечения *S. capitis* и *S. epidermidis* перешли из случайной в добавочную микробиоту, а *S. aureus* перешел из добавочной в случайную микробиоту.

Для рода *Micrococcus* единственным видом, выделявшимся достоверно чаще, являлся *M. luteus*, перейдя из случайной в добавочную микробиоту.

Для рода *Moraxella* единственным видом, выделявшимся достоверно чаще, являлся *M. osloensis*.

После проведенного лечения во 2 группе не было выявлено статистически значимых изменений в биоразнообразии кожной микробиоты.

После проведенного лечения в 3 группе были выявлены статистически значимые изменения.

Для рода *Streptococcus* единственным видом, выделявшимся достоверно чаще, являлся *S. vestibularis*, впервые выделившись только после лечения.

Для рода *Staphylococcus* единственным видом, выделявшимся достоверно чаще, являлся *S. hominis*.

Для рода *Pseudomonas* единственным видом, выделявшимся достоверно чаще, являлся *P. stutzeri*, впервые выделившись только после лечения.

Для рода *Corynebacterium* единственным видом, выделявшимся достоверно чаще, являлся *C. simulans*, впервые выделившись только после лечения.

Данные о динамике изменений кожной микробиоты после лечения представлены в Таблице 46.

Таблица 46 – Динамика изменений кожной микрофлоры после лечения

Группа	Показатель	<i>Streptococcus vestibularis</i>				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	52	100,0	49	94,2	0,083
	Наличие	0	0,0	3	5,8	
2	Отсутствие	49	98,0	49	98,0	1,000
	Наличие	1	2,0	1	2,0	
3	Отсутствие	53	100,0	49	92,5	0,046
	Наличие	0	0,0	4	7,5	
Группа	Показатель	<i>Staphylococcus capitis</i>				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	47	90,4	36	69,2	0,008
	Наличие	5	9,6	16	30,8	
2	Отсутствие	41	82,0	40	80,0	0,705
	Наличие	9	18,0	10	20,0	
3	Отсутствие	45	84,9	45	84,9	1,000
	Наличие	8	15,1	8	15,1	
Группа	Показатель	<i>Staphylococcus epidermidis</i>				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	40	76,9	29	55,8	0,016
	Наличие	12	23,1	23	44,2	
2	Отсутствие	29	58,0	28	56,0	0,739
	Наличие	21	42,0	22	44,0	
3	Отсутствие	34	64,2	27	50,9	0,162
	Наличие	19	35,8	26	49,1	
Группа	Показатель	<i>Staphylococcus hominis</i>				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	44	84,6	38	73,1	0,180
	Наличие	8	15,4	14	26,9	
2	Отсутствие	35	70,0	34	68,0	0,655
	Наличие	15	30,0	16	32,0	
3	Отсутствие	39	73,6	27	50,9	0,014
	Наличие	14	26,4	26	49,1	

Продолжение Таблицы 46

Группа	Показатель	<i>Staphylococcus aureus</i>				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	36	69,2	44	84,6	0,046
	Наличие	16	30,8	8	15,4	
2	Отсутствие	39	78,0	41	82,0	0,480
	Наличие	11	22,0	9	18,0	
3	Отсутствие	40	75,5	39	73,6	0,827
	Наличие	13	24,5	14	26,4	
Группа	Показатель	<i>Micrococcus luteus</i>				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	44	84,6	33	63,5	0,016
	Наличие	8	15,4	19	36,5	
2	Отсутствие	36	72,0	37	74,0	0,705
	Наличие	14	28,0	13	26,0	
3	Отсутствие	38	71,7	31	58,5	0,162
	Наличие	15	28,3	22	41,5	
Группа	Показатель	<i>Pseudomonas stutzeri</i>				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	51	98,1	51	98,1	1,000
	Наличие	1	1,9	1	1,9	
2	Отсутствие	48	96,0	47	94,0	0,317
	Наличие	2	4,0	3	6,0	
3	Отсутствие	53	100,0	49	92,5	0,046
	Наличие	0	0,0	4	7,5	
Группа	Показатель	<i>Corynebacterium simulans</i>				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	51	98,1	52	100,0	0,317
	Наличие	1	1,9	0	0,0	
2	Отсутствие	47	94,0	47	94,0	1,000
	Наличие	3	6,0	3	6,0	
3	Отсутствие	53	100,0	49	92,5	0,046
	Наличие	0	0,0	4	7,5	

Продолжение Таблицы 46

Группа	Показатель	Moraxella osloensis				P
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Отсутствие	52	100,0	45	86,5	0,008
	Наличие	0	0,0	7	13,5	
2	Отсутствие	46	92,0	47	94,0	0,705
	Наличие	4	8,0	3	6,0	
3	Отсутствие	49	92,5	51	96,2	0,414
	Наличие	4	7,5	2	3,8	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05						

В 1 группе до начала терапии наличие на коже *S. aureus* ($p = 0,048$) было связано с более высокими значениями индекса PASI после лечения по сравнению с пациентами, у которых данный микроорганизм не выделялся (таблица 47). Во 2 группе до лечения статистически значимых различий индексов PASI и BSA в зависимости от состава кожной микробиоты не отмечено. В 3-й группе до начала терапии обнаружение на коже *E. cloacae* ($p=0,036$) ассоциировано с более высокими значениями PASI после лечения, а выделение *M. osloensis* ($p=0,030$) – с более низкими значениями PASI после лечения, тогда как отсутствие *S. salivarius* ($p = 0,028$ для BSA) было связано с меньшими значениями индекса BSA по сравнению с пациентами, у которых этот микроорганизм выделялся. Данные представлены в Таблицах 48 и 49.

Таблица 47 – Показатель индекса PASI в зависимости от состава кожной микробиоты, выделенной до лечения в 1 группе

Микроорганизм	Показатель	PASI после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>S. aureus</i>	Отсутствие	16	14 – 18	36	0,048*
	Наличие	26	17 – 38	16	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

Таблица 48 – Показатель индекса PASI в зависимости от состава кожной микробиоты, выделенной до лечения в 3 группе

Микроорганизм	Показатель	PASI после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>E. cloacae</i>	Отсутствие	5	3 – 11	49	0,036*
	Наличие	12	12 – 14	3	
<i>M. osloensis</i>	Отсутствие	5	4 – 12	48	0,030*
	Наличие	2	2 – 3	4	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

Таблица 49 – Показатель индекса BSA в зависимости от состава кожной микробиоты, выделенной до лечения в 3 группе

Микроорганизм	Показатель	BSA после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
<i>S. salivarius</i>	Отсутствие	4	2 – 10	46	0,028*
	Наличие	13	6 – 14	6	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

В 1 группе выделение *M. luteus* ($p = 0,034$ для PASI; $p = 0,021$ для BSA) после лечения ассоциировалось с достоверно более низкими значениями PASI и BSA. Данные представлены в Таблицах 50 и 51.

Таблица 50 – Показатель индекса PASI в зависимости от состава кожной микробиоты, выделенной после лечения в 1 группе

Микроорганизм	Показатель	PASI после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>M. luteus</i>	Отсутствие	18	15 – 35	33	0,034*
	Наличие	16	14 – 18	19	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

Таблица 51 – Показатель индекса BSA в зависимости от состава кожной микробиоты, выделенной после лечения в 1 группе

микрофлоры, выделенной после лечения в 1-й группе					
Микроорганизм	Показатель	BSA после лечения			P
		Ме	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>M. luteus</i>	Отсутствие	16	15 – 35	33	0,021*
	Наличие	14	11 – 16	19	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

Во 2 группе после лечения наличие *S. haemolyticus* ($p = 0,047$ для PASI; $p = 0,032$ для BSA) и *A. pittii* ($p = 0,035$ для PASI; $p = 0,038$ для BSA) на коже сопровождалось достоверно более высокими значениями индексов PASI и BSA по сравнению с пациентами без этих микроорганизмов. Данные представлены в Таблицах 52 и 53.

Таблица 52 – Показатель индекса PASI в зависимости от состава кожной микробиоты, выделенной после лечения во 2 группе

Микроорганизм	Показатель	PASI после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>S. haemolyticus</i>	Отсутствие	15	9 – 16	39	0,047*
	Наличие	16	15 – 18	12	
<i>A. pittii</i>	Отсутствие	15	12 – 16	49	0,035*
	Наличие	25	22 – 28	2	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

Таблица 53 – Показатель индекса BSA в зависимости от состава кожной микробиоты, выделенной после лечения во 2 группе

Микроорганизм	Показатель	BSA после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>S. haemolyticus</i>	Отсутствие	12	8 – 14	39	0,032*
	Наличие	14	12 – 18	12	
<i>A. pittii</i>	Отсутствие	12	10 – 14	49	0,038*
	Наличие	24	21 – 26	2	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

В 3 группе присутствие на коже *S. capitis* ($p = 0,011$ для PASI; $p = 0,007$ для BSA) после лечения было связано с более высокими значениями PASI и BSA, тогда как выявление *S. salivarius* ($p = 0,041$), *S. parasanguinis* ($p = 0,015$ для PASI; $p = 0,011$ для BSA), *S. vestibularis* ($p = 0,013$ для PASI; $p = 0,027$ для BSA) и *K. palustris* ($p = 0,037$) ассоциировалось с более низкими значениями индексов PASI и BSA по сравнению с пациентами, у которых указанные микроорганизмы после лечения не выделялись. Данные представлены в Таблицах 54 и 55.

Таблица 54 – Показатель индекса PASI в зависимости от состава кожной микробиоты, выделенной после лечения в 3 группе

Микроорганизм	Показатель	PASI после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>S. salivarius</i>	Отсутствие	5	4 – 12	44	0,041*
	Наличие	3	1 – 6	8	
<i>S. parasanguinis</i>	Отсутствие	5	4 – 12	49	0,015*
	Наличие	0	0 – 2	3	
<i>S. vestibularis</i>	Отсутствие	5	4 – 12	48	0,013*
	Наличие	1	1 – 2	4	
<i>S. capitis</i>	Отсутствие	5	3 – 10	45	0,011*
	Наличие	12	11 – 15	7	
<i>K. palustris</i>	Отсутствие	5	3 – 12	50	0,037*
	Наличие	0	0 – 1	2	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

Таблица 55 – Показатель индекса BSA в зависимости от состава кожной микробиоты, выделенной после лечения в 3 группе

Микроорганизм	Показатель	BSA после лечения			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
<i>S. parasanguinis</i>	Отсутствие	4	3 – 11	49	0,011*
	Наличие	0	0 – 1	3	
<i>S. vestibularis</i>	Отсутствие	4	3 – 11	48	0,027*
	Наличие	2	2 – 2	4	
<i>S. capitis</i>	Отсутствие	3	2 – 10	45	0,007*
	Наличие	11	10 – 13	7	
Примечание: * - различия статистически значимы при p < 0,05					

5.7. Анализ зависимости частоты встречаемости отдельных орофарингеальных и кожных микроорганизмов до и после лечения в различных группах

Был проведен анализ частоты выделения микроорганизмов с поверхности кожи и из ротоглотки в зависимости от исследуемой группы до лечения.

Для орофарингеальных микроорганизмов не выявлено достоверных различий между группами. Для кожных микроорганизмов выявлены единичные различия среди представителей случайной микробиоты: *Streptococcus*

parasanguinis, *Rothia terrae* и *Acinetobacter schindleri* выделялись во второй группе достоверно чаще (Таблица 56).

Таблица 56 – Анализ частоты выделения отдельных микроорганизмов в зависимости от исследуемой группы до лечения

Микроорганизм	Локус	Частота выделения, абс. (%)			Р
		Группа			
		1	2	3	
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	Кожа	0 (0,0)	3 (6,0)	0 (0,0)	0,040
<i>Rothia terrae</i>	Кожа	0 (0,0)	3 (6,0)	0 (0,0)	0,040
<i>Acinetobacter schindleri</i>	Кожа	0 (0,0)	5 (10,0)	0 (0,0)	0,004
Примечание: * - различия статистически значимы при $p < 0,05$					

Был проведен анализ частоты выделения микроорганизмов с поверхности кожи и из ротоглотки в зависимости от исследуемой группы после лечения. Для орофарингеальных микроорганизмов в группе 1 *N. flavescens* встречался чаще всего (36,5 %), тогда как в группе 3 обнаруживался реже – только в 13,2 % случаев. В группе 1 также чаще всего выделялся *M. luteus* (5,8 %), а *A. ursingii* чаще выделялся в группе 2 (6,0 %). Среди кожных микроорганизмов, обнаруженных в ходе исследования, *S. hominis* наиболее часто встречался в группе 3 (49,1 % случаев), а *E. faecalis* – в группе 2 (8,0 %) (Таблица 57).

Таблица 57 – Анализ частоты выделения отдельных микроорганизмов в зависимости от исследуемой группы после лечения

Микроорганизм	Локус	Частота выделения, абс. (%)			Р
		Группа			
		1	2	3	
<i>Neisseria flavescens</i>	Ротоглотка	19 (36,5)	14 (28,0)	7 (13,2)	0,022
<i>Micrococcus luteus</i>	Ротоглотка	3 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,048

Продолжение Таблицы 57

<i>Acinetobacter ursingii</i>	Ротоглотка	0 (0,0)	3 (6,0)	0 (0,0)	0,040
<i>Staphylococcus hominis</i>	Кожа	14 (26,9)	16 (32,0)	26 (49,1)	0,047
<i>Enterococcus faecalis</i>	Кожа	0 (0,0)	4 (8,0)	0 (0,0)	0,013
Примечание: * - различия статистически значимы при $p < 0,05$					

5.8. Анализ разнообразия кишечной микробиоты у пациентов с псориазом до и после терапии

В результате секвенирования были полученные данные 112 образцов, из них 14 образцов относились к пациентам группы 1 до начала терапии, 22 – после терапии; 17 – пациенты группы 2 до начала терапии, 19 – после терапии; 18 – пациенты группы 3 до начала терапии, 22 – после прохождения терапии.

Исходя из отдельных метагеномных анализов каждого образца, были сформированы общие метагеномные профили, характерные для каждой отдельной группы до и после проведения терапии. В полученных метагеномах были рассчитаны альфа-индексы разнообразия — количественные показатели, оценивающие видовое разнообразие и равномерность распределения видов внутри одного сообщества, в данном случае микробиоты кишечника пациентов. Были рассчитаны следующие индексы: индекс альфа-разнообразия Шеннона указывает на разнообразие видов, с увеличением индекса растет биологическое разнообразие сообщества; индекс Симпсона указывает на преобладание в микробиоме определенных видов; индекс Индекс Richness – количество уникальных видов. Нормальность распределения была проверена при помощи критерия Шапиро-Уилка, т. к. размер выборки составлял от 14 до 22 показателей. Для выборки индекса Индекс Richness установлено нормальное распределение, выборки индексов Шеннона и Симпсона обладают распределением, отличным от нормального ($p > 0,05$) (Таблицы 58, 59, 40).

Таблица 58 – Индекс Richness трех групп

№ образца	Группа 1 до	Группа 1 после	Группа 2 до	Группа 2 после	Группа 3 до	Группа 3 после
1	403	569	635	459	477	514
2	425	551	664	382	522	761
3	485	649	839	646	668	595
4	472	592	568	640	837	507
5	465	391	461	460	580	559
6	587	590	725	569	605	529
7	696	498	598	563	299	546
8	632	680	837	441	556	660
9	274	662	602	583	500	516
10	628	656	536	253	689	518
11	494	537	451	655	609	773
12	753	465	219	667	475	341
13	386	591	477	563	364	527
14	575	714	469	602	500	636
15	-	559	536	532	826	454
16	-	776	661	397	536	620
17	-	538	805	558	409	567
18	-	597	-	800	654	531
19	-	390	-	670	-	577
20	-	645	-	-	-	623
21	-	576	-	-	-	486
22	-	522	-	-	-	463
P	0,978	0,799	0,518	0,695	0,85	0,302
Среднее	519,64	579,45	593,12	549,47	561,44	559,23

Таблица 59 – Индекс Шеннона трех групп

№ образца	Группа 1 до	Группа 1 после	Группа 2 до	Группа 2 после	Группа 3 до	Группа 3 после
1	2,1239	3,422	3,675	3,7581	3,0934	2,4738
2	2,5996	3,684	3,6549	2,8238	3,0244	4,1722
3	3,6588	3,114	3,11	3,7111	3,486	3,6366
4	2,8685	3,9494	3,3815	4,0142	3,5294	3,4236
5	2,8105	3,0778	3,0738	3,4133	4,0463	2,9092
6	3,5291	3,6426	3,9879	3,0373	3,7196	3,1859
7	3,7878	3,4941	3,6123	4,1605	2,9652	3,5574
8	4,0954	4,319	3,3028	2,4732	3,5989	3,686
9	2,6208	3,6194	3,8542	4,0862	3,5555	3,5822

Продолжение Таблицы 59

10	3,994	3,8948	3,9657	1,0233	3,9908	3,4599
11	3,6554	3,1245	3,5135	3,9522	3,4539	4,3185
12	3,6807	3,5237	2,0044	2,9177	3,5232	3,1153
13	2,72	3,5731	3,4411	3,0957	2,7467	3,8093
14	3,9679	3,8718	3,1521	3,7027	3,7466	2,6108
15	-	2,476	3,2593	3,8472	4,3981	3,5152
16	-	4,2997	3,6951	3,2369	3,8882	3,6576
17	-	3,6216	3,093	4,0246	3,333	3,9393
18	-	3,6103	-	3,917	3,2118	3,7671
19	-	3,0772	-	4,4876	-	3,6249
20	-	4,1782	-	-	-	3,8945
21	-	3,8073	-	-	-	3,6674
22	-	3,8153	-	-	-	3,5059
P	0,102	0,366	0,0197	0,00953	0,994	0,161
Медиана	3,59	3,44	3,53	3,62	3,71	3,6

Таблица 60 – Индекс Симпсона трех групп

№ образца	Группа 1 до	Группа 1 после	Группа 2 до	Группа 2 после	Группа 3 до	Группа 3 после
1	0,6603	0,921	0,9443	0,9416	0,8948	0,7587
2	0,8477	0,9453	0,9242	0,8096	0,8717	0,9586
3	0,9248	0,8602	0,8637	0,935	0,8703	0,9385
4	0,8507	0,9549	0,9065	0,948	0,8659	0,8999
5	0,8743	0,9025	0,8678	0,9102	0,9633	0,7865
6	0,9091	0,9066	0,9495	0,872	0,8692	0,8623
7	0,9153	0,9261	0,906	0,9691	0,8436	0,9293
8	0,9555	0,9614	0,8864	0,7505	0,9334	0,9194
9	0,7338	0,9173	0,9486	0,9594	0,9331	0,9343
10	0,9588	0,9448	0,939	0,3345	0,9329	0,9273
11	0,9454	0,8792	0,9405	0,9555	0,8998	0,9682
12	0,9292	0,935	0,7573	0,8841	0,9374	0,8975
13	0,8505	0,9267	0,9281	0,8959	0,8195	0,9476
14	0,9552	0,9379	0,8916	0,9299	0,9488	0,6722
15	-	0,8001	0,8902	0,9533	0,9654	0,9324
16	-	0,9701	0,9148	0,9158	0,9597	0,9327
17	-	0,9383	0,8668	0,964	0,9197	0,9557
18	-	0,9228	-	0,9567	0,8765	0,9486
19	-	0,8671	-	0,9742	-	0,9374
20	-	0,9663	-	-	-	0,9184
21	-	0,9492	-	-	-	0,9396
22	-	0,9464	-	-	-	0,9419

Продолжение Таблицы 60

Р	0,00878	0,00855	0,0055	0,000002	0,276	0,000018
Медиана	0,912	0,906	0,91	0,931	0,935	0,935

Были построены box-plot-диаграммы, отражающие распределение индексов в группах (Рисунки 25, 26, 27).

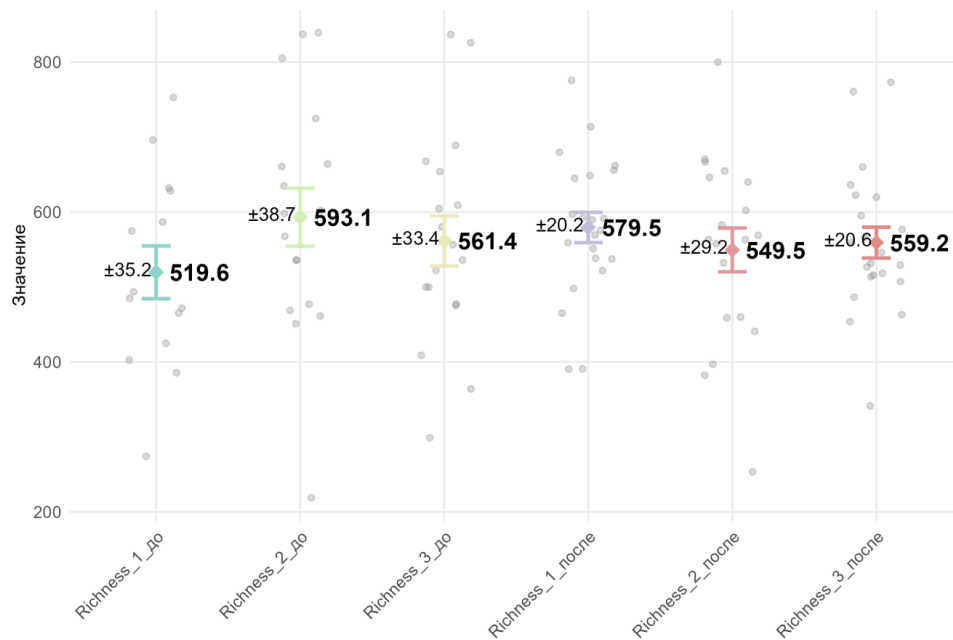


Рисунок 25 – Диаграмма распределения индекса Индекс Richness в группах

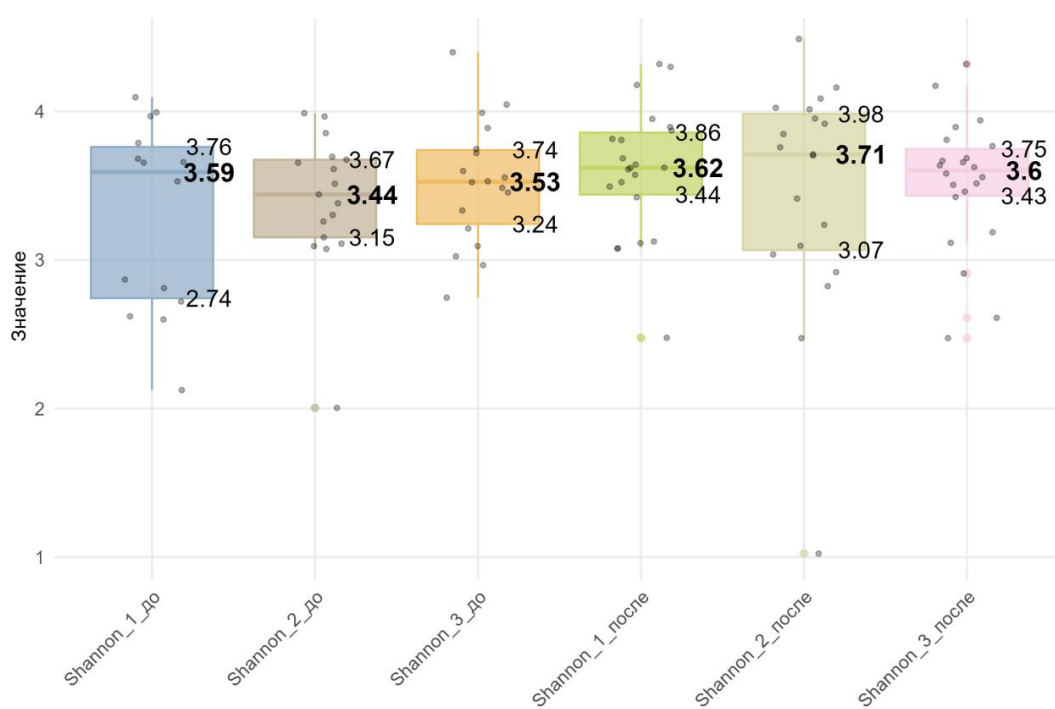


Рисунок 26 – Диаграмма распределения индекса Шеннона в группах

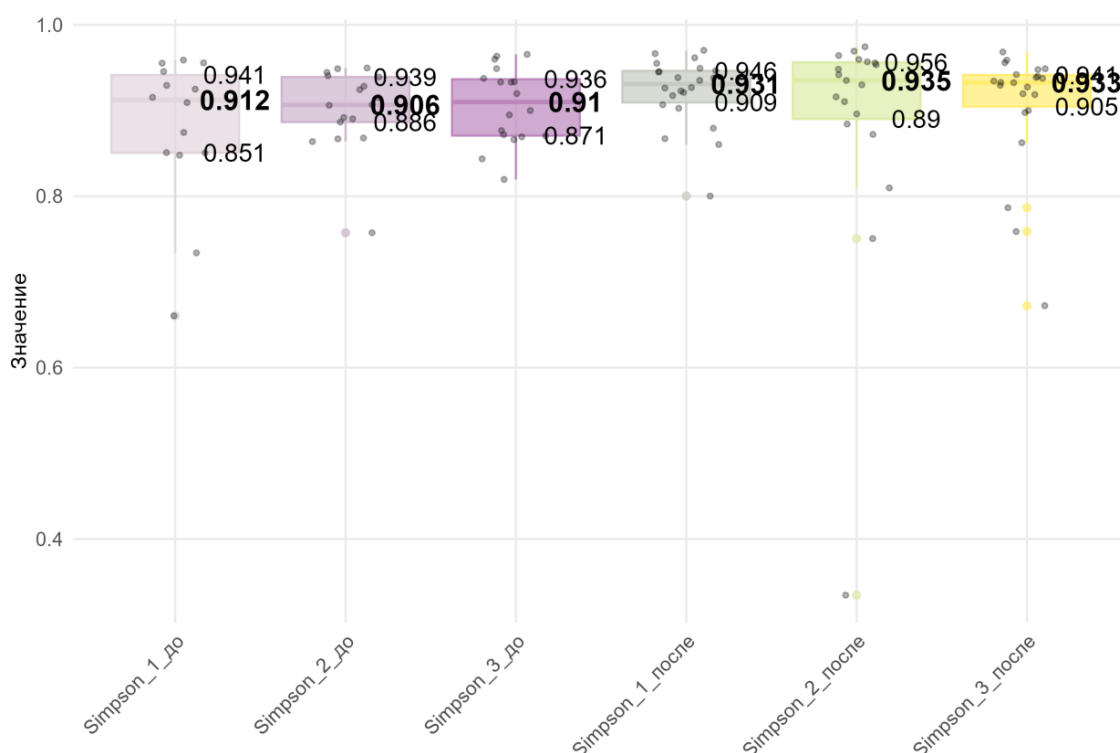


Рисунок 27 – Диаграмма распределения индекса Симпсона в группах

Для сравнения результатов расчета индекса Индекс Richness использовался дисперсионный анализ ANOVA, с post-hoc тестом Тьюки, позволяющим попарно сравнивать все выборки. Мы можем наблюдать тенденцию к изменению числа уникальных видов: в группе 1 — с 519 до 579, что может говорить о положительном изменении микробиоты у пациентов, принимающих лечение топическими глюкокортикостероидами; в группе 2 наблюдается снижение количества уникальных видов с 593 до начала терапии и до 549 после проведения терапии у пациентов, принимающих метотрексат; в группе 3, где пациенты принимали ингибиторы IL-17, наблюдается снижении с 561 до 559 уникальных микроорганизмов. Однако данные сравнения не показали статистически значимых результатов ($p < 0,05$), что требует дальнейшего изучения с изменением концентраций препаратов и схемой их применения (Таблица 61).

Таблица 61 – Сравнение индекса Индекс Richness трех групп дисперсионным анализом ANOVA с post-hoc тестом Тьюки

Сравниваемые группы	diff	P
Индекс Richness 2 до-индекс Richness 1 до	73,474790	0,5802117
Индекс Richness 3 до-индекс Richness 1 до	41,801587	0,9352342
Индекс Richness 1 после-индекс Richness 1 до	59,811688	0,7260961
Индекс Richness 2 после-индекс Richness 1 до	29,830827	0,9839725
Индекс Richness 3 после-индекс Richness 1 до	39,584416	0,9385766
Индекс Richness 3 до-индекс Richness 2 до	-31,673203	0,9749729
Индекс Richness 1 после-индекс Richness 2 до	-13,663102	0,9993932
Индекс Richness 2 после-индекс Richness 2 до	-43,643963	0,9006823
Индекс Richness 2 после-индекс Richness 2 до	-33,890374	0,9591439
Индекс Richness 1 после-индекс Richness 3 до	18,010101	0,9975184
Индекс Richness 2 после-индекс Richness 3 до	-11,970760	0,9997093
Индекс Richness 3 после-индекс Richness 3 до	-2,217172	0,9999999
Индекс Richness 2 после-индекс Richness 1 после	-29,980861	0,9724609
Индекс Richness 3 после-Richness 1 после	-20,227273	0,9944950
Индекс Richness 3 после-индекс Richness 2 после	9,753589	0,9998649

Для сравнения результатов расчета индексов Шеннона и Симпсона использовался критерий Краскела-Уоллиса с post-hoc тестом Данна. В группе 1 и 3 мы наблюдаем увеличение медианы индекса Шеннона с 3,59 до 3,62 в 1 группе и с 3,53 до 3,6 в 3 группе, что может свидетельствовать о незначительном увеличении разнообразия микробиоты, что положительно сказывается на ее стабильности. Группа 2 также демонстрирует увеличение медианы индекса Шеннона, что говорит о неоднородности результатов внутри группы и в некоторых случаях как способствует увеличению биоразнообразия (75-й перцентиль со значением 3,98), так и его значительному снижению (25-й перцентиль со значением 3,07) в отдельных случаях (Табл. 43). Индекс Симпсона также имеет сильные колебания. В группе 1 его медиана повышается с 0,912 до 0,931, в группе 2 – с 0,906 до 0,935 и в группе 3 – с 0,91 до 0,933, что говорит об увеличении доминирования отдельных видов в некоторых случаях. Однако данное сравнение также не показало статистически значимых результатов ($p < 0,05$) (Таблицы 62, 63).

Таблица 62 – Сравнение индекса Шеннона трех групп критерием Краскела-Уоллиса с post-hoc тестом Данна

Группа 1	Группа 2	P
Индекс Шеннона_1_до	Индекс Шеннона_2_до	0,992277283202097
Индекс Шеннона_1_до	Индекс Шеннона_3_до	0,629235758493672
Индекс Шеннона_1_до	Индекс Шеннона_1_после	0,244719938637266
Индекс Шеннона_1_до	Индекс Шеннона_2_после	0,285309400616369
Индекс Шеннона_1_до	Индекс Шеннона_3_после	0,458334577881417
Индекс Шеннона_2_до	Индекс Шеннона_3_до	0,618214726433819
Индекс Шеннона_2_до	Индекс Шеннона_1_после	0,222178886684129
Индекс Шеннона_2_до	Индекс Шеннона_2_после	0,264077331445194
Индекс Шеннона_2_до	Индекс Шеннона_3_после	0,438743054624819
Индекс Шеннона_3_до	Индекс Шеннона_1_после	0,477700222209765
Индекс Шеннона_3_до	Индекс Шеннона_2_после	0,534532472917209
Индекс Шеннона_3_до	Индекс Шеннона_3_после	0,797638312451091
Индекс Шеннона_1_после	Индекс Шеннона_2_после	0,945616932714588
Индекс Шеннона_1_после	Индекс Шеннона_3_после	0,63255197486693
Индекс Шеннона_2_после	Индекс Шеннона_3_после	0,694983608268463

Таблица 63 – Сравнение индекса Симпсона трех групп критерием Краскела-Уоллиса с post-hoc тестом Данна

Группа 1	Группа 2	P
Индекс Симпсона_1_до	Индекс Симпсона_2_до	0,91791074
Индекс Симпсона_1_до	Индекс Симпсона_3_до	0,645882655
Индекс Симпсона_1_до	Индекс Симпсона_1_после	0,133573611
Индекс Симпсона_1_до	Индекс Симпсона_2_после	0,135538149
Индекс Симпсона_1_до	Индекс Симпсона_3_после	0,256901629
Индекс Симпсона_2_до	Индекс Симпсона_3_до	0,708283999
Индекс Симпсона_2_до	Индекс Симпсона_1_после	0,140737133
Индекс Симпсона_2_до	Индекс Симпсона_2_после	0,143374514
Индекс Симпсона_2_до	Индекс Симпсона_3_после	0,277866467
Индекс Симпсона_3_до	Индекс Симпсона_1_после	0,27196989
Индекс Симпсона_3_до	Индекс Симпсона_2_после	0,271089828
Индекс Симпсона_3_до	Индекс Симпсона_3_после	0,481192967
Индекс Симпсона_1_после	Индекс Симпсона_2_после	0,967259931
Индекс Симпсона_1_после	Индекс Симпсона_3_после	0,677795683
Индекс Симпсона_2_после	Индекс Симпсона_3_после	0,659191889

Помимо индексов альфа-разнообразия были также рассчитаны индексы бета-разнообразия, позволяющие сравнивать микробиоту разных пациентов. В качестве индекса бета-разнообразия использовали индекс Брея-Кертиса — мера отличий в

составе видов между двумя биологическими сообществами; индекс Жаккара определяет сходство микробиоты разных пациентов, рассчитываемый как отношение размера пересечения микроорганизмов к размеру объединения. На основе индексов были построены MDS-матрицы многомерного шкалирования, показывающие различия образцов разных групп относительно друг друга (Рисунки 28, 29).

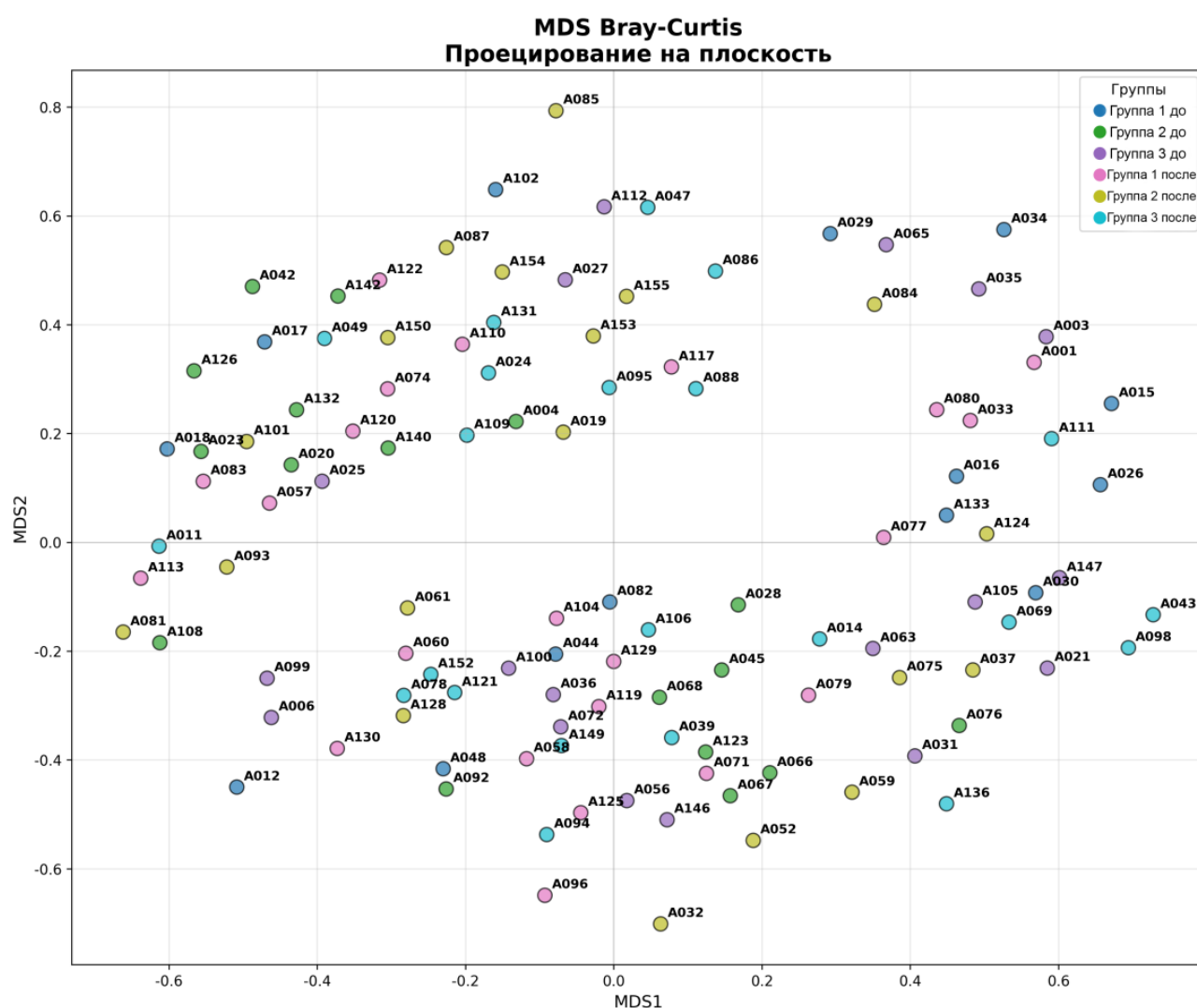


Рисунок 28 – Матрица расстояний для индекса Брея-Кертиса

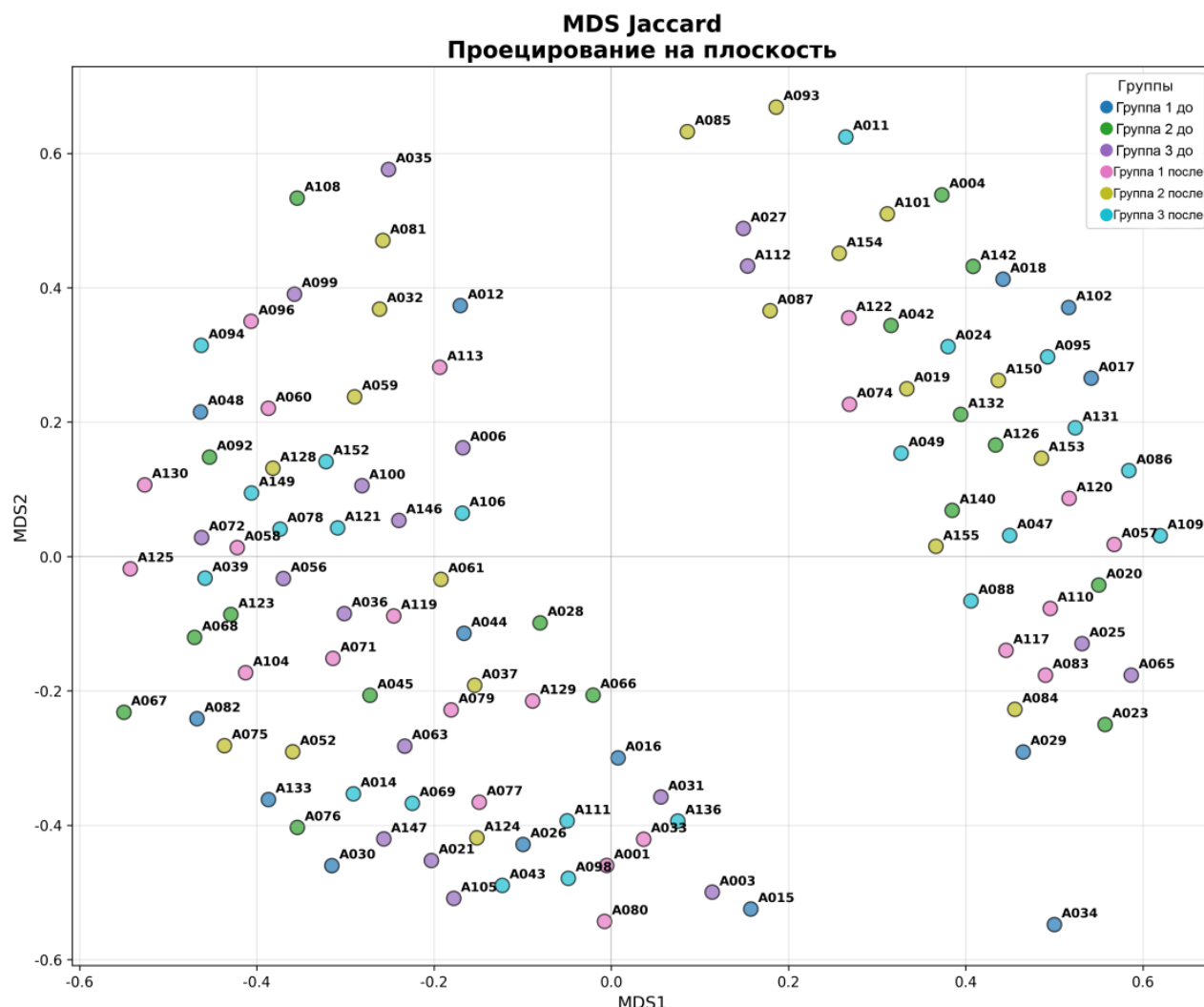


Рисунок 29 – Матрица расстояний для индекса Жаккара

Мы можем наблюдать, что точки на матрице не имеют четкой кластеризации и лежат на сравнительно одинаковом расстоянии друг от друга, но при этом не перекрываются. В контексте индекса Жаккара это означает, что образцы имеют схожий состав основных представителей микробиоты, однако имеют различия в малочисленных представителях. Индекс Брея-Кертиса в данном случае означает, что численность микробиоты может поддаваться изменению, что объясняет изменения среди доминирующих видов.

Были построены диаграммы Крона, отражающие среднее соотношение микроорганизмов в группах до и после проведения терапии (Рисунки 30-35).



Рисунок 30 – Диаграмма Крона для 1 группы до начала терапии

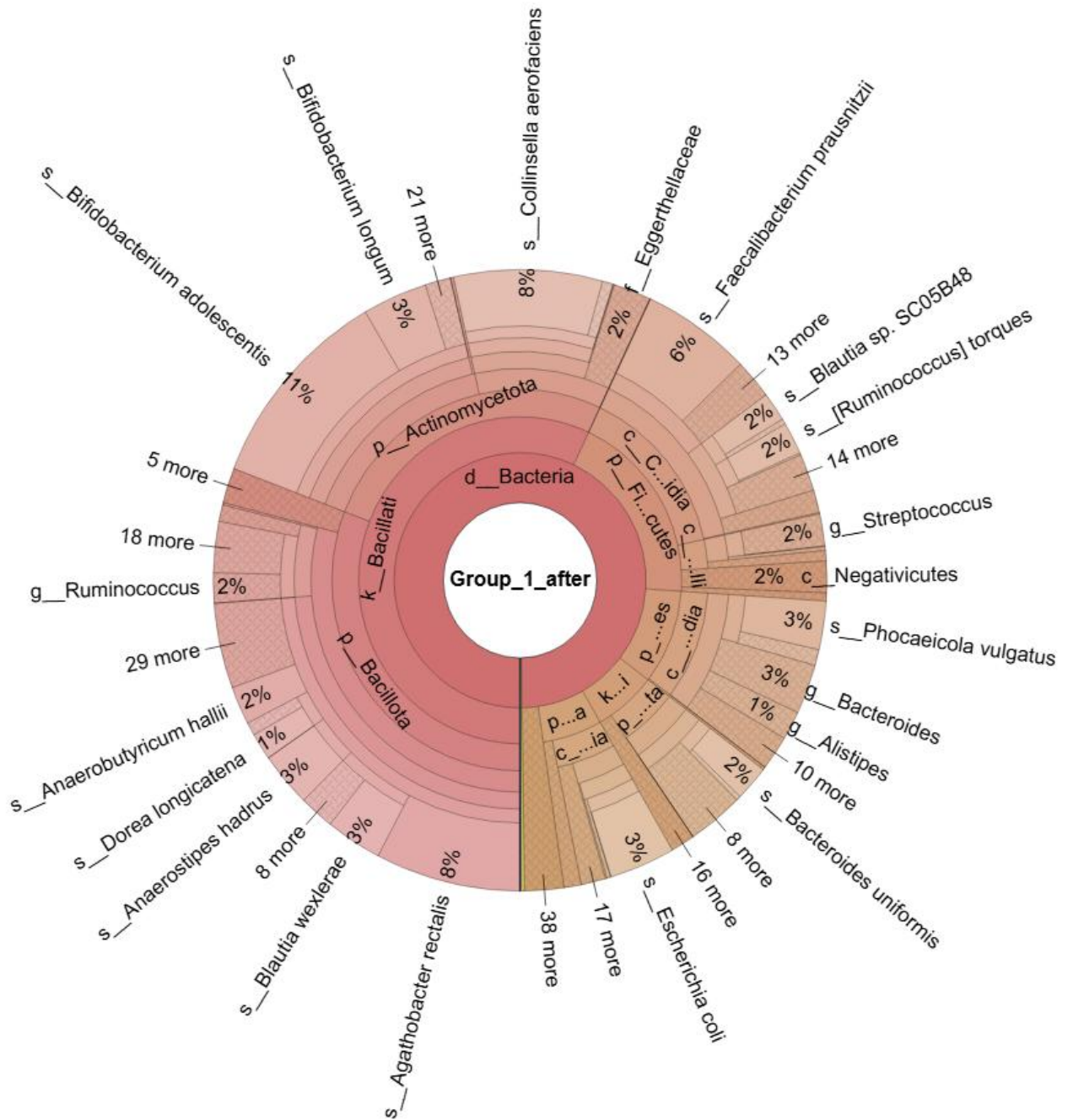


Рисунок 31 – Диаграмма Крона для 1 группы после проведения терапии

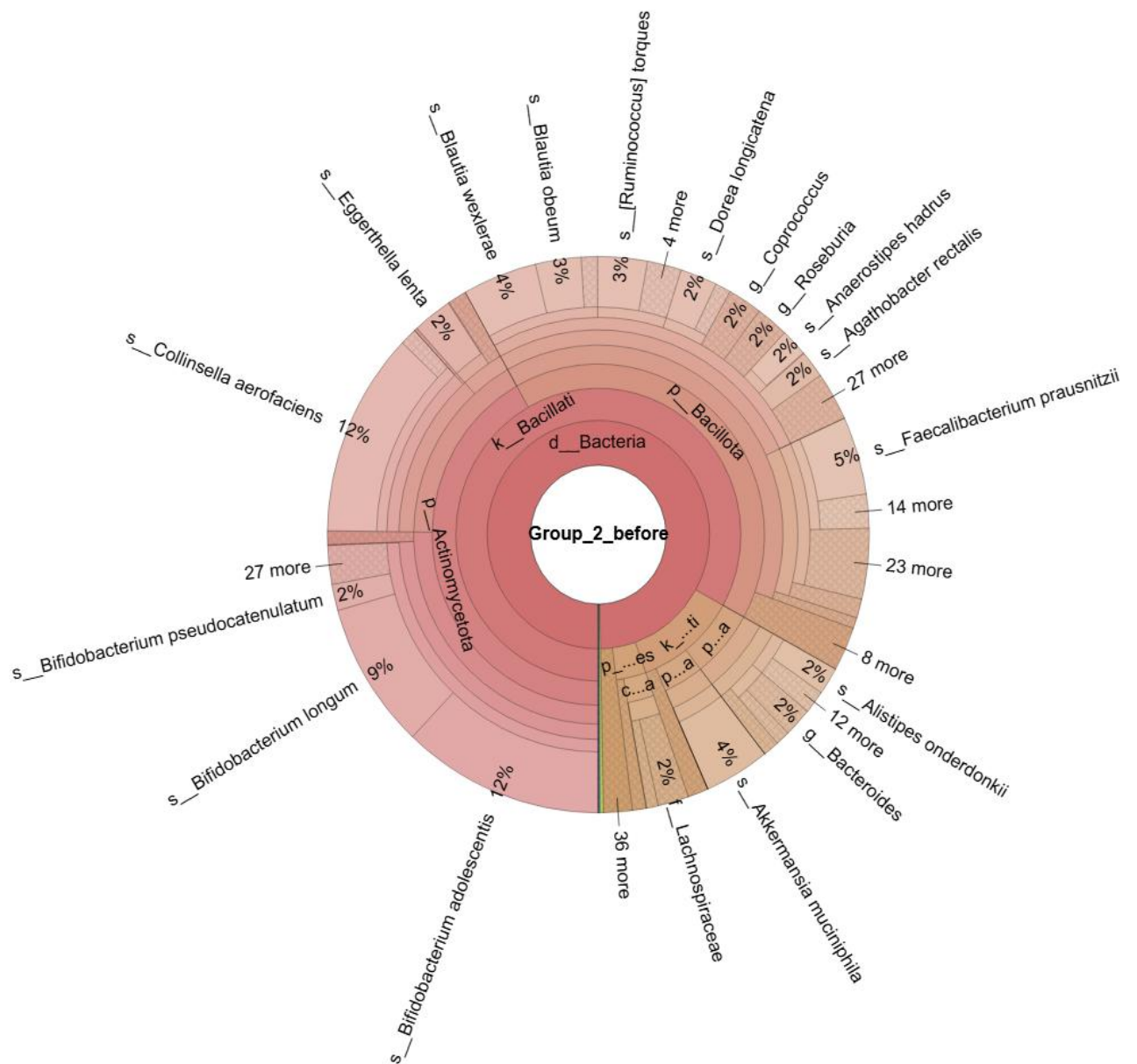


Рисунок 32 – Диаграмма Крона для 2 группы до начала терапии

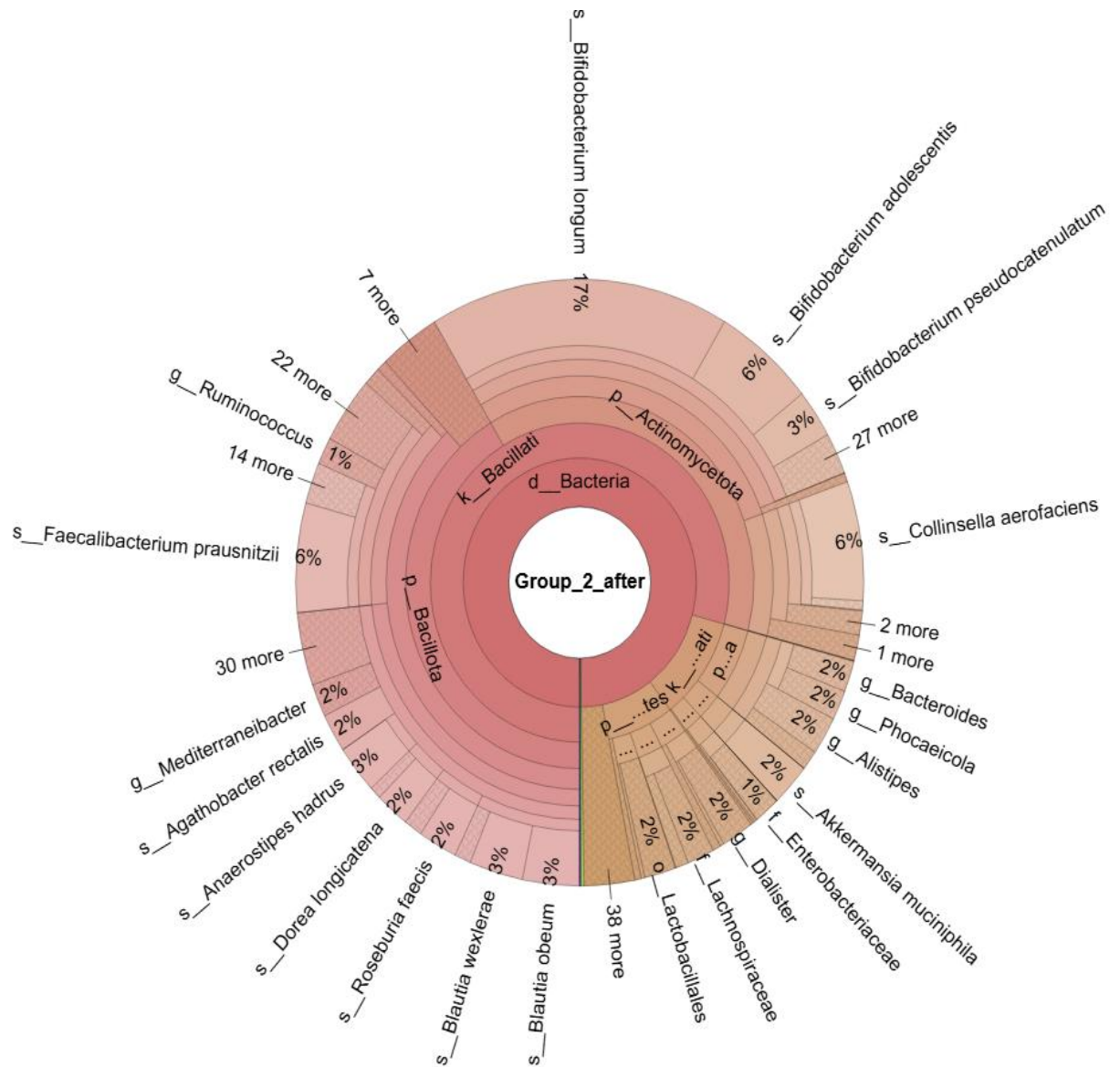


Рисунок 33 – Диаграмма Крона для 2 группы после проведения терапии



Рисунок 34 – Диаграмма Крона для 3 группы до начала терапии

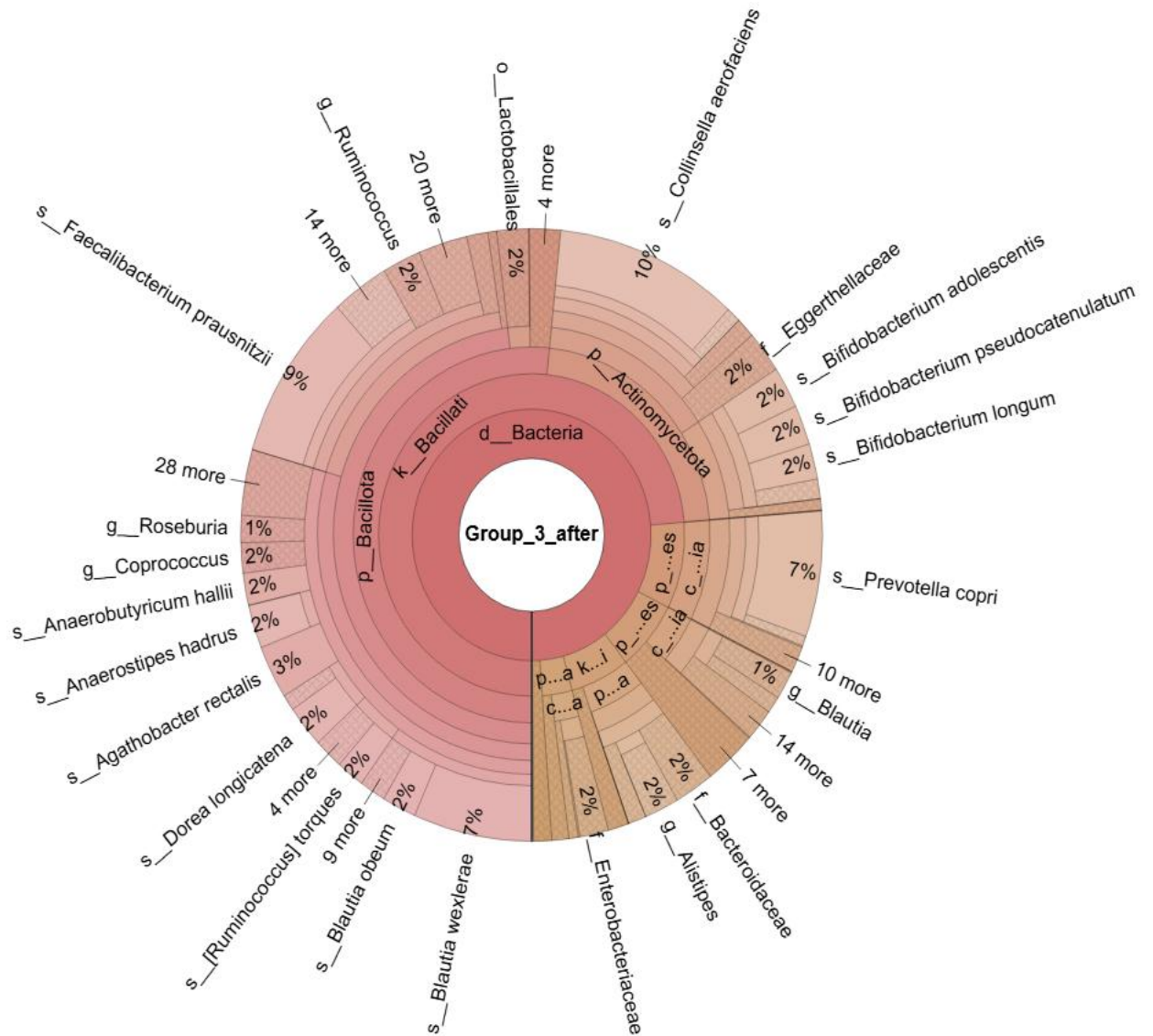


Рисунок 35 – Диаграмма Крона для 3 группы после проведения терапии

5.9. Анализ доминирующей микробиоты толстого кишечника пациентов различных групп до и после специфической терапии

Для анализа доминирующей микробиоты была составлена таблица, включающая 10 наиболее преобладающих представителей в каждой из групп (Таблица 64).

Таблица 64 – Преобладающие виды микроорганизмов в группах до и после проведения терапии

№	Группа 1 до	%	Группа 1 после	%
1	<i>Bifidobacterium longum</i>	10,13	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	10,73
2	<i>Escherichia coli</i>	9,33	<i>Collinsella aerofaciens</i>	7,82
3	<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>	7,25	<i>Agathobacter rectalis</i>	7,65
4	<i>Akkermansia muciniphila</i>	6,24	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5,76
5	<i>Collinsella aerofaciens</i>	6,23	<i>Escherichia coli</i>	3,47
6	<i>Eggerthella lenta</i>	5,32		
7	<i>Phocaeicola vulgatus</i>	3,82	<i>Blautia wexlerae</i>	2,97
8	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	3,51	<i>Anaerostipes hadrus</i>	2,85
9	<i>Phascolarctobacterium faecium</i>	2,13	<i>Phocaeicola vulgatus</i>	2,52
10	<i>Prevotella copri</i>	1,97	<i>Anaerobutyricum hallii</i>	1,98
№	Группа 2 до	%	Группа 2 после	%
1	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	12,04	<i>Bifidobacterium longum</i>	17,06
2	<i>Collinsella aerofaciens</i>	11,89	<i>Collinsella aerofaciens</i>	6,36
3	<i>Bifidobacterium longum</i>	8,56	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5,82
4	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	4,54	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	5,78
5	<i>Blautia wexlerae</i>	4,44	<i>Blautia obeum</i>	3,24
6	<i>Akkermansia muciniphila</i>	3,90	<i>Blautia wexlerae</i>	3,06
7	<i>[Ruminococcus] torques</i>	2,96	<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>	2,59

Продолжение Таблицы 64

8	<i>Blautia obeum</i>	2,72	<i>Anaerostipes hadrus</i>	2,58
9	<i>Eggerthella lenta</i>	2,34	<i>Akkermansia muciniphila</i>	2,26
10	<i>Dorea longicatena</i>	2,20	<i>Roseburia faecis</i>	2,23
№	Группа 3 до	%	Группа 3 после	%
1	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	7,35	<i>Collinsella aerofaciens</i>	10,22
2	<i>Collinsella aerofaciens</i>	7,19	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	8,85
3	<i>Bifidobacterium longum</i>	3,56	<i>Prevotella copri</i>	6,63
4	<i>Blautia sp. SC05B48</i>	3,41	<i>Blautia wexlerae</i>	6,58
5	<i>Escherichia coli</i>	3,39	<i>Agathobacter rectalis</i>	2,81
6	<i>Anaerostipes hadrus</i>	3,13	<i>Anaerostipes hadrus</i>	2,29
7	<i>Anaerobutyricum hallii</i>	2,98	<i>Dorea longicatena</i>	2,22
8	<i>[Ruminococcus] torques</i>	2,87	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	2,19
9	<i>Agathobacter rectalis</i>	2,78	<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>	2,10
10	<i>Streptococcus salivarius</i>	2,56	<i>Blautia obeum</i>	1,90

В группе 1 до и после проведения терапии наблюдается доминирование представителей рода *Bifidobacterium*, из них *B. longum* — 10,13 % до терапии и снижается до 3,40% после терапии, *B. pseudocatenulatum* входит в топ-10 микроорганизмов до проведения терапии и имеет 7,25 %, однако затем выходит из перечня доминирующих организмов, однако помимо него в группе «после» появляется *Bifidobacterium adolescentis* с 10,73 %. Другие представители также изменили свою долю в составе группы: *Escherichia coli* уменьшилась с 9,33 % до 3,47 %; *Faecalibacterium prausnitzii* возрос с 3,51 % до 5,76 %; из топ-10 вышла *Eggerthella lenta*, ранее имеющая 5,32 %. Помимо этого, возросла доля *Agathobacter rectalis* (до 7,65 %) и *Anaerostipes hadrus* (2,85 %). На основании этого можно сделать вывод, что в группе пациентов, получающих терапию топическими глюкокортикостероидами, происходило увеличение видовой гетерогенности.

В группе пациентов, принимающих метотрексат, отмечается значительный рост *Bifidobacterium longum* с 8,56 % (3-е место) до 17,06 % (1-е место). Как и в группе 1 отмечается рост *Faecalibacterium prausnitzii* с 4,54 до 5,82 %; *Anaerostipes hadrus* (2,58 % после терапии), *Roseburia faecis* (2,23 % после терапии). *Eggerthella*

lenta вышла из топ-10 микроорганизмов после терапии, также как и *Ruminococcus torques*. Помимо этого, снизилась доля *Akkermansia muciniphila* с 3,90 до 2,26 %.

В группе 3 наблюдается рост *Collinsella aerofaciens* с 7,19 до 10,22 % после проведения терапии. *Prevotella copri* также возросла с 1,97 до 6,63 %. Ее рост на фоне терапии может служить компенсаторным механизмом: при снижении IL-17 происходит увеличение колонизации определенными комменсальными бактериями.

Faecalibacterium prausnitzii осталась на достаточно высоком уровне (повышение с 7,35 до 8,85 %), что говорит о сохранении противовоспалительного потенциала. Кроме этого, из топ-10 вышли микроорганизмы, обладающие способностью индуцировать хроническое неспецифическое воспаление в организме, к которым относятся *E. coli* и *R. torques*.

5.10. Анализ факторов патогенности доминирующей микробиоты толстого кишечника пациентов различных групп до и после специфической терапии

Были получены пангеномные профили факторов патогенности в каждой из групп до и после проведения терапии. Было подсчитано количество представителей каждого класса COG во всех группах, у полученных выборок проведена проверка нормальности распределения тестом Шапиро-Уилка.

Описание групп генов ортологов было взято из базы данных COG. Выборка всех групп демонстрирует распределение, отличное от нормального ($p < 0,05$). Затем проведено попарное сравнение групп тестом Вилкоксона: статистически значимые результаты были получены в группах 2 ($p = 0,010$) и 3 ($p = 0,0003$). Распределение факторов по группам представлено в Таблице 65.

Таблица 65 – Распределение факторов патогенности по группам генов ортологов в группах с разной терапией

Группа генов ортологов	Характеристика генов, входящих в группу	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
		До	После	До	После	До	После
С	Энергетический обмен в клетке	1	1	0	2	1	0
G	Транспорт и метаболизм углеводов	0	0	0	4	2	2
H	Транспорт кофакторов и коэнзимов	2	3	0	0	0	0
I	Транспорт и метаболизм липидов	0	0	3	3	1	1
K	Регулирование процесса транскрипции	2	2	22	41	29	11
L	Регулирование процессов репликации и рекомбинации	0	0	3	0	1	0
LX	Плазмидные гены, гены транспозонов и другие мобильные генетические элементы	0	0	0	1	0	0
M	Биогенез клеточной стенки или мембраны	63	63	41	57	56	8
MN	Продукция адгезинов	1	1	1	1	1	0
N	Осуществление мобильности	35	32	37	39	35	5
NT	Синтез белков хемотаксиса	1	1	1	1	1	1
NU	Формирование инъектосом	3	3	3	3	3	2
NW	Формирование пилей	0	0	0	1	2	0
O	Посттрансляционная модификация белков	0	1	0	3	1	1
P	Транспорт и метаболизм неорганических ионов	23	13	30	32	48	8
PH	Транспорт ионов и метаболизм кофакторов	1	1	1	1	1	0
PQ	Транспорт ионов и вторичных метаболитов	6	6	0	0	0	0
Q	Биосинтез сидерофоров, антибиотиков, пигментов, бактерицинов	16	12	3	4	4	1
T	Регулирование работы сигнальных систем клетки	5	5	6	6	6	0

Продолжение Таблицы 65

U	Внутриклеточный транспорт и секреция	33	41	25	37	29	5
UX	Системы секреции 3, 4, 6 типа, островки патогенности профагов и плазмид	0	0	1	1	1	0
V	Формирование защитные механизмы	14	11	1	1	1	0
W	Формирование внеклеточных структур	1	1	0	1	1	0
Общее количество факторов патогенности		207	197	178	239	224	45

В группе 1 было выявлено незначительное снижение количества факторов патогенности, относящихся к обеспечению мобильности микроорганизмов – снижение с 35 до 32 генов. Помимо этого, было выявлено снижение количества генов транспорта и метаболизма неорганических ионов (с 23 до 13), биосинтез сидерофоров, антибиотиков и бактериоцинов (с 16 до 12), формирование защитных механизмов (с 14 до 11). Положительная динамика характерна для генов внеклеточного транспорта (рост с 33 до 41) и транспорта кофакторов и коэнзимов (с 2 до 3), также после проведения терапии был отмечен фактор посттрансляционной модификации белка. Все эти изменения не несут статистической значимости ($p = 0,445$) и могут быть описаны как тенденции и как следствие, подтверждают отсутствие значимых изменений вирулентности представителей просветной микробиоты толстой кишки у пациентов, получавших топические глюкокортикостероиды.

Для группы 2 характерно значительное увеличение общего количества факторов патогенности – рост с 178 до проведения терапии до 239 после проведения терапии. Это может говорить об общем увеличении патогенности представителей кишечной микробиоты. Факторы регулирования процесса транскрипции продемонстрировали наиболее выраженный рост — с 22 до 41, что может свидетельствовать об интенсификации адаптивных реакций бактерий на фоне иммуносупрессии, переключении метаболических путей и повышенной

активации генов вирулентности. Класс генов биогенеза клеточной стенки также увеличился с 41 до 57 факторов, что может свидетельствовать о повышенном синтезе пептидогликанов и других компонентов клеточной стенки, что является механизмом усиления устойчивости к стрессовому воздействию. Класс внутриклеточного транспорта и секреции также продемонстрировал рост с 25 до 37 генов. Гены систем секреции играют ключевую роль в доставке эффекторных молекул, модулирующих воспаление и иммунный ответ. Классы N, G, P и O продемонстрировали незначительное увеличение. Категории, связанные с синтезом сидерофоров, защитными механизмами и адгезией, остались стабильными или изменились незначительно, что позволяет предположить сохранение базовых механизмов колонизации и выживания на фоне проводимой цитостатической терапии. Таким образом, в группе 2 на фоне терапии метотрексатом наблюдается не снижение, а активация широкого спектра генов, ассоциированных с вирулентностью микробиоты.

В группе пациентов, получавших генно-инженерную биологическую терапию, зафиксированы наиболее выраженные изменения микробиома, характеризующиеся значительным снижением суммарного количества генов, ассоциированных с функциональными категориями COG, с 224 до 45. Данный показатель отражает не только количественную редукцию бактериальной массы, но и качественную перестройку микробного сообщества, сопровождающуюся элиминацией значительной части генетического материала, связанного с факторами патогенности. Группа факторов биогенеза клеточной стенки или мембраны продемонстрировала критическое снижение с 56 до 8. Категория генов осуществления мобильности снизилась с 35 до 5, а гены формирования пилей – с 2 до 0, что свидетельствует об утрате бактериями способности к адгезии. Внутриклеточный транспорт и секреция также продемонстрировали сокращение с 29 до 5. Учитывая, что в данную категорию входят системы секреции, участвующие в доставке факторов вирулентности, их редукция является одним из ключевых маркеров снижения патогенного потенциала. Категория генов транспорта и метаболизма неорганических ионов снизилась с 48 до 8, что отражает

ослабление механизмов ионного гомеостаза, необходимых для выживания бактерий в условиях стресса. Группа факторов биосинтеза сидерофоров сократилась с 4 до 1, указывая на ослабление конкурентных стратегий, направленных на захват железа в условиях дефицита микроэлементов. Факторы регулирования транскрипции также продемонстрировали снижение с 29 до 11, а гены, ответственные за работу сигнальных систем – с 6 до 0. Полная элиминация генов сигнальных систем свидетельствует о снижении способности бактерий к адаптивному ответу на изменение условий среды. Помимо вышеперечисленных изменений количества факторов патогенности произошло полное элиминирование таких классов, как: MN (продукция адгезинов), NT (синтез белков хемотаксиса), PH (транспорт ионов и метаболизм кофакторов), PQ (транспорт ионов и вторичных метаболитов), T (сигнальные системы), UX (системы секреции 3,4,6 типа), V (защитные механизмы) и W (внеклеточные структуры).

5.11. Резюме

У исследуемых пациентов с псориазом орофарингеальная и кожная микробиота имеет скудное биологическое разнообразие, что связано с иммунологическими и микробиологическими особенностями течения данного заболевания. Отсутствие статистически значимых различий между пациентами исследуемых групп до начала терапии (за исключением трех микроорганизмов, выделенных в единичных количествах с пораженных участков кожи во 2 группе исследования) свидетельствует о корректном и репрезентативном распределении выборки [19, 52].

У пациентов 1 группы, получавших терапию топическими кортикостероидами, в орофарингеальной микробиоте после лечения статистически значимо увеличилась частота выделения *S. salivarius* и *S. parasanguinis*. *S. salivarius* также достоверно чаще выделялся и у пациентов 3 группы лечения, получавших терапию ингибиторами IL-17.

У пациентов 3 группы в орофарингеальной микробиоте после лечения достоверно возросла частота выделения *N. subflava* и *N. mucosa*. Для 1 группы лечения отмечался рост частоты выделения *N. flavescens* в ротоглотке.

R. mucilaginosa статистически значимо чаще выделялась в орофарингеальном биотопе у пациентов 3 группы после лечения ингибиторами IL 17. Увеличение частоты выделения *Rothia mucilaginosa* в ротоглотке 3 группы после терапии можно рассматривать как микробиологический маркер уменьшения системного воспаления и клинического улучшения на фоне блокирования оси IL-17.

После лечения *S. epidermidis* статистически значимо чаще выявлялся как в ротоглотке, так и в коже пациентов 1 группы. Также в коже пациентов 1 группы после лечения достоверно чаще выделялись *M. luteus*, и *S. capitis*, при этом частота выделения *S. aureus* значимо снижалась. *S. epidermidis* — один из ключевых представителей нормальной микробиоты кожи и слизистых.

Во 2 группе, получавшей метотрексат, после лечения в коже отмечено появление *E. faecalis*, не регистрировавшегося до начала терапии.

Таким образом, терапия топическими кортикостероидами и ингибиторами IL-17 продемонстрировала наибольшую эффективность в восстановлении микробиологического разнообразия и снижении количества условно-патогенных микроорганизмов ротоглотки и пораженных участков кожи у пациентов с псориазом. В то же время терапия метотрексатом не показала значимого влияния на улучшение состояния микробиоты исследуемых биотопов.

По результатам метагеномного исследования образцов фекалий пациентов с псориазом до и после проведения трех различных видов терапии были выявлены разнонаправленные сдвиги в составе кишечной микробиоты.

Во всех группах отмечается снижение патогенной микробиоты (*E. coli*, *E. lenta*, *R. torques*) и увеличение числа нормобиоты (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Agathobacter rectalis*, *Anaerostipes hadrus*, *Bifidobacterium longum*), что, предположительно, положительно влияет на состояние пациентов.

В группе пациентов, получающих терапию топическими глюкокортикостероидами, до и после проведения терапии наблюдается доминирование представителей рода *Bifidobacterium*. Другие представители также изменили свою долю в составе группы: *Escherichia coli* уменьшилась, что может указывать на снижение воспаления и эндотоксинемии; *Faecalibacterium prausnitzii* возрос; из топ-10 вышла *Eggerthella lenta*.

Также возросла доля *Agathobacter rectalis* и *Anaerostipes hadrus*. Микробиота толстой кишки имела тенденцию к изменению к доминирующей микробиоте – сдвиг в сторону противовоспалительного профиля и закрепление нормобиоты.

Тенденции в изменении альфа-индекса Индекс Richness указывают на увеличение разнообразия при терапии топическими глюкокортикостероидами, что может отражать происходящие сдвиги в сторону увеличения уникальных видов микроорганизмов.

При терапии метотрексатом произошло снижение среднего числа уникальных видов, причиной которому мог послужить цитостатический эффект препарата.

При терапии ингибиторами IL-17 наблюдаются колебания в процентном соотношении доминирующих видов. Наблюдается рост *Collinsella aerofaciens* после проведения терапии, что является ключевым отличием от группы 2.

Индексы Шеннона и Симпсона демонстрируют разнородность результатов во всех группах. Матрицы расстояний Брея-Кертиса и Жаккара также показали отсутствие четкой кластеризации образцов по группам лечения — таким образом сохраняется основной состав доминирующих таксонов, но их соотношение колеблется до и после проведения терапии. Можно заключить, что на фоне применения разных видов терапии наблюдаются колебания качественного и количественного состава микробиома, однако не все результаты носят статистически значимый характер, что может быть связано как с особенностями проведения эксперимента, так и с необходимостью учета других факторов (размера выборки, концентрации активных веществ и периодичность терапии).

Проведенный анализ факторов патогенности просветной микробиоты кишечника пациентов демонстрирует статистическую зависимость между типом терапии и динамикой изменения факторов патогенности.

В группе 1 не наблюдается значимых изменений пангенома факторов патогенности. В группе пациентов, получавших цитостатическую терапию зафиксировано увеличение общего количества генов с 178 до 239. Наблюдался рост практически всех категорий, ассоциированных с вирулентностью: регуляции транскрипции (K), биогенеза клеточной стенки (M), секреторных систем (U), подвижности (N), изменений метаболизма (G, O, P, Q).

На основании полученных данных можно предположить, что иммуносупрессивный эффект метотрексата способен увеличивать общую вирулентность просветной кишечной микробиоты. У пациентов, получавших генно-инженерную биологическую терапию было выявлено сокращение суммарного количества генов, кодирующих факторы патогенности, с 224 до 45. Наблюдалась элиминация ключевых групп факторов патогенности: структурных компонентов (M, N, NW), секреторных систем (U, NU), регуляторных и сигнальных каскадов (K, T), метаболических адаптаций (P, Q), а также полное исчезновение ряда категорий, прямо ассоциированных с вирулентностью (MN, NT, PH, PQ, T, UX, V, W).

Всё это может свидетельствовать о косвенном влиянии генно-инженерной биологической терапии на качественные изменения в характеристиках микробиома кишечника за счет значительного сокращения генов, кодирующих факторы патогенности [51].

ГЛАВА 6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА НА ОСНОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Несмотря на существенный прогресс в терапии псориаза и появлении новых лекарственных средств, значимой проблемой остается вариабельность индивидуального ответа пациентов на системную терапию. Эмпирический подбор лечения не всегда оказывается клинически эффективным и может приводить к необоснованному применению дорогостоящих препаратов, развитию нежелательных явлений, снижению комплаентности пациента. Данные негативные последствия вызывают как ухудшение качества жизни пациентов, так и увеличение общих затрат на здравоохранение. В связи с этим разработка и внедрение методов прогнозирования эффективности системной терапии на этапе ее выбора является одной из актуальных задач современной дерматологии и иммунологии, соответствующих принципам персонализированной медицины.

6.1. Прогнозирование эффективности системной иммуносупрессивной терапии псориаза

На данный момент применение системной иммуносупрессивной терапии является основным и доступным методом лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. В нашем исследовании спустя 3 месяца получения системных цитостатиков эффекта от лечения удалось достигнуть лишь у 36,5 % пациентов. Помимо этого, у 27,5 % пациентов после трехмесячного курса терапии не исчезли и не уменьшились поражения суставов. Исходя из полученных данных и учитывая то, что лечение псориаза вульгарного и псориаза артропатического имеет разные цели (снижение кожных проявлений и снижение суставных проявлений соответственно), было принято решение для пациентов с ПсА построить отдельную прогностическую модель.

В Таблице 66 представлены исходные клинические показатели пациентов с псориазом в зависимости от исхода лечения спустя 3 месяца системной иммуносупрессивной терапии.

Таблица 66 – Исходные клинические показатели пациентов с псориазом в зависимости от ответа на терапию через 3 месяца системной иммуносупрессивной терапии

Показатель		Итог лечения				P
		Отсутствие эффекта		Улучшение		
		M ± SD	95 % ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Возраст, лет		45,47 ± 12,43	39,08 – 51,86	44,50 ± 15,22	31,77 – 57,23	0,867
		Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
PASI		18,00	17,00 – 19,00	31,50	24,50 – 50,50	0,015*
BSA		17,00	15,00 – 19,00	28,50	20,25 – 46,75	0,021*
Длительность заболевания, месяцев		9,00	5,00 – 15,00	3,50	1,75 – 9,50	0,114
		%		%		
Пол	Муж	51,4		50,0		1,000
	Жен	48,6		50,0		
Семейный анамнез	Не отягощен	100,0		75,0		0,093
	Отягощен	0,0		25,0		
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Отмечено, что в группе пациентов с отсутствием эффекта на терапию исходные показатели PASI и BSA были выше по сравнению с группой пациентов с улучшением. По другим клинико-анамнестическим показателям достоверных различий в группе обнаружено не было.

В Таблице 67 представлены исходные иммунологические показатели пациентов с псориазом в зависимости от исхода лечения спустя 3 месяца системной иммуносупрессивной терапии.

Таблица 67 – Исходные иммунологические показатели пациентов с псориазом в зависимости от ответа на терапию через 3 месяца системной иммуносупрессивной терапии

Показатель	Итог лечения				P
	Отсутствие эффекта		Улучшение		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
IL-12, пг/мл	10,00	9,03 – 11,00	9,03	8,48 – 9,14	0,041*
IL-17, пг/мл	27,73	25,58 – 29,53	29,52	29,29 – 29,62	0,010*
IL-23a, пг/мл	11,28	11,00 – 12,19	11,23	10,89 – 11,53	0,641
IL-26, пг/мл	13,16	12,71 – 14,37	15,86	13,29 – 17,64	0,190
αTNF, пг/мл	3,10	2,39 – 3,96	2,94	2,44 – 3,61	0,683
IL-4, пг/мл	4,07	3,06 – 8,77	3,31	2,28 – 6,99	0,415
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В группе пациентов с улучшением средние значения IL-12 были ниже ($p = 0,041$), в то время как значения IL-17 наоборот: выше ($p = 0,010$) по сравнению с группой пациентов без эффекта от терапии.

По результатам статистической обработки, уровень IL-12 в сыворотке крови до начала системной иммуносупрессивной терапии псориаза оказался статистически значимым предиктором исхода лечения. AUC составила 0,757 (95% ДИ: 0,565 – 0,950, $p < 0,041$), что указывает на хорошую прогностическую точность модели согласно экспертной шкале Hosmer.

Пороговое значение уровня IL-12 в сыворотке крови до начала лечения составило 9,13 пг/мл. Отсутствие эффекта системной иммуносупрессивной терапии псориаза прогнозировалось при значении IL-12 до лечения выше данной величины. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 70,6% и 62,5%, соответственно.

В целях повышения прогностической способности была предпринята попытка построить многофакторную модель. Показатели, продемонстрировавшие статистические различия между группами пациентов в зависимости от итога лечения, были рассмотрены в качестве возможных предикторов исхода терапии системными цитостатиками. Были разработаны прогностические модели для определения вероятности наступления улучшения от лечения системными цитостатиками методом бинарной логистической регрессии.

Наблюдаемая зависимость для группы пациентов с псориазом описывается формулой (10):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (10)$$

$$z = 4,865 + 0,064 \times BSA - 0,781 \times IL-12,$$

где P — оценка вероятности улучшения спустя 3 месяца после лечения; z — значение логистической функции (улучшение и отсутствие эффекта от терапии); BSA — индекс BSA до лечения; $IL-12$ — концентрация $IL-12$ в сыворотке крови до лечения, пг/мл; e — экспонента ($e = 2,7182$ — константа); 4,865, 0,064, -0,781 — коэффициенты, полученные экспериментально.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,007$). Для оценки зависимости вероятности наступления улучшения спустя 3 месяца приема системных цитостатиков от значения логистической функции P был проведен ROC-анализ (Рисунок 36). AUC составила 0,838 (95 % ДИ: 0,650 – 1,000), что указывает на отличную прогностическую точность модели согласно экспертной шкале Hosmer.

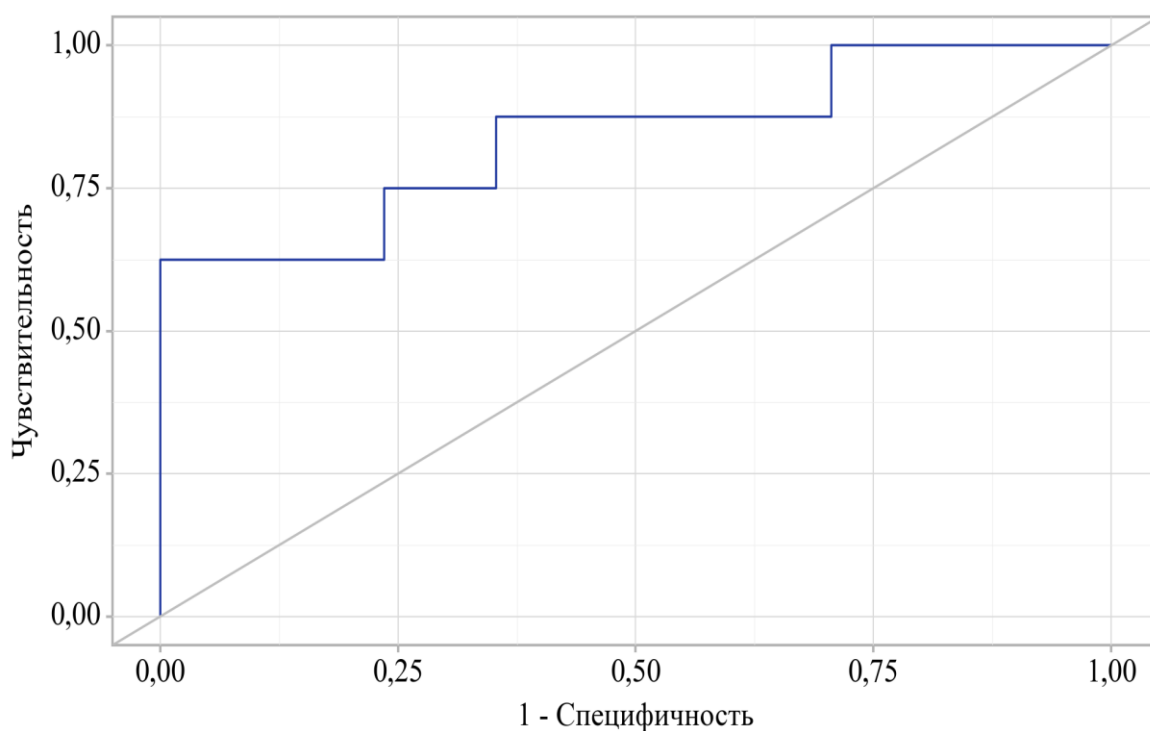


Рисунок 36 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наступления улучшения спустя 3 месяца приема системных цитостатиков у пациентов с псориазом вульгарным от значения логистической функции P

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,310. Отсутствие эффекта от лечения прогнозировалось при значении P ниже данной величины или равном ей. Чувствительность полученной прогностической модели составила 75,0 %, специфичность — 76,5 % (PPV 76,1 % и NPV 75,4 %).

Таким образом, многофакторная прогностическая модель, основанная на определении не только уровня IL-12 в сыворотке крови до начала системной иммуносупрессивной терапии псориаза, но и оценке индекса BSA, продемонстрировала более высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с однофакторной моделью.

6.2. Прогнозирование эффективности системной иммуносупрессивной терапии псориаза артропатического

В Таблице 68 представлены исходные клинические показатели пациентов с псориазом артропатическим в зависимости от исхода лечения спустя 3 месяца системной иммуносупрессивной терапии.

Таблица 68 – Исходные клинические показатели пациентов с псориазом артропатическим в зависимости от ответа на терапию через 3 месяца системной иммуносупрессивной терапии

Показатель		Итог лечения				P
		Отсутствие эффекта		Улучшение		
		М ± SD	95 % ДИ	М ± SD	95 % ДИ	
Возраст, лет		43,19 ± 11,31	39,11 – 47,26	49,53 ± 15,96	41,84 – 57,22	0,104
		Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
PASI		18,00	17,00 – 19,00	29,00	21,00 – 52,50	< 0,001*
BSA		16,00	15,00 – 18,00	35,00	18,00 – 54,50	< 0,001*
Длительность заболевания, месяцев		12,00	7,50 – 20,00	14,00	3,50 – 22,00	0,704
Показатель		%		%		
Пол	Муж	40,6		26,3		1,000
	Жен	59,4		73,7		
Семейный анамнез	Не отягощен	87,5		68,4		0,026*
	Отягощен	12,5		31,6		
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Отмечено, что в группе пациентов с улучшением на терапию исходные показатели PASI и BSA были выше по сравнению с группой пациентов с отсутствием эффекта. Также установлено, что у пациентов с отсутствием эффекта на терапию семейный анамнез по псориазу чаще был не отягощен.

В Таблице 69 представлены исходные иммунологические показатели пациентов с псориазом артропатическим в зависимости от исхода лечения спустя 3 месяца системной иммуносупрессивной терапии.

Таблица 69 – Исходные иммунологические показатели пациентов с псориазом артропатическим в зависимости от ответа на терапию через 3 месяца системной иммуносупрессивной терапии

Показатель	Итог лечения				p
	Отсутствие эффекта		Улучшение		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
IL-12, пг/мл	9,59	8,98 – 10,69	8,98	8,01 – 9,11	0,001*
IL-17, пг/мл	29,34	26,62 – 29,56	29,27	27,30 – 29,54	0,961
IL-23а, пг/мл	11,35	11,10 – 12,18	11,24	11,02 – 11,62	0,533
IL-26, пг/мл	14,20	12,38 – 15,51	15,85	13,23 – 18,42	0,131
αTNF, пг/мл	2,79	2,30 – 3,30	3,11	2,56 – 3,62	0,345
IL-4, пг/мл	3,99	2,49 – 7,63	4,66	2,49 – 8,80	0,495
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В группе пациентов с улучшением средние значения IL-12 были ниже ($p = 0,001$) по сравнению с группой пациентов без эффекта от терапии.

Таким образом, уровень IL-12 в сыворотке крови до начала системной иммуносупрессивной терапии псориаза артропатического является статистически значимым предиктором итога лечения ($AUC = 0,779$; 95% ДИ: 0,601 – 0,957, $p < 0,017$), что указывает на хорошую прогностическую точность модели согласно экспертной шкале Hosmer (Рисунок 37).

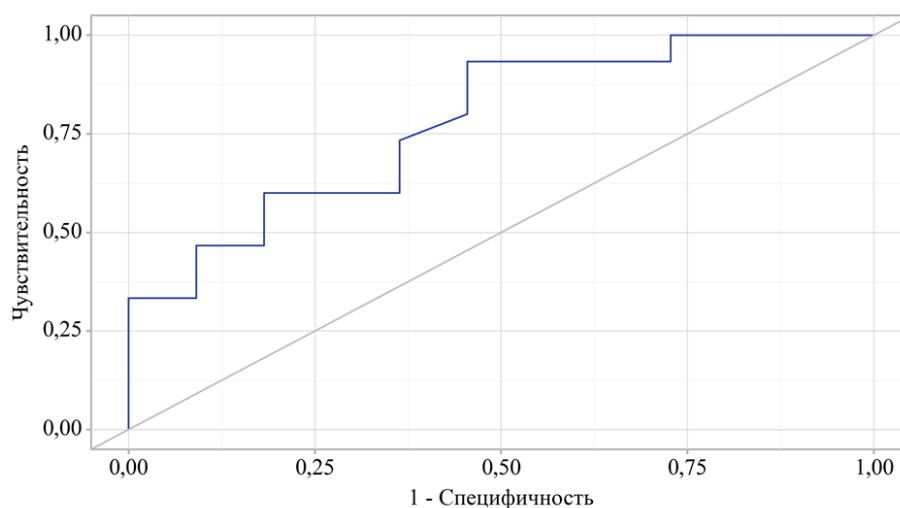


Рисунок 37 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность уровня IL-12 в сыворотке крови до лечения при прогнозировании исхода системной иммуносупрессивной терапии псориаза артропатического

Пороговое значение уровня IL-12 в сыворотке крови до начала лечения составило 8,74 пг/мл. Отсутствие системной иммуносупрессивной терапии псориаза артропатического прогнозировалось при значении IL-12 до лечения выше данной величины. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 73,3% и 63,6%, соответственно (Рисунок 38). Построить многофакторную модель в данном случае нам не удалось.

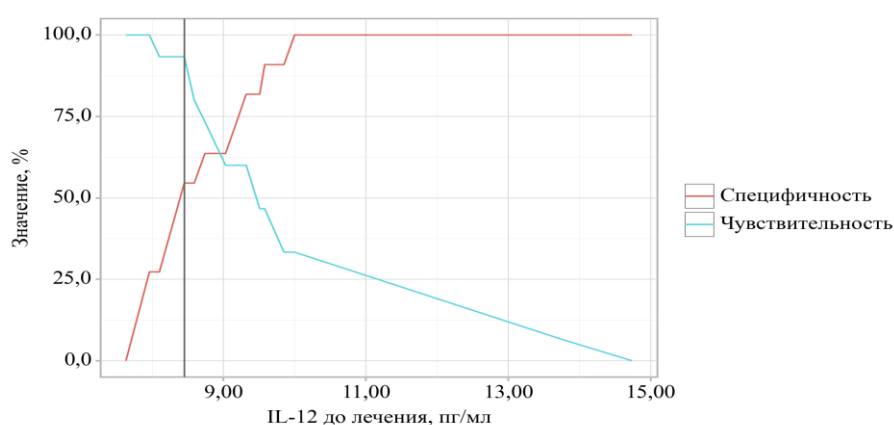


Рисунок 38 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня IL-12 в сыворотке крови до начала лечения при оценке вероятности исхода системной иммуносупрессивной терапии псориаза артропатического

Полученные данные легли в основу разработки способа определения риска неэффективности системной иммуносупрессивной терапии у пациентов с псориазом (Патент на изобретение RU 2848879), способа прогнозирования риска неэффективности системной иммуносупрессивной терапии через три месяца после начала лечения у пациентов с псориазом артропатическим (Патент на изобретение RU 2848878), а также калькулятора для прогнозирования эффективности системной иммуносупрессивной терапии у пациентов с псориазом (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2025667602).

6.3. Прогнозирование эффективности применения генно-инженерной биологической терапии для псориаза

В нашем исследовании спустя 3 месяца терапии псориаза генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) эффекта от лечения удалось достигнуть у 75 % пациентов. При этом поражение суставов после лечения сохранилось лишь у 6 пациентов. В связи с этим для данной группы терапии была построена единая прогностическая модель.

В Таблице 70 представлены исходные клинические показатели пациентов с псориазом, получающих ГИБТ, в зависимости от исхода лечения спустя 3 месяца.

Таблица 70 – Исходные клинические показатели пациентов с псориазом, получающих ГИБТ, в зависимости от ответа на терапию через 3 месяца

Показатель	Итог лечения				Р
	Отсутствие эффекта		Улучшение		
	М ± SD	95% ДИ	М ± SD	95 % ДИ	
Возраст, лет	46,92 ± 12,69	39,26 – 54,59	49,92 ± 10,37	46,56 – 53,28	0,397
Длительность заболевания, месяцев	20,54 ± 8,63	15,32 – 25,75	20,05 ± 10,11	16,77 – 23,33	0,877

Продолжение Таблицы 70

		Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
PASI		17,00	15,00 – 19,00	19,00	18,00 – 44,00	<0,001*
BSA		16,00	13,00 – 19,00	18,00	15,50 – 73,50	0,003*
		%		%		
Пол	жен	38,5		53,8		0,523
	муж	61,5		46,2		
Семейный анамнез	Не отягощен	92,3		74,4		0,292
	Отягощен	7,7		25,6		
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Отмечено, что у пациентов с отсутствием эффекта на терапию медианные значения исходных показателей PASI и BSA были немного ниже по сравнению с группой пациентов с улучшением.

В Таблице 71 представлены исходные иммунологические показатели пациентов с псориазом, получающих ГИБТ, в зависимости от исхода лечения спустя 3 месяца.

Таблица 71 – Исходные иммунологические показатели пациентов с псориазом, получающих ГИБТ, в зависимости от ответа на терапию через 3 месяца

Показатель	Итог лечения				P
	Отсутствие эффекта		Улучшение		
	Me (M ± SD)	Q ₁ – Q ₃ (95 % ДИ)	Me (M ± SD)	Q ₁ – Q ₃ (95 % ДИ)	
IL-12, пг/мл	9,01	8,56 – 10,31	9,35	8,12 – 10,45	0,642
IL-17, пг/мл	25,18 ± 2,60	23,61 – 26,76	28,34 ± 2,18	27,64 – 29,05	< 0,001*
IL-23a, пг/мл	11,09	10,98 – 11,13	11,20	10,91 – 11,48	0,290

Продолжение Таблицы 71

IL-26, пг/мл	11,50	10,92 – 15,90	15,31	11,39 – 19,70	0,220
α TNF, пг/мл	2,82	2,02 – 3,40	2,55	2,30 – 3,21	0,650
IL-4, пг/мл	2,59	2,34 – 5,78	5,14	2,77 – 7,38	0,151
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

В группе пациентов с улучшением средние значения IL-17 были выше ($p \leq 0,001$) по сравнению с группой пациентов без эффекта от терапии.

Показатели, продемонстрировавшие статистические различия между группами пациентов в зависимости от итога лечения, были рассмотрены в качестве возможных предикторов исхода генно-инженерной биологической терапии.

По результатам ROC-анализа предиктором, демонстрирующим лучшую дискриминационную способность при прогнозировании отсутствия эффекта от ГИБТ оказался уровень IL-17 в сыворотке крови до лечения.

При оценке дискриминационной способности отсутствия эффекта ГИБП от уровня IL-17 в сыворотке крови до лечения (пг/мл) была получена следующая ROC-кривая (Рисунок 39).

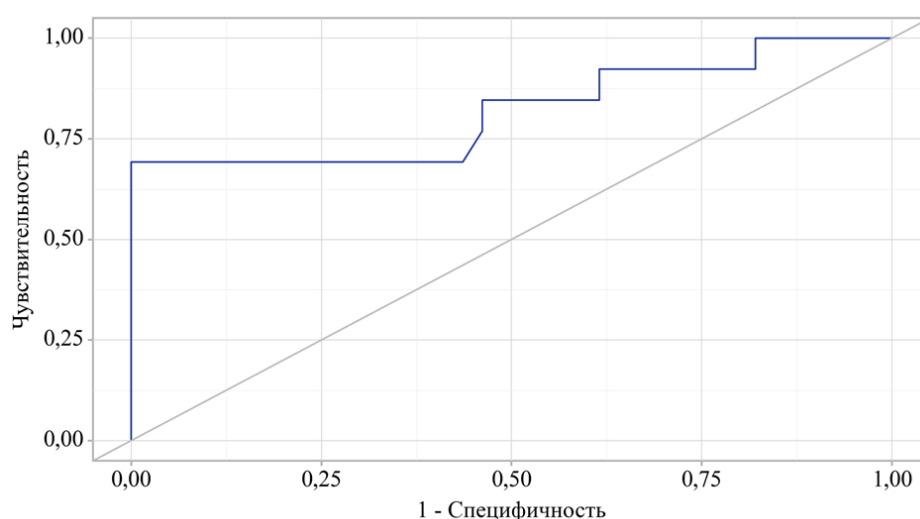


Рисунок 39 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность уровня IL-17 в сыворотке крови до лечения (пг/мл) при прогнозировании исхода генно-инженерной биологической терапии псориаза спустя 3 месяца лечения

Таким образом, уровень IL-17 в сыворотке крови до начала генно-инженерной биологической терапии псориаза является статистически значимым предиктором итога лечения ($AUC = 0,820$; 95% ДИ: 0,703 – 0,937, $p < 0,001$).

Пороговое значение уровня IL-17 в сыворотке крови до начала лечения составило 26,44 пг/мл. Отсутствие эффекта генно-инженерной биологической терапии псориаза прогнозировалось при значении IL-17 до лечения ниже данной величины. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 69,2% и 82,1%, соответственно (Рисунок 40). AUC составила 0,820 (95% ДИ: 0,670 – 0,969), что указывает на отличную прогностическую точность модели согласно экспертной шкале Hosmer.

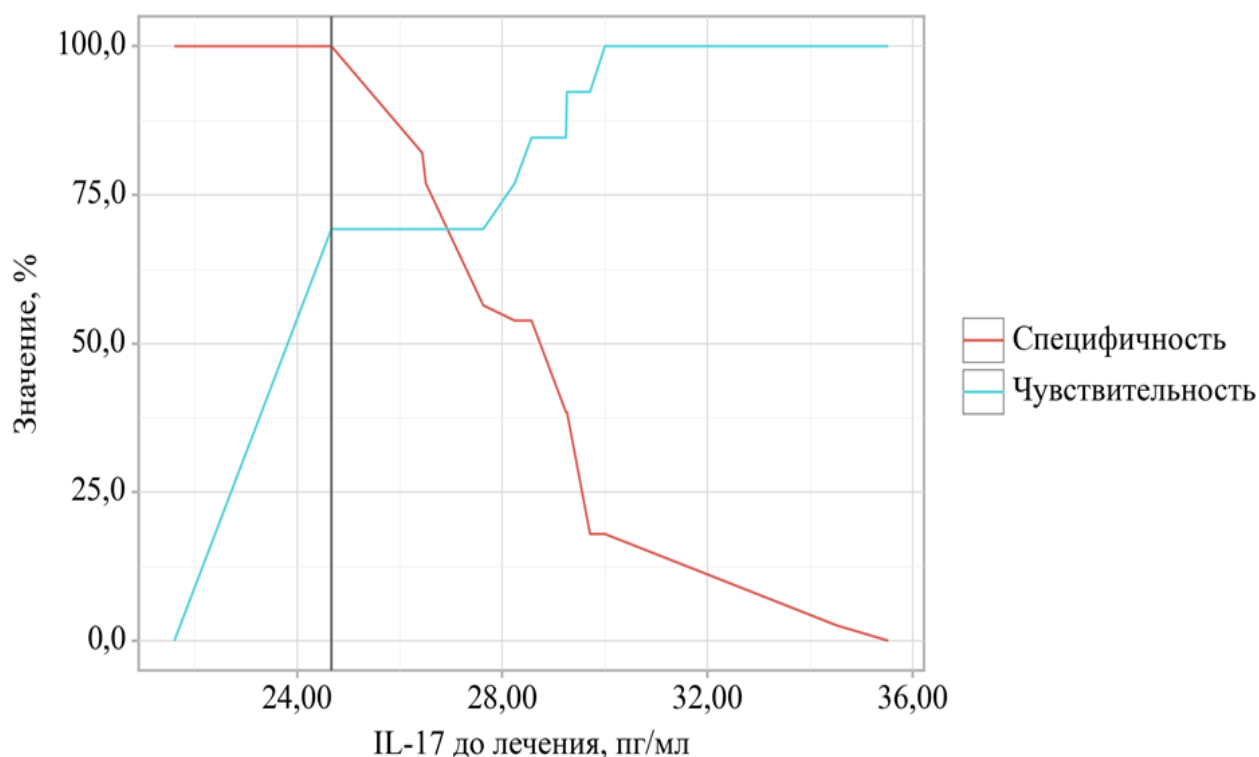


Рисунок 40 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода генно-инженерной биологической терапии псориаза спустя 3 месяца лечения

6.4. Разработка алгоритма оптимального выбора варианта системной терапии псориаза у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением на основании клинических, лабораторных, иммуногенетических иммунологических и микробиологических критериев

6.4.1. Оценка исходных данных

В работе применен расчетный алгоритм персонализированного подбора терапии на основании структурированных клинических, лабораторных, иммуногенетических, иммунологических и микробиологических критериев данных, представленных в формате Excel. В итоговый анализ вошли 155 пациентов, для которых в исходной таблице была указана фактически проведенная терапия: 52 пациента в группе 1, получающих лечение топическими глюкокортикостероидами, 51 пациент в группе 2, получающих метотрексат, и 52 пациента в группе 3, получающих ингибиторы IL-17.

Для оценки вероятности достижения оптимального результата от проведения разной терапии был применен новый подход — оптимизированный алгоритм метода ближайших соседей. Для этого использовали оценку 434 параметров клинического, лабораторного, микробиологического, генетического и анамнестического профиля пациента.

Метод k ближайших соседей — это алгоритм, в котором прогноз для нового пациента строится на основании результатов у наиболее похожих пациентов из уже имеющейся базы. В данной работе этот подход был адаптирован под клиническую задачу: модель отдельно оценивает эффективность и риск, работает отдельно по каждой терапии, использует только k наиболее похожих случаев, применяет исключение текущего пациента из сравнения и затем объединяет эффективность и безопасность в единый интегральный показатель.

6.4.2. Формирование итогового файла на основе общей клинической таблицы

Сначала из исходной таблицы были сформированы целевые клинические признаки: эффективный исход = 1, если уменьшение PASI составило не менее 50 %; неблагоприятный исход = 1, если были зарегистрированы побочные явления и/или инфекционные осложнения после лечения; безопасный исход = 1 — неблагоприятный исход.

После этого при полном наборе признаков рассчитывалась модель на основе принципа сходства пациентов, а для каждого признака определялся его вклад в различие эффективных и неэффективных исходов.

Далее применялся фильтр по столбцу — средняя абсолютная важность по эффективности с порогом 0,002. В обновленной выгрузке после этого отбора осталось 43 признака. Затем пространство признаков, все вероятности, рекомендации и итоговые таблицы были пересчитаны заново уже только на отобранном информативном ядре (Таблица 72).

Таблица 72 – Структура итогового файла

Лист	Содержание	Практический смысл
Общая важность признаков	Ранжированный список 43 признаков с их общей важностью, важностью по эффективности и важностью по безопасности, а также р-значениями по эффективному и неблагоприятному исходу.	Показывает, какие признаки реально влияют на расчет модели.
Категории признаков	Те же признаки, сгруппированные по блокам: бактерии кожи, бактерии глотки, биохимия, генетика, тяжесть, иммунология, клиника, общий анализ крови.	Удобен для клинической интерпретации по тематическим разделам.

Продолжение Таблицы 72

Индивидуальные прогнозы пациентов	Построчные результаты для пациентов: реальные исходы, рассчитанные вероятности эффективности по трем терапиям, вероятности безопасности по трем терапиям, интегральные показатели по трем терапиям и две колонки рекомендаций.	Основной лист для анализа индивидуальных назначений.
-----------------------------------	--	--

6.4.3. Преобработка данных и принцип работы алгоритма

Перед определением сходства между пациентами необходимо было выполнить масштабирование признаков. Этот шаг был необходим, поскольку клинические, лабораторные и микробиологические показатели оцениваются в различных единицах с разными диапазонами значений.

После процесса стандартизации каждый пациент был преобразован в вектор числовых признаков. Чтобы правильно применить меру косинусного сходства, каждый вектор дополнительно нормализовался до единичной длины. Пациенты сравнивались относительно всей структуры профиля признаков и направления вектора в многомерном пространстве, а не только на основании абсолютных значений отдельных показателей.

Затем вычислялось расстояние между рассматриваемым пациентом и каждым пациентом из обучающего набора. На основании наиболее похожих случаев и зафиксированных результатов лечения были сделаны количественные оценки вероятностей эффективности и безопасности лечения.

Далее анализируемый пациент был расположен относительно пациентов из обучающего набора. Используя наиболее похожие случаи и установленные исходы лечения, определялись вероятности эффективности и безопасности для каждого варианта терапии. Для каждой терапии отдельно создавались четыре опорных подкласса: пациенты с положительным исходом, пациенты без достигнутого

эффекта, пациенты, у которых зафиксирован риск неблагоприятных исходов, и пациенты, для которых зафиксирован отсутствующий такой риск.

Для конкретного пациента алгоритм рассчитывал сходство с пациентами из соответствующих подгрупп, однако для итоговой оценки использовал только k наиболее похожих случаев. В данной модели значение параметра $k = 7$.

При внутренней оценке модели для пациента из обучающей выборки применялся принцип исключения текущего пациента из базы сравнения. Это означает, что при расчете прогноза для конкретного пациента его собственные данные временно не использовались в качестве опорного случая. Такая процедура предотвращала сравнение пациента с самим собой и снижала риск искусственного завышения рассчитанных вероятностей.

6.4.4. Методика расчета вероятности эффективности, риска, безопасности и интегрального показателя терапии

Для каждого варианта терапии сначала рассчитывается показатель эффективности — средняя похожесть пациента на k наиболее похожих пациентов с эффективным исходом на данной терапии минус средняя похожесть на k наиболее похожих пациентов без эффективного исхода на той же терапии. Положительное значение этого показателя означает, что пациент по своему клиническому профилю больше похож на случаи с успешным ответом на данную терапию, чем на случаи без достаточного эффекта.

Аналогично рассчитывается показатель риска — средняя похожесть на k наиболее похожих случаев пациентов с риском минус средняя похожесть на k наиболее похожих случаев пациентов без риска.

После этого оценочный балл переводится в вероятности через сигмоидную функцию. В модели используется параметр крутизны сигмоиды $= 8,0$, который делает переход от оценочного балла к вероятности более контрастным и лучше разделяет терапевтические варианты при заметной разнице в сходстве.

Вероятность безопасности рассчитывается как вероятность безопасности терапии = 1 — вероятность риска при терапии. Итоговый интегральный показатель определяется как интегральный показатель терапии = $0,70 \times$ вероятность эффективности терапии + $0,30 \times$ вероятность безопасности терапии.

Тем самым модель отдает приоритет ожидаемой эффективности лечения, но обязательно корректирует итоговую оценку с учетом безопасности.

6.4.5. Принцип формирования терапевтических рекомендаций

Рекомендация по максимальной вероятности эффективности ориентирована прежде всего на выбор терапии с наибольшей ожидаемой результативностью. При этом использование порога 0,70 позволяет выделить варианты с достаточно высоким уровнем предполагаемой эффективности. Если такие варианты отсутствуют, алгоритм выбирает наилучший вариант по критерию максимальной вероятности эффективности.

Рекомендация по максимальному интегральному показателю ориентирована не только на ожидаемую результативность, но и на безопасность. В этом случае предпочтение отдается терапии с максимальной итоговой комбинированной оценкой, отражающей наиболее благоприятное соотношение эффективности и безопасности для конкретного пациента (Таблица 73).

Таблица 73 – Основные параметры модели и их обоснование

Параметр	Значение	Краткое обоснование
Число ближайших соседей	7	Число соседей достаточно для устойчивой оценки, но при этом сохраняет локальный характер сравнения и клиническую «похожесть» случаев.
Параметр крутизны сигмиды	8,0	Усиливает различия между терапиями после перехода от оценочного балла к вероятности; делает вероятности более интерпретируемыми.

Продолжение Таблицы 73

Исключение текущего пациента из сравнения	Включено	Исключает самосравнение пациента с самим собой и снижает методическое смещение.
Вес эффективности / вес безопасности	0,70 / 0,30	В текущей выгрузке веса заданы вручную: клиническая результативность является ведущей целью, а безопасность выступает обязательным корректирующим компонентом.
Порог вероятности эффективности для рекомендации	0,70	Позволяет использовать рекомендацию по эффективности только при достаточно убедительной вероятности; в противном случае алгоритм переходит к лучшему доступному варианту.
Порог фильтра по важности	0,002 по средней абсолютной важности по эффективности	Удаляет признаки с минимальным вкладом в различение эффективных и неэффективных исходов и уменьшает шум в модели.

6.4.6. Ранжированный перечень наиболее значимых признаков

В итоговый документ были включены 43 признака. Их отбор осуществлялся по показателю модельной важности, отражающему реальный вклад признака в прогнозирование ожидаемой эффективности терапии. Данный подход принципиально важен для решения клинической задачи, поскольку ряд признаков может обладать ограниченной самостоятельной значимостью, но в сочетании с другими параметрами существенно повышать информативность модели.

С клинической точки зрения отобранные 43 признака охватывают восемь содержательных блоков: бактерии кожи, бактерии глотки, биохимические показатели, генетические маркеры, показатели тяжести заболевания, иммунологические показатели, клинические характеристики и показатели общего анализа крови (Таблицы 74, 75). Такое распределение показывает, что итоговая модель опирается не на один изолированный тип данных, а на совокупность микробиологических, клинических, лабораторных и генетических характеристик

пациента. Именно сочетание этих блоков позволяет формировать персонализированный профиль ожидаемого ответа на терапию.

Таблица 74 – Ранжированный список 43 наиболее значимых признаков по общей важности, важности эффективности и важности безопасности

Ранг	Признак	Общая важность	Важность по эффективности	Важность по безопасности
1	Степень тяжести PASI до лечения	0,0122	0,0186	0,0145
2	<i>M. luteus</i> (кожная микробиота)	0,0121	0,0145	0,0120
3	<i>S. epidermidis</i> (кожная микробиота)	0,0116	0,0142	0,0141
4	BSA до лечения	0,0115	0,0166	0,0110
5	<i>R. mucilaginosa</i> (орофарингеальная микробиота)	0,0108	0,0140	0,0098
6	<i>S. capitis</i> (кожная микробиота)	0,0099	0,0134	0,0103
7	СЗ до лечения	0,0098	0,0150	0,0132
8	G-197A в IL17A	0,0093	0,0137	0,0069
9	<i>S. mitis</i> (орофарингеальная микробиота)	0,0093	0,0114	0,0133
10	<i>S. aureus</i> (орофарингеальная микробиота)	0,0091	0,0127	0,0109
11	С4 до	0,0090	0,0101	0,0109
12	<i>S. vestibularis</i> (орофарингеальная микробиота)	0,0088	0,0132	0,0093
13	Триглицериды до лечения	0,0086	0,0120	0,0085
14	<i>S. parasanguinis</i> (орофарингеальная микробиота)	0,0085	0,0102	0,0116
15	<i>N. flavescens</i> (орофарингеальная микробиота)	0,0084	0,0134	0,0115
16	IL-17 до лечения	0,0083	0,0140	0,0103
17	T364G в IL15RA	0,0083	0,0114	0,0078
18	СРБ до лечения	0,0079	0,0113	0,0087
19	ЛДГ до лечения	0,0078	0,0107	0,0090

Продолжение Таблицы 74

20	Гемоглобин до	0,0077	0,0111	0,0077
21	Тромбоциты до	0,0075	0,0119	0,0124
22	<i>S. haemolyticus</i> (кожная микробиота)	0,0073	0,0110	0,0092
23	<i>S. anginosus</i> (орофарингеальная микробиота)	0,0072	0,0106	0,0069
24	Общий белок до лечения	0,0072	0,0126	0,0103
25	Длительность заболевания	0,0072	0,0103	0,0121
26	G-1082A в IL10	0,0071	0,0109	0,0086
27	АЛТ до лечения	0,0068	0,0092	0,0078
28	-592 C > A в IL10	0,0067	0,0089	0,0100
29	<i>N. subflava</i> (орофарингеальная микробиота)	0,0067	0,0130	0,0133
30	<i>C. albicans</i> (орофарингеальная микробиота)	0,0066	0,0127	0,0116
31	Креатинин до лечения	0,0066	0,0102	0,0103
32	Индекс распределения тромбоцитов до лечения	0,0064	0,0082	0,0107
33	<i>R. dentocariosa</i> (орофарингеальная микробиота)	0,0063	0,0088	0,0118
34	<i>S. oralis</i> (орофарингеальная микробиота)	0,0061	0,0096	0,0100
35	<i>S. salivarius</i> (орофарингеальная микробиота)	0,0055	0,0100	0,0100
36	IL-12 до лечения	0,0055	0,0095	0,0079
37	Средний объем тромбоцита до лечения	0,0055	0,0077	0,0076
38	Лимфоциты (%) до лечения	0,0055	0,0071	0,0106
39	Семейный анамнез	0,0052	0,0102	0,0110

Продолжение Таблицы 74

40	ЛПОНП до лечения	0,0050	0,0096	0,0096
41	G-308A в TNF	0,0046	0,0075	0,0076
42	АСТ до лечения	0,0045	0,0088	0,0101
43	Мочевая кислота до лечения	0,0044	0,0074	0,0128

Таблица 75 – Перечень 43 отобранных признаков по категориям

Блок	Признаки
Микробиота кожи (4)	<i>S. epidermidis</i> ; <i>S. haemolyticus</i> ; <i>M. luteus</i> ; <i>S. capitis</i>
Орофарингеальная микробиота (12)	<i>S. aureus</i> ; <i>N. flavescens</i> ; <i>N. subflava</i> ; <i>R. mucilaginosa</i> ; <i>C. albicans</i> ; <i>S. parasanguinis</i> ; <i>S. mitis</i> ; <i>S. vestibularis</i> ; <i>S. oralis</i> ; <i>S. anginosus</i> ; <i>R. dentocariosa</i> ; <i>S. salivarius</i>
Биохимия (11)	С3 до; ТГ до; С4 до; ЛДГ до; СРБ до; ЛПОНП до; АСТ до; общий белок до; креатинин до; мочевая кислота до; АЛТ до
Генетика (5)	G-197A в IL17A; G-1082A в IL10; T364G в IL15RA; -592 C > A в IL10; G-308A в TNF
Тяжесть (2)	Ст тяж PASI до леч; BSA до леч
Иммунология (2)	IL-17 до лечения, пг/мл; IL-12 до лечения, пг/мл
Клиника (2)	семейный анамнез; длительность заболевания
Общий анализ крови (5)	Тромбоциты до; гемоглобин до; лимфоциты (%) до; средний объем тромбоцита до; ширина распределения тромбоцитов до

6.4.7. Ограничения применения стандартных метрик качества модели

Для каждого пациента в исходных данных известен исход только того лечения, которое он реально получил. Неизвестно, как этот же пациент ответил бы на два других варианта терапии. Поэтому задача носит характер оценки рекомендательной стратегии, а не классической трехклассовой классификации с полностью подтвержденной «истиной». По этой причине показатели точности, площади под характеристической кривой или обычная матрица ошибок не отражают реальную клиническую ценность модели в полном объеме. Корректнее анализировать, как часто рекомендованная терапия совпадает с фактически назначенной, каковы исходы у совпавших назначений, а также как распределяются

вероятность эффективности терапии, вероятность безопасности терапии и интегральный показатель терапии.

6.5. Резюме

В результате исследования были разработаны прогностические модели эффективности терапии псориаза в зависимости от варианта лечения и особенностей клинической картины.

Проведен анализ исходных клинических (PASI, BSA, возраст, пол, длительность заболевания, семейный анамнез) и иммунологических (IL-12, IL-17, IL-23a, IL-26, α TNF, IL-4) показателей пациентов для реализации персонализированного подхода к лечению. У пациентов, получающих системную иммуносупрессивную терапию, эффект от лечения достигнут в 36,5 % случаев. При этом у 27,5 % пациентов после лечения сохранилось поражение суставов. В связи с этим возможность построения прогностических моделей для данных групп пациентов оценивалась отдельно. Значимыми предикторами эффективности иммуносупрессивной терапии оказались исходные значения PASI ($p = 0,015$), BSA ($p = 0,021$) и концентрации IL-12 в сыворотке крови до начала лечения ($p = 0,041$). Прогностическая модель была построена на основе значений показателей BSA и IL-12 и оказалась статистически значимой ($p = 0,007$) с чувствительностью 75,0 % и специфичностью 76,5 %.

Для пациентов с ПсА на системной иммуносупрессивной терапии в связи с иными ключевыми целями терапии (контроль суставных проявлений) модель строилась отдельно. Значимыми предикторами также оказались индексы PASI ($p < 0,001$) и BSA ($p < 0,001$), концентрация IL-12 в сыворотке крови до начала лечения ($p = 0,001$), а также наличие семейного анамнеза по данному заболеванию ($p = 0,026$). Прогностическая модель была построена на основе значений показателя IL-12 и оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). с чувствительностью 84,2 % и специфичностью 62,5 %. IL-12 может быть рассмотрен в качестве перспективного прогностического иммунологического критерия для оценки вероятности

отсутствия эффекта от лечения для пациентов, которым планируется назначение системной иммуносупрессивной терапии [20, 59].

В группе пациентов, получавших ГИБТ, эффект от лечения достигнут у 75 % пациентов. Поражение суставов сохранилось лишь у 6 пациентов (11,5 от группы ГИБТ), что с точки зрения статистического обоснования достоверности не позволяет построить отдельные прогностические модели. Для данной группы пациентов была построена общая прогностическая модель. Значимыми клиническими предикторами также выступили индексы PASI ($p < 0,001$) и BSA ($p = 0,003$), а также исходные значения IL-17 в сыворотке крови до начала лечения ($p < 0,001$). Прогностическая модель была построена на основе значений показателя IL-17 и оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) с чувствительностью 69,2% и специфичностью 82,1% [21].

Таким образом, на основании клинико-иммунологических характеристик пациентов различных групп терапии разработаны прогностические модели с высокими прогностическими характеристиками, позволяющие на этапе выбора терапии оценить вероятность отсутствия клинического эффекта через 3 месяца лечения.

Статистическая значимость различий исходных показателей между группами пациентов с клиническим улучшением и отсутствием эффекта от терапии обосновывает корректность выбранных предикторов [24].

ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Разработанный алгоритм «Программный модуль поддержки принятия решений по выбору терапии при псориазе» был апробирован на 30 пациентах с диагнозом псориаз среднетяжелого и тяжелого течения с коморбидными заболеваниями, в том числе, с различной продолжительностью заболевания [32, 33, 44]. Разработанная модель была реализована в форме калькулятора, позволяющего рассчитать вероятности эффективности, риска и безопасности для каждого варианта терапии, а также формировать итоговую рекомендацию по выбору лечения. Результаты отдельных клинических случаев представлены в таблице 76 и в описании результатов терапии пациентки А.

Пациентка А., 58 лет, с жалобами на высыпания под молочными железами, на животе, сопровождающиеся выраженным жжением, зудом и болезненностью [32]. Анамнез заболевания: больна около 3 лет, последнее обострение 1 месяц назад, с 2023 года пациентке поставлен диагноз: Сахарный диабет 2-го типа, получает Метформин лонг 1000 мг/сут. Семейный анамнез: псориаз вульгарный у бабушки и отца.

Локальный статус: в области складок под обеими молочными железами, мечевидного отростка с переходом на кожу верхней половины живота наблюдается бляшка размером 20 на 35 см с фестончатыми краями и белесоватым налетом на поверхности. По периферии отдельные мелкие бляшки, размером до 3 см, ярко-красного цвета со склонностью к периферическому слиянию и росту (Рисунок 41).

При поскабливании отмечается появление псориатических феноменов. PASI 12; BSA 11%. Соскоб кожи с пораженных участков на патогенные грибы выявил рост дрожжеподобных грибов рода *Candida albicans*; ОАК и ОАМ в пределах референтных значений; биохимический анализ крови: АЛАТ – 30 ед/л, АСАТ – 28 ед/л, глюкоза – 9 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) – 8%, билирубин общий – 4,0 ммоль/л, гамма-ГГТП – 35 ед/л, щелочная фосфатаза – 90 ед/л, общий холестерин – 4,8 ммоль/л, ЛПНП – 2,7 ммоль/л, триглицериды – 1,4 ммоль/л, белок

общий – 80 г/л, альбумин – 50 г/л, креатинин 67 – мкмоль/л, мочевиная – 2,9 ммоль/л, СРБ- 2 г/л); патологоанатомическое исследование биопсийного материала: выраженный акантоз эпидермиса с колбообразным расширением эпидермальных выростов книзу, паракератоз, исчезновение зернистого слоя. Заключение: в биоптате кожи морфологический субстрат псориаза.



Рисунок 41 – Локальный статус пациентки А. до лечения

Клинический диагноз основной: Инверсный псориаз средней степени тяжести, осложненный кандидозной инфекцией, обострение. Сопутствующий диагноз: Сахарный диабет, 2 тип. Диабетическая ангиопатия и полинейропатия нижних конечностей. Диабетический гепатоз. Диабетическая ретинопатия, непролиферативная форма. Целевой уровень НвА1 С менее 7%.

Для определения тактики лечения с помощью разработанного алгоритма были рассчитаны совмещенные вероятности для каждого вида терапии (совмещенная вероятность_{топические ГКС} = 0,479680, совмещенная вероятность_{метотрексат} = 0,704144, совмещенная вероятность_{ГИБТ} = 0,408661) (Таблица 76). Таким образом, на основании полученных данных для лечения данному пациенту был рекомендован метотрексат.

Назначенное лечение. Системная терапия: Метотрексат 15 мг подкожно 1 раз в неделю № 8 с последующим снижением дозы до 2,5 мг подкожно. Флуконазол

150 мг перорально после приема пищи 1 раз в неделю, 4 недели. Темгиколурил 500 мг 3 раза в сутки, 3 месяца. Вилдаглиптин 50 мг по 1 таблетке утром, Дапаглифлозин 10 мг по 1 таблетке однократно вечером, под контролем гликемии. Наружно: комбинированный ТГКс (бетаметазон 0,5 мг/г + гентамицин 1 мг/г + клотримазол 10 мг/г) 2 раза в сутки в течение 4 недель [57]. Объективно (после лечения): через 8 недель пациентка отметила значительное улучшение, на коже складок под обеими молочными железами, в области мечевидного отростка, верхней половины брюшной стенки высыпания побледнели, замечен значительный регресс. PASI 7; BSA 6%. Субъективных ощущений не отмечает (Рисунок 42). Также отмечена нормализация гликемических показателей и достижение целевых цифр в соответствии с рекомендациями эндокринолога.



Рисунок 42 – Локальный статус пациентки А. после терапии

Данный клинический случай подтверждает оптимальность выбора терапии метотрексатом с точки зрения эффективности и безопасности. У пациентки выявлено значительное клиническое улучшение состояния, побочные эффекты от проводимой терапии отсутствовали.

Таблица 76 – Апробация работы разработанного алгоритма для пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения

Параметр	Клинический случай								
	1 [3]	2 [3]	3 [50]	4 [79]	5 [37]	6 [37]	7 [38]	8	9
Клинические параметры									
Возраст, лет	30	66	39	67	58	53	30	39	55
Пол	М	М	м	Ж	ж	Ж	м	м	ж
Степень тяжести PASI до лечения, балл	18	32	68	24	12	19	15	58	22
BSA до лечения, %	15	35	67	22	11	17	13	95	25
Артропатия	–	+	+	+	–	+	–	+	+
Семейный анамнез	–	–	–	–	+	–	–	–	–
Длительность заболевания	3 года	10 лет	22 года	15 лет	3 года	10 мес	3 мес	18 лет	16 лет
Степень тяжести	Средняя	Тяжелая	тяжелая	тяжелая	средняя	средняя	средняя	тяжелая	тяжелая
Сопутствующие заболевания	–	–	ПсА. Стеатогепатит. ГЭРБ. Хр.гастрит. ДГР. Хр.холецистит. Хр.панкреатит.	–	СД. Диабетическая ангиопатия, полинейропатия. Диабетический гепатоз. Диабетическая ретинопатия.	ХВГ С. СД.	СД. ВИЧ-инфекция. ХВГ С.	–	–
Общий анализ крови									
Тромбоциты до лечения, $10^9/l$	253,00	241,00	245,00	355,00	356,00	362,00	344,00	419,00	305,00

Продолжение Таблицы 76

Гемоглобин до, g/l	169,00	147,00	152,00	138,00	132,00	140,00	145,00	158,00	132,00
Лимфоциты до, %	26,00	34,00	28,00	38,00	33,00	28,00	30,00	28,00	31,00
Средний объем тромбоцита до, fL	9,20	7,40	9,50	9,00	9,70	8,30	8,90	9,40	9,50
Ширина распределения тромбоцитов до, fL	14,70	17,00	11,20	12,20	13,30	9,50	13,50	10,60	12,30
Биохимический анализ крови									
СЗ до лечения, г/л	0,00	1,24	1,84	1,57	0,00	1,26	0,00	0,00	0,00
ТГ до, ммоль/л	4,60	4,80	4,70	6,50	1,40	1,2	4,30	4,70	5,00
С4 до, г/л	0,20	0,20	0,50	0,40	0,10	0,40	0,20	0,30	0,10
ЛДГ до, Ед/л	171,00	181,00	228,00	191,00	113,00	238,00	201,00	131,00	231,00
СРБ до,	1,46	1,61	1,14	4,35	4,98	3,73	1,59	0,66	2,87
ЛПОНП до, ммоль/л	0,78	1,33	1,41	1,10	1,49	0,56	1,38	0,72	1,34
АСТ до, Ед/л	29,00	24,00	41,6	24,00	28,00	33,00	66,00	37,00	21,00
АЛТ до, Ед/л	17,00	30,00	120,6	28,00	30,00	35,00	115,00	29,00	31,00
Общий белок до, г/л	74,00	67,00	74,10	65,00	80,00	76,00	69,00	69,00	72,00
Креатинин до, мкмоль/л	51,70	103,10	55,40	73,20	67,00	81,00	71,80	50,20	66,70
Мочевая кислота до, ммоль/л	0,33	0,35	0,38	0,24	0,31	0,36	0,32	0,37	0,24

Продолжение Таблицы 76

Иммунологические параметры									
IL-17 до лечения,	29,53	32,70	27,13	29,34	29,53	21,61	28,60	29,24	29,71
IL-12 до лечения,	10,00	7,00	8,40	7,63	9,51	8,47	8,90	16,09	9,85
Генетические маркеры									
G-197A в IL17A	1	2	2	1	2	1	2	2	2
G-1082A в IL10	2	3	2	2	3	2	2	1	3
T364G в IL15RA	1	1	2	3	2	2	1	2	2
– 592 C > A в IL10	2	2	2	3	1	1	2	1	3
G-308A в TNF	2	2	1	1	1	1	1	1	1
Микробиота кожи									
<i>S. epidermidis</i>	–	–	+	–	+	–	+	+	–
<i>S. haemolyticus</i>	+	–	–	–	–	+	–	–	–
<i>M. luteus</i>	+	–	–	–	–	–	+	+	–
<i>S. capitis</i>	–	–	–	–	+	–	–	–	–
Орофарингеальная микробиота									
<i>S. aureus</i>	+	–	–	–	–	–	–	–	+
<i>N. flavescens</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>N. subflava</i>	+	+	+	+	–	+	+	–	–
<i>R mucilaginosus</i>	+	+	–	–	–	+	–	–	+
<i>C. albicans</i>	–	–	–	–	+	–	–	–	–
<i>S. parasanguinis</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>S. mitis</i>	–	–	+	+	–	–	+	–	–
<i>S. vestibularis</i>	–	+	+	+	+	+	+	–	+

Продолжение Таблицы 76

S. oralis	-	-	-	-	+	+	-	-	+
S. anginosus	-	-	-	-	-	-	-	-	-
R. dentocariosa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S. salivarius	-	+	+	+	+	+	+	-	-
Совмещенная вероятность (T1*)	0,367074	0,428953	0,491969	0,509095	0,479680	0,563142	0,409431	0,416932	0,419155
Совмещенная вероятность (T2**)	0,420606	0,647654	0,772190	0,619189	0,704144	0,438792	0,768583	0,525225	0,495308
Совмещенная вероятность (T3***))	0,419343	0,485945	0,577374	0,526813	0,408661	0,678305	0,336551	0,546012	0,736756
Рекомендуемое лечение	метотрексат	метотрексат	метотрексат	метотрексат	метотрексат	Ингибитор ИЛ-17	метотрексат	Ингибитор ИЛ-17	Ингибитор ИЛ-17
Контрольное исследование									
Степень тяжести PASI после лечения, баллов	11	13	15	8	7	4	7	7	3
BSA после лечения, %	12	13	13	9	6	3	6	5	4
Нежелательные явления	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют
Динамика клинического течения	Положительная	Положительная	положительная	положительная	положительная	Положительная	положительная	положительная	положительная
*Т1 – терапия ГКС; **Т2 – терапия метотрексатом; ***Т3 – терапия ингибитором ИЛ-17									

Таким образом, разработанная модель на основании описанных критериев позволяет осуществлять оптимальный подбор терапии для пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения (Таблица 76). После контрольного исследования у всех пациентов наблюдалась положительная динамика клинических проявлений и лабораторных показателей, а также отсутствовали нежелательные явления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПсО — широко распространенное хроническое заболевание, характеризующееся рецидивирующим течением и снижением качества жизни пациентов, которое поражает не только кожу, но и сопровождается развитием системного воспалительного процесса, ассоциированного с повышенным риском формирования псориатического артрита [18, 79, 176]. Частота встречаемости среди взрослых от 0,51 до 11,43 % [245].

В дебюте псориаза патологически активированные Т-лимфоциты инициируют продукцию провоспалительных цитокинов, наиболее значимыми из которых являются фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерферон γ (IFN- γ), интерлейкины (IL) 17 и 23.

При ПсО IL-17A напрямую усиливает экспрессию генов кератиноцитов, а также антимикробных пептидов, таких как кателицидин (LL-37), через свои целевые рецепторы, IL-17RA и IL-17RC [153]. IL-23 сначала связывается со своим рецептором, образуя комплекс IL-23/IL-23R. Это может спровоцировать выработку такими клетками, как: Th17, Th22, CD4+, CD8+ и $\gamma\delta$ Т-клетками — провоспалительных цитокинов IL-17 и IL-22, которые вовлечены в запуск каскада воспалительных реакций и неоваскуляризации.

IL-12 принадлежит к гетеродимерному суперсемейству цитокинов IL-6 и имеет структурную субъединицу β -цепи p40, похожую на IL-23; единственное отличие заключается в его α -цепи, которая обычно включает p35. IL-12 вырабатывается дендритными клетками, макрофагами, моноцитами и В-клетками. С точки зрения биологической активности IL-12 и IL-23 преимущественно способствуют активации клеток Th1 и Th17 соответственно [2, 153, 253].

Исходя из этого, в лечении ПсО находят широкое применение методы, направленные на блокаду рецепторов TNF- α , IL-17A и IL-23 [90].

Не менее важным в развитии и течении заболевания является влияние микроорганизмов на воспалительные процессы при ПсО, которые могут проявляться как посредством снижения численности нормальной кожной

микробиоты, так и за счет участия отдельных представителей микробиоты в патологических процессах, обусловленных изменениями микроэкологии [104, 124, 183].

Отклонения в составе нормальной микробиоты обусловлены нарушением функционирования иммунной системы и становятся частью порочного круга воспаления [256, 298]. Одним из наиболее изученных микроорганизмов, связанных с ПсО, считается *S. aureus*. Данный микроорганизм, преимущественно через продукцию специфических токсинов, способен стимулировать функцию Th17-клеток, внося вклад в продукцию IL-17 и IL-23, что и определяет основные клинические проявления ПсО [93, 288]. Множество представителей кожной микробиоты способны выступать конкурентами *S. aureus* и подавлять его патогенный потенциал при ПсО, и первостепенное значение в этом контексте имеют другие представители *Staphylococcus* spp.

В последние годы в изучении вопросов патогенеза ПсО уделяется внимание и кишечным микроорганизмам [268]. Изменение состава кишечной микробиоты может привести к чрезмерному росту или аномальному увеличению количества патогенных микроорганизмов, что в свою очередь приводит к повышенной выработке и высвобождению патоген-ассоциированных молекулярных паттернов [137]. Возрастающий интерес ученых к взаимосвязи кишечной микробиоты с механизмами развития и поддержания воспалительного процесса при ПсО, безусловно, направлен на поиск новых терапевтических стратегий, связанных с возможностями модификации кишечной микробиоты [106, 160, 173].

Ввиду того, что основой патогенеза ПсО является нарушение сложных механизмов взаимодействия между КС и различными иммунокомпетентными клетками с формированием каскада цитокиновых реакций и развитием системного воспаления, современные терапевтические стратегии направлены на разработку новых препаратов (моноклональных антител, низкомолекулярных соединений), которые бы блокировали передачу сигналов эффекторных цитокинов. Это, в свою очередь, может приводить к изменению адекватного иммунного ответа и реализации различных нежелательных явлений на фоне проводимой терапии.

Потекаев Н.Н. с соавт. (2025) разработали предиктивную математическую модель для выявления пациентов с высоким риском развития псориатического артрита и оценки эффективности ранней терапии наталиумабом. По мнению авторов, создание и внедрение предиктивной модели, основанной на клинических признаках, лабораторных биомаркерах и визуализационных данных (МРТ), позволяет эффективно стратифицировать пациентов с ПсО по степени риска развития псориатического артрита [64]. Учитывая патогенетическую роль IL-17 в развитии ПсО, исследования по оценке эффективности его ингибиторов были в основном сосредоточены на изучении изменений в клеточном звене (популяции лимфоцитов, моноцитов и др.). Тем не менее, стоит отметить, что необходимы более масштабные исследования, чтобы проверить, насколько надежно и точно выявленные иммунологические биомаркеры предсказывают потенциальную реакцию пациента на конкретный биологический препарат. Кроме того, наблюдения в основном были сосредоточены на бляшечном ПсО, исключая другие формы заболевания. Будущие направления исследований включают разработку биомаркеров для прогнозирования тяжести заболевания и реакции на лечение, изучение новых терапевтических мишеней, связанных с особенностями микробиома и эпигенетическими факторами, а также использование достижений в области технологий и геномики для более глубокого понимания патогенеза и лечения ПсО.

В связи с этим была поставлена цель работы, для достижения которой определены задачи. Для решения первой задачи проведена комплексная клинико-лабораторная характеристика 155 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза. Возраст пациентов от 18 до 78 лет, преимущественно в возрасте от 31 до 50 лет (60,00 %), женщины — 90 (58,06 %), мужчины — 65 (41,94 %). В группе лиц, включенных в исследование, были получены клинические и анамнестические данные, соответствующие диагнозу псориаз, в том числе после начала цитостатической и генно-инженерной биологической терапии. Все включенные в исследование пациенты были разделены рандомно на три группы для применения того или иного метода терапии. Пациенты первой группы (52 человека) ежедневно использовали только местную терапию: аппликации мометазона

фуруата в виде 0,1 % мази, нанося тонким слоем на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение месяца с постепенной отменой. Пациенты второй группы (51 человек) получали метотрексат внутримышечно по 15 мг 1 раз в неделю по схеме. Для снижения вероятности развития нежелательных явлений лечение сопровождалось применением фолиевой кислоты перорально 5 мг 1 раз в неделю через 24 часа после приема метотрексата. Третья группа пациентов находилась на терапии ингибитором IL-17A (нетасимаб) подкожно 120 мг в качестве начальной вводимой дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе, с последующим проведением поддерживающей терапии в виде ежемесячного введения, начиная с 4-й недели. Каждая доза 120 мг вводилась в виде двух отдельных подкожных инъекций по 60 мг. Во всех трех группах дополнительно наружно применялись эмоленты.

Клиническая картина у 155 обследуемых лиц была типична для обыкновенного вульгарного псориаза в прогрессирующей стадии. Основными жалобами пациентов являлись появление папулезных элементов розово-красного цвета с четкими границами, склонных к слиянию и образованию бляшек различных очертаний и величины, покрытых серебристо-белыми чешуйками, а также характерные поражения ногтей, волосистой части головы, суставов. При сборе анамнеза учитывалась длительность заболевания и возраст начала терапии. Для участия в исследовании были отобраны пациенты, длительность заболевания у которых составляла от 6 месяцев до 3 лет без предшествующей терапии в течение 6 месяцев.

Для оценки степени тяжести заболевания использовали индекс PASI (в баллах), учитывающий локализацию, площадь поражения кожи, наличие эритемы, инфильтрации и шелушения, а также индекс BSA (в %), отражающий площадь пораженной поверхности кожи. При сборе жалоб пациентов и клиническом осмотре также учитывалось наличие поражения суставов (PсА).

В процессе наблюдения после проведенной терапии у пациентов всех групп оценивались изменения в клинической симптоматике (по PASI, BSA), наличие поражений суставов, побочных явлений и инфекционных осложнений.

Согласно результатам нашего исследования у пациентов первой группы, получавших местную терапию глюкокортикостероидами, наблюдалось наименьшее число НЯ (у 6 из 52 пациентов, 11,54%). Однако вместе с этим данный вид лечения характеризовался самой низкой эффективностью. До начала лечения высыпания, инфильтрация, эритема, шелушение наблюдались у всех пациентов первой группы (100,00%). Значения индекса PASI в данной группе составили от 12 до 57 баллов. Индекс BSA варьировал от 10 до 53 %. После лечения в первой группе высыпания наблюдались у 50 пациентов, эритема — у 50 пациентов, инфильтрация — у 49, шелушения — у 40. Индекс PASI варьировал от 7 до 51 баллов. Индекс BSA был в пределах от 7 до 51 %. Тем не менее, при оценке эффективности терапии у пациентов первой группы отмечено статистически значимое уменьшение значения медиан индекса PASI и BSA ($p < 0,001$), изменение частоты обнаружения артропатии оказалось статистически не значимым ($p = 0,684$).

Во второй группе пациентов, получавших терапию метотрексатом, до лечения высыпания, инфильтрация, эритема, шелушение наблюдали у всех пациентов (100,00%). Индекс PASI до лечения в данной группе варьировал от 26 до 68 баллов. Индекс BSA до лечения составил от 9 до 67 %. После лечения высыпания, эритема, инфильтрация наблюдались у 27 пациентов, шелушение — у 8. Индекс PASI составил от 5 до 52 баллов. Индекс BSA варьировал от 3 до 48 %. После проведенной терапии во второй группе достоверно снизились значения медиан как по индексу PASI ($p < 0,001$), так и по BSA ($p < 0,001$). Уменьшение частоты выявления псориатического артрита также оказалось статистически значимым ($p = 0,015$). Однако у 82,35% были выявлены НЯ, среди которых токсические эффекты терапии возникли у 26 из 42 пациентов (61,90%), инфекционные заболевания – у 7 из 42 (16,67%), оба вида НЯ – у 9 из 42 (21,43%).

В третьей группе пациентов, которые получали лечение ингибитором IL-17, до лечения высыпания, инфильтрация, эритема, шелушение наблюдались у всех пациентов. Индекс PASI в данной группе варьировал от 13 до 72 баллов. Индекс BSA в данной группе составил от 12 до 95 %. После терапии высыпания и

вторичная эритема определялись у 4 пациентов, инфильтрация и шелушения при физикальном обследовании не обнаружены. Индекс PASI варьировал от 0 до 19 баллов. Индекс BSA при этом составил от 0 до 50 %. После лечения пациентов третьей группы было отмечено статистически значимое улучшение их состояния. Особо важным считаем тот факт, что определялось значительное снижение медиан индексов PASI и BSA ($p < 0,001$). Кроме того, частота выявления псориатического артрита статистически значимо снизилась ($p < 0,001$).

Таким образом, нами отмечена высокая эффективность биологической терапии псориаза. Однако на фоне данного вида терапии у пациентов отмечались НЯ, среди которых доминировали инфекционные осложнения (отмечались у 40 из 46 пациентов (86,96%)), у 6 пациентов (13,04%) выявили оба варианта НЯ. У больных в данной группе были отмечены нетяжелые герпесвирусные поражения (50,00 %), стоматит (17,31 %), фарингит (5,77 %), тонзиллит (5,77%), легко купируемые и не потребовавшие отмены основного лечения.

В результате наиболее выраженная положительная динамика клинических проявлений псориаза отмечена во 2 и 3 группах. После лечения пациентов первой группы выявлено снижение медианы индекса PASI на 2,78%, медианы индекса BSA – на 3,13%. При этом частота побочных явлений была низкой (11,54%). После лечения пациентов второй группы медиана индекса PASI уменьшилось в 1,26 раз (на 21,05%), медиана индекса BSA снизилось в 1,5 раза (на 33,33%). Однако в группе больных, принимавших метотрексат, у 42 из 51 (82,35%) были выявлены нежелательные явления (НЯ). После лечения пациентов третьей группы отмечено значительное снижение значений медианы индекса PASI – в 3,80 раз (на 73,68%), и медианы индекса BSA – в 4,75 раз (на 78,95%). Однако в данной группе пациентов у 46 из 52 (88,46%) были обнаружены НЯ.

Исходя из вышесказанного, для достижения наилучшего эффекта у пациентов с ПсО необходим персонифицированный подход к выбору терапии. Необходимо учитывать не только тяжесть клинической картины, а также риск возникновения осложнений, данных лабораторных методов исследования и ответа организма на получаемое лечение.

Для решения второй задачи нами были выявлены основные полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза.

При оценке влияния ОНВ на эффективность терапии можно сделать следующие выводы. Носительство аллеля А варианта rs2275913 чаще встречалось у пациентов как в первой, так и в третьей группе и было связано с неэффективностью терапии. Во второй группе пациентов носительство аллеля С варианта rs2243250 ассоциировано с неэффективной терапией, в то время как носительство аллеля А варианта rs2275913 гена IL17A и аллеля С варианта rs3212227 гена IL12B было ассоциировано с эффективной терапией метотрексатом.

Также была проанализирована ассоциация генотипов с показателями индексов PASI и BSA. В первой группе после терапии наличие одной или двух минорных аллелей в варианте rs2069762 было связано с более высоким индексом BSA. В третьей группе на фоне лечения носительство генотипов GG или AA в варианте rs2275913 ассоциировано с низким индексом BSA.

При оценке ассоциации генотипов с уровнем PASI во всех группах наблюдения наиболее высокий индекс после проведенной терапии имели лица с носительством генотипа GA, который был достоверно выше, чем у носителей генотипов AA и GG в варианте rs2275913 [72]. В первой группе после лечения носительство аллеля G в варианте rs2069762 (ген IL2) было ассоциировано с высоким индексом. Во второй группе генотипы GG или AA в варианте rs1800629 (ген TNF) были связаны с более низким индексом после терапии, что также обнаруживалось и в общей группе пациентов. В третьей группе носительство генотипов AA и CC в варианте rs3212227 (ген IL12B) было ассоциировано с более высоким индексом.

Для выполнения третьей задачи был определен цитокиновый профиль у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза, в том числе на фоне цитостатической и генно-инженерной биологической терапии. До начала специфической терапии пациенты не имели статистически значимых различий в

значениях параметров цитокинового профиля, что является подтверждением корректного распределения выборки.

После проведенного лечения выявлены достоверные различия в зависимости от группы терапии у пациентов по уровню IL-12, IL-17, IL-23a, IL-26, α TNF, что обусловлено изменениями параметров преимущественно во второй и третьей группах терапии.

При оценке динамики изменений уровня интерлейкинов на фоне проводимой специфической терапии были получены следующие результаты. В первой группе статистически значимые различия обнаружены только для IL-23a ($p < 0,007$), однако значения находились в рамках физиологической вариации. Именно этот цитокин часто становится таргетной мишенью в лечении псориаза, и, хотя большинство пациентов хорошо реагируют на лечение ингибиторами IL-23, у некоторых наблюдается лишь частичный ответ на терапию [208].

Во второй группе были выявлены достоверные различия для IL-12 ($p < 0,001$), IL-17 ($p < 0,001$), IL-23a ($p < 0,001$), α TNF ($p < 0,001$), что может быть обусловлено механизмом действия метотрексата и связанными с ним сигнальными путями. В работе Lu J. с соавт. был проведен поиск возможной связи между исходным уровнем провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-12, IL-17A, IL-23 и TNF- α) в крови и клиническим ответом на этанерцепт у пациентов с бляшечным ПсО средней и тяжелой степени [350].

В третьей группе наиболее достоверные различия были выявлены для IL-17 ($p < 0,001$), что может быть обусловлено прямым ингибиторным действием препарата, а также для IL-23a ($p < 0,001$) и IL-26 ($p < 0,001$), что связано с общими сигнальными путями с IL-17 и, соответственно, сочетанным снижением уровней этих цитокинов. Оценке фенотипа Th17-клеток у пациентов с ПсО в пораженной коже и крови было посвящено исследование Aguilar-Flores C. с соавт. В пораженных участках кожи обнаружена высокая концентрация Th17-клеток с патологическим фенотипом (CD4⁺ROR γ t⁺IFN- γ ⁺) и выявлена корреляция между их содержанием и тяжестью заболевания по индексу PASI [102].

Итогом решения четвертой задачи стало определение взаимосвязи различных уровней цитокинов до начала лечения с исходами системной терапии у пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. Выявлена связь увеличения концентрации IL-12 в сыворотке крови до лечения с неэффективной цитостатической терапией ($p = 0,007$), снижение концентрации IL-17 ниже 26,44 пг/мл в сыворотке крови до лечения с неэффективностью генно-инженерной биологической терапией ($p < 0,001$).

Таким образом, хотя биологические препараты и низкомолекулярные ингибиторы являются наиболее перспективными средствами терапии средней и тяжелой форм псориаза, на сегодняшний день не существует единого подхода к выбору препарата для отдельных групп пациентов. Несомненно, выявленные иммунологические биомаркеры и их взаимосвязи требуют дальнейшего подтверждения и изучения на более широкой популяции пациентов.

Для решения пятой задачи были установлены особенности биологического разнообразия микробных сообществ слизистой оболочки верхних дыхательных путей и кожи у пациентов с псориазом на фоне различных видов терапии.

Из ротоглотки пациентов с псориазом до начала лечения было выделено в общей сложности 37 уникальных родов микроорганизмов и 76 уникальных видов микроорганизмов. После проведенного лечения количество уникальных родов и уникальных видов в составе орофарингеальной микробиоты у пациентов с псориазом увеличилось и составило 43 рода и 107 видов [1].

У пациентов 1 группы лечения, получавших терапию топическими кортикостероидами, в орофарингеальной микробиоте после лечения статистически значимо увеличилась частота выделения *S. salivarius* ($p = 0,022$) и *S. parasanguinis* ($p = 0,046$). *S. salivarius* также достоверно чаще выделялся и у пациентов 3 группы лечения, получавших терапию ингибиторами IL-17. Кортикостероиды способны существенно модифицировать состав орофарингеальной микробиоты, особенно среди представителей рода *Streptococcus* [358]. *S. salivarius* является ключевым комменсалом ротоглотки и обладает выраженными пробиотическими свойствами [349]. Клиническое исследование применения перорального пробиотика *S.*

salivarius K-12 показало значимое и стойкое улучшение течения псориаза и отсутствие рецидивов у большинства пациентов [213].

У пациентов 3 группы в орофарингеальной микробиоте после лечения статистически значимо возросла частота выделения *N. subflava* ($p = 0,022$) и *N. mucosa* ($p = 0,021$). Для 1 группы лечения аналогично отмечался рост частоты выделения *N. flavescens* в ротоглотке. Согласно данным литературы, *Neisseria* spp. способны индуцировать клеточный стресс и активацию врожденного иммунитета, что может влиять на течение хронических воспалительных заболеваний [260]. В частности, *N. flavescens* ассоциирована с активной формой целиакии и способна препятствовать деградации глютена, поддерживая воспалительный процесс [260]. Учитывая общность провоспалительных цитокиновых путей (ось IL 23/Th17) при целиакии и псориазе, изменения доли *Neisseria* spp. в ротоглотке пациентов 1 группы после терапии может отражать перестройку мукозального иммунного ответа и сохранение системной воспалительной нагрузки [279, 287].

R. mucilaginosa ($p = 0,016$) статистически значимо чаще выделялась в орофарингеальном биотопе у пациентов 3 группы после лечения ингибиторами IL 17. Количество *R. mucilaginosa* в ротоглотке обратно коррелирует с системным воспалением (соотношением нейтрофилов и лимфоцитов) и с тяжестью псориаза по индексу PASI [357]. Таким образом, увеличение частоты выделения *R. mucilaginosa* в ротоглотке 3 группы после терапии можно рассматривать как микробиологический маркер уменьшения системного воспаления и клинического улучшения на фоне блокирования оси IL-17.

С поверхности кожи у пациентов с псориазом до лечения были выделены в общей сложности 31 уникальный род микроорганизмов и 85 уникальных видов микроорганизмов, а после проведенного лечения количество уникальных родов и уникальных видов в составе кожной микробиоты у пациентов с псориазом увеличилось и составило 50 родов и 127 видов [42].

После лечения *S. epidermidis* ($p = 0,016$) статистически значимо чаще выявлялся как в ротоглотке, так и в коже пациентов 1 группы. Также в коже пациентов 1 группы после лечения достоверно чаще выделялись *M. luteus*

($p = 0,016$) и *S. capitis* ($p = 0,008$), при этом частота выделения *S. aureus* ($p = 0,046$) значительно снижалась.

S. epidermidis — один из ключевых представителей нормальной микробиоты кожи и слизистых. Его внеклеточные везикулы и метаболиты активно участвуют в регуляции кожного иммунного ответа, подавляют рост патогенных микроорганизмов и оказывают противовоспалительное действие [325]. В экспериментальной модели псориазоподобного дерматита внеклеточные везикулы *S. epidermidis* снижали выраженность воспаления кожи и продукцию провоспалительных цитокинов [342]. Дефицит в кожной микробиоте *S. epidermidis* у пациентов с псориазом может способствовать поддержанию хронического воспаления [98, 342].

S. aureus широко признан одним из ключевых патогенов, усугубляющих воспалительные заболевания кожи, в том числе при псориазе и атопическом дерматите [98]. Напротив, *S. epidermidis*, *S. capitis* и ряд коагулазонегативных стафилококков, а также *M. luteus* являются типичными представителями нормальной кожной микробиоты [98, 288, 342]. Согласно данным о влиянии местной кортикостероидной терапии, уменьшение местного воспаления и восстановление барьерной функции кожи ведут к стабилизации состава ее микробиоты [288].

Во 2 группе, получавшей метотрексат, после лечения в коже отмечено появление *E. faecalis* ($p = 0,013$), не регистрировавшегося до начала терапии. *E. faecalis* — условно патогенный микроорганизм, обладающий выраженной адгезией к поврежденным тканям, способностью к межбактериальным взаимодействиям адгезии и модуляции иммунного ответа хозяина [364]. Его колонизация воспаленных участков кожи может усиливать и поддерживать воспаление. Метотрексат, являясь аналогом фолиевой кислоты и обладая иммуномодулирующим эффектом, может косвенно изменять кожную микробиоту, подавляя конкурирующие комменсалы и создавая селективные условия для роста *E. faecalis*. Отсутствие увеличения разнообразия и появление условно патогенного *E. faecalis* на коже 2 группы после лечения подчеркивают ограниченную

способность метотрексата восстанавливать микробиоту по сравнению с топическими кортикостероидами и ингибиторами IL-17 [320, 364].

В 3 группе пациентов в кожной микробиоте после лечения выявлялось статистически значимое увеличение частоты выделения *S. hominis* ($p = 0,014$), который также продуцирует антимикробные вещества, способные ингибировать рост *S. aureus* и других патогенов [98]. По данным литературы, ингибиторы IL-17 не только снижают выраженность псориатического воспаления, но и существенно увеличивают альфа-разнообразие микробиоты кожи, приближая ее по составу к норме [206, 207].

Таким образом, терапия топическими кортикостероидами и ингибиторами IL-17 продемонстрировала наибольшую эффективность в восстановлении микробиологического разнообразия и снижении количества условно-патогенных микроорганизмов ротоглотки и пораженных участков кожи у пациентов с псориазом. В то же время, терапия метотрексатом не показала значимого влияния на улучшение состояния микробиоты исследуемых биотопов [1].

Для решения шестой задачи метагеномный анализ фекальных образцов пациентов с псориазом, проведенный до и после трех различных методов терапии, показал разнонаправленные изменения в составе кишечной микробиоты. Во всех группах отмечается снижение патогенной микробиоты (*E. coli*, *E. lenta*, *R. torques*) и увеличение числа нормобиоты (*F. prausnitzii*, *A. rectalis*, *A. hadrus*, *B. longum*), что, предположительно, положительно влияет на состояние пациентов.

Динамика альфа-индекса Индекс Richness свидетельствует о росте микробного разнообразия при лечении мометазоном фуроатом, что может указывать на увеличение числа уникальных видов микроорганизмов. Вместе с тем, при терапии метотрексатом произошло снижение среднего числа уникальных видов, причиной которому мог послужить цитостатический эффект препарата. При терапии ингибиторами IL-17 изменения в количестве видов незначительны, однако наблюдаются колебания в процентном соотношении доминирующих видов.

Индексы Шеннона и Симпсона демонстрируют разнородность результатов во всех группах. Матрицы расстояний Брея-Кертиса и Жаккара также показали

отсутствие четкой кластеризации образцов по группам лечения: таким образом сохраняется основной состав доминирующих таксонов, но их соотношение колеблется до и после проведения терапии.

Анализ результатов проведенного исследования позволяет сделать вывод, что различные виды терапии вызывают изменения как в качественном, так и в количественном составе микробиома. Однако не все полученные данные являются статистически значимыми, что, вероятно, связано как с особенностями организации эксперимента, так и с необходимостью учитывать дополнительные факторы, такие как размер выборки, концентрацию активных веществ и продолжительность терапии.

Проведенный анализ факторов патогенности микробиоты кишечника пациентов выявил статистическую зависимость между типом терапии и динамикой изменения факторов патогенности. В группе 1 не наблюдали значимых изменений пангенома факторов патогенности, что может быть интерпретировано как локальное ослабление вирулентного потенциала без кардинальной перестройки как видового, так и функционального состава микробиоты.

В группе 2 зафиксировано увеличение общего количества генов с 178 до 239. Наблюдался рост практически всех категорий, ассоциированных с вирулентностью: регуляции транскрипции (K), биогенеза клеточной стенки (M), секреторных систем (U), подвижности (N), изменений метаболизма (G, O, P, Q).

Полученные данные можно расценивать как факт того, что иммуносупрессивный эффект метотрексата может косвенно влиять на пангеном кишечной микробиоты, увеличивая ее общую вирулентность.

В группе пациентов, получавших генно-инженерную биологическую терапию, напротив, было выявлено сокращение суммарного количества генов с 224 до 45. Наблюдалась элиминация ключевых групп факторов патогенности: структурных компонентов (M, N, NW), секреторных систем (U, NU), регуляторных и сигнальных каскадов (K, T), метаболических адаптаций (P, Q), а также полное исчезновение ряда категорий, прямо ассоциированных с вирулентностью (MN, NT, PH, PQ, T, UX, V, W). Это может свидетельствовать о косвенном влиянии генно-инженерной

биологической терапии, на общее снижение вирулентного потенциала микробиологических сообществ кишечника.

Для решения седьмой задачи была проведена оценка взаимосвязи состава микробиоты различных локусов с результатами различных вариантов терапии. Для орофарингеальной микробиоты до лечения у пациентов 1 группы выделение *N. flavescens* ($p = 0,003$ для PASI; $p = 0,004$ для BSA) и *V. atypica* ($p = 0,048$ для PASI) ассоциировалось с менее благоприятным исходом терапии, тогда как во 2 и 3 группах *S. pneumoniae* ($p = 0,050$), *R. dentocariosa* ($p = 0,019$ для PASI; $p = 0,027$ для BSA), *C. albicans* ($p = 0,050$), *S. salivarius* ($p = 0,015$), *N. macacae* ($p = 0,024$) и *V. atypica* ($p = 0,006$ для PASI и BSA) были связаны с более низкими значениями индексов тяжести, что отражает возможный протективный потенциал различных представителей орофарингеальной микробиоты при разных схемах лечения. После терапии у пациентов 1 группы выделение *S. anginosus* ($p = 0,012$), *C. albicans* ($p = 0,045$ для PASI) и *L. fermentum* ($p = 0,033$ для PASI; $p = 0,040$ для BSA) в орофарингеальной микробиоте ассоциировалось с меньшей степенью выраженности симптомов, тогда как в 3 группе выделение *E. cloacae* ($p = 0,035$ для PASI; $p = 0,033$ для BSA) сопровождалось более высокими показателями PASI и BSA, а *N. mucosa* ($p = 0,027$) более низкими значениями BSA.

Анализ кожной микробиоты показал, что до начала терапии выделение *S. aureus* ($p = 0,048$) на коже у пациентов 1 группы и *E. cloacae* ($p = 0,036$) и *M. osloensis* ($p = 0,030$) у пациентов 3 группы ассоциировалось с более тяжелым течением псориаза после лечения, тогда как выделение *S. salivarius* ($p = 0,028$ для BSA) сопровождалось более низкими значениями BSA. После лечения в 1 группе выявление *M. luteus* ($p = 0,034$ для PASI; $p = 0,021$ для BSA) было связано с более низкими показателями PASI и BSA, в то время как во 2 группе наличие *S. haemolyticus* ($p = 0,047$ для PASI; $p = 0,032$ для BSA) и *A. pittii* ($p = 0,035$ для PASI; $p = 0,038$ для BSA), а в 3 группе *S. capitis* ($p = 0,011$ для PASI; $p = 0,007$ для BSA) ассоциировалось с худшими исходами терапии. Напротив, выделение у пациентов 3 группы после лечения

S. salivarius ($p = 0,041$), *S. parasanguinis* ($p = 0,015$ для PASI; $p = 0,011$ для BSA), *S. vestibularis* ($p = 0,013$ для PASI; $p = 0,027$ для BSA) — и *K. palustris* ($p = 0,037$) соответствовало более низким значениям PASI и BSA.

Для решения восьмой задачи нами были разработаны прогностические модели эффективности и безопасности различных вариантов системной терапии пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения.

В ходе исследования были созданы прогностические модели, позволяющие оценить эффективность терапии псориаза с учетом вида применяемого лечения и индивидуальных клинических особенностей пациента [23, 80]. У пациентов, получающих системную иммуносупрессивную терапию, эффект от лечения достигнут только в 36,5 % случаев. Кроме того, в данной группе пациентов спустя три месяца терапии псориазическое поражение суставов сохранилось или вновь возникло у 27,5 % пациентов. Прогностическая модель была построена на основе значений показателей BSA и IL-12 и оказалась статистически значимой ($p = 0,007$). Помимо этого, модель продемонстрировала высокую прогностическую точность ($AUC = 0,838$ (95 % ДИ: 0,650 – 1,000)) с чувствительностью 75,0 % и специфичностью 76,5 %.

Проведенный анализ подтвердил, что уровень IL-12 может рассматриваться как перспективный прогностический иммунологический маркер для оценки риска неэффективности лечения у пациентов, которым планируется назначение системной иммуносупрессивной терапии, вне зависимости от наличия псориазического артрита. Выявлена связь увеличения концентрации IL-12 в сыворотке крови до лечения выше 9,13 пг/мл при псориазе ($p=0,041$) и выше 8,74 пг/мл при псориазе артропатическом ($p=0,017$) с неэффективной цитостатической терапией.

В группе пациентов, получавших ГИБТ, эффект от лечения достигнут у 75 % пациентов. Поражение суставов сохранилось лишь у 6 пациентов (11,5 % от группы ГИБТ), что, с точки зрения статистического обоснования достоверности, не позволяет построить отдельные прогностические модели. Для этой категории пациентов была разработана общая прогностическая модель. Прогностическая

модель была построена на основе значений показателя IL-17 и оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Модель также продемонстрировала высокую прогностическую точность (AUC = 0,820 (95% ДИ: 0,703 – 0,937)) с чувствительностью 69,2% и специфичностью 82,1%.

В отечественной литературе описана прогностическая модель, основанная на клинических признаках, лабораторных биомаркерах и визуализационных данных (МРТ), для стратификации риска пациентов по развитию ПсА [64]. Однако также немаловажным является разработка математических моделей, направленных на прогнозирование эффективности того или иного типа терапии псориаза. Учитывая разнообразие клинических проявлений данного заболевания и его иммуноопосредованный механизм развития, представляется перспективным в качестве прогностических критериев в первую очередь рассмотреть клинические данные и иммунологические параметры пациента.

Следовательно, опираясь на клинико-иммунологические параметры пациентов, получавших различные виды системной терапии, разработаны прогностические модели с высокими прогностическими характеристиками, позволяющие на этапе выбора терапии оценить вероятность отсутствия клинического эффекта через 3 месяца лечения [54, 53]. Статистически значимые различия исходных показателей между группами пациентов с клиническим улучшением и без эффекта от терапии подтверждают обоснованность выбора использованных предикторов.

Решением девятой задачи стала разработка алгоритма оптимального выбора варианта системной терапии псориаза у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением, который включает в себя клинические, лабораторные, иммуногенетические, иммунологические и микробиологические критерии (Рисунок 43), и позволяет с помощью метода «ближайших соседей» определить оптимальный выбор системной терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза [66, 67].



Рисунок 43 – Алгоритм оптимального выбора варианта системной терапии псориаза у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением

Таким образом, на основании проведенного исследования были определены иммунологические, генетические и микробиологические особенности течения псориаза у пациентов на фоне различных вариантов системной терапии, что позволило усовершенствовать предиктивную оценку результатов лечения и обосновать оптимальный выбор системной терапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Разработка алгоритмов и новых прогностических моделей для оптимального выбора вариантов системной терапии ингибиторами IL-12, IL-23 и комбинированными препаратами.

Определение мишеней для мультиплексных ПЦР тест-систем для одномоментного детектирования клинически и прогностически значимых полиморфизмов в генах цитокинов. Поиск новых видов микроорганизмов, ассоциированных с прогнозированием исходов различных вариантов системной терапии при кожных заболеваниях.

ВЫВОДЫ

1. Терапия пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения ингибитором IL-17A достоверно является более эффективной по сравнению с топической терапией глюкокортикостероидами и системными цитостатиками (снижение индекса PASI и BSA на фоне терапии оказалось более выраженным ($p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно)). При этом нежелательные явления в виде инфекционных осложнений значимо чаще выявлялись у пациентов, получавших терапию ингибитором IL-17A по сравнению с пациентами других групп ($p < 0,001$), а токсические эффекты достоверно чаще выявлялись у пациентов, получающих лечение метатрексатом ($p < 0,001$). Изменения показателей общего анализа крови на фоне всех вариантов терапии находились в пределах биологической вариации. Большинство показателей биохимического анализа крови также были в пределах физиологической вариации, за исключением повышенной активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ) у пациентов, получающих системную терапию метатрексатом ($p < 0,001$).

2. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза выявлены аллельные варианты в генах интерлейкинов, ассоциированные с низкой эффективностью терапии в различных группах: аллель А варианта rs2275913 (ген IL17A) — у пациентов, получавших местную глюкокортикостероидную терапию и терапию ингибитором IL-17A; аллель С варианта rs2243250 (ген IL4) — у пациентов, получавших цитостатическую терапию метатрексатом. Носительство генотипа AC в варианте rs3212227 (ген IL12B) было ассоциировано с более высокой эффективностью лечения ингибитором IL-17A.

3. Цитокиновый профиль пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза на фоне различных вариантов терапии характеризуется различиями в уровнях IL-23a ($p = 0,007$) (увеличение на фоне местной терапии глюкокортикостероидами); IL-12 ($p < 0,001$), IL-17 ($p < 0,001$), IL-23a ($p < 0,001$), α TNF ($p < 0,001$) (снижение на фоне терапии метатрексатом); IL-17 ($p < 0,001$), IL-23a ($p < 0,001$) и IL-26 ($p < 0,001$) (снижение на терапии ингибитором IL-17A).

4. При проведении цитостатической терапии у пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения в группе с клиническим улучшением исходные средние уровни IL-12 в сыворотке крови были значимо ниже, чем в группе без эффекта от терапии (у пациентов без псориатического артрита $p = 0,041$; для пациентов с псориатическим артритом $p = 0,001$). При проведении терапии ингибитором IL-17A средние уровни IL-12 в сыворотке крови были выше по сравнению с группой без эффекта ($p < 0,001$).

5. Биологическое разнообразие орофарингеальной микробиоты у пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения представлено 76 видами микроорганизмов. Изменение видового состава орофарингеальной микробиоты пациентов с псориазом, получавших топическую терапию, характеризовалось увеличением частоты выделения *S. salivarius* ($p = 0,022$) и *S. parasanguinis* ($p = 0,046$); у пациентов, получавших терапию ингибитором IL-17A — увеличением частоты выделения *N. subflava* ($p = 0,022$) и *N. mucosa* ($p = 0,021$) и *R. mucilaginosa* ($p = 0,016$). Значимых изменений в составе орофарингеальной микробиоты у пациентов, получавших цитостатическую терапию метатрексатом, выявлено не было.

6. Биологическое разнообразие кожной микробиоты у пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения представлено 85 видами микроорганизмов. На фоне проведенного лечения наиболее выраженные изменения в составе микробиоты кожи были выявлены у пациентов, получавших местную глюкокортикостероидную терапию. В группе пациентов, получавших цитостатическую терапию метатрексатом, не было найдено достоверных различий после лечения; у пациентов, получавших терапию ингибитором IL-17A, значимое увеличение частоты выделения *S. hominis* ($p = 0,014$), а также впервые выделены представители нормальной микробиоты кожи: *S. vestibularis* ($p = 0,046$), *P. stutzeri* ($p = 0,046$) и *C. simulans* ($p = 0,046$).

7. Метагеномный анализ просветной микробиоты толстой кишки пациентов с псориазом показал тенденции к разнонаправленным изменениям в составе кишечной микробиоты в зависимости от типа терапии. Во всех группах

отмечается снижение условно-патогенной микробиоты (*E. coli*, *E. lenta*, *R. torques*) и увеличение числа представителей нормобиоты (*F. prausnitzii*, *A. rectalis*, *A. hadrus*, *B. longum*). Анализ пангенома просветной микробиоты толстой кишки пациентов с псориазом выявил изменения распространенности групп факторов патогенности в зависимости от типа терапии. В микробиоме у пациентов первой группы не было выявлено достоверных изменений в распространенности факторов патогенности до и после терапии ($p = 0,445$). Цитостатическая терапия метатрексатом способствовала значительному увеличению патогенного потенциала просветной микробиоты толстой кишки ($p = 0,010$), терапия ингибитором IL-17A продемонстрировала сокращение числа факторов патогенности ($p < 0,001$).

8. Выявлена взаимосвязь изменения состава микробиоты исследованных локусов с результатами различных вариантов терапии: увеличение индекса PASI было ассоциировано с выделением в орофарингеальной микробиоте пациентов первой группы *N. flavescens* ($p = 0,003$), *V. atypica* ($p = 0,048$), увеличение индекса BSA – с выделением *N. macacae* ($p = 0,049$). Увеличение индекса PASI ассоциировано с выделением в орофарингеальной микробиоте пациентов третьей группы *S. salivarius* ($p = 0,015$), *E. cloacae* ($p = 0,035$). Увеличение индекса PASI ассоциировано с выделением в кожной микробиоте пациентов первой группы *S. aureus* ($p = 0,048$); второй группы *S. haemolyticus* ($p = 0,047$), *A. pittii* ($p = 0,035$). У пациентов третьей группы увеличение индекса BSA было ассоциировано с выделением в кожной микробиоте *S. salivarius* ($p = 0,028$); индекса PASI с выделением *E. cloacae* ($p = 0,036$) и *S. capitis* ($p = 0,011$).

9. На основании полученных данных разработаны математические прогностические модели эффективности и безопасности различных вариантов системной терапии пациентов с псориазом. Каждая модель включает пороговые значения исходных концентраций цитокинов, позволяющие прогнозировать отсутствие ответа на терапию. Для модели прогноза неэффективности метотрексата установлены пороговые уровни IL-12: выше 9,13 пг/мл при псориазе без артрита ($p=0,041$) и выше 8,74 пг/мл при псориазе артропатическом ($p=0,017$). Для модели прогноза неэффективности терапии ингибитором IL-17A пороговым

значением является снижение IL-17 ниже 24,67 пг/мл ($p < 0,001$). Разработанные прогностические модели обладали хорошими уровнями чувствительности и специфичности.

10. Предложен алгоритм оптимального выбора (эффективность/безопасность) варианта системной терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза на основании клинических, лабораторных, иммуногенетических, иммунологических и микробиологических критериев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные результаты рекомендуется использовать в иммунологических и микробиологических лабораториях врачами-специалистами в области иммунологии и микробиологии для определения предикторов для оптимального выбора варианта системной терапии псориаза среднетяжелого и тяжелого течения.

В иммунологических лабораториях рекомендовано определение полиморфизмов в генах IL17A, TNF, IL12B, а также уровней интерлейкинов IL-12 и IL-17 для использования их в качестве предикторов эффективности различных вариантов системной терапии псориаза.

В микробиологических лабораториях рекомендовано определение биологического разнообразия в составе кожной и орофарингеальной микробиоты у пациентов с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения и обязательным определением следующих видов: *S. salivarius*, *S. parasanguinis*, *N. subflava*, *N. mucosa*, *R. mucilaginosa* — в микробиоте задней стенки глотки и *E. faecalis* и *S. hominis* — в микробиоте кожи.

Врачам-дерматовенерологам предлагается использование разработанного алгоритма оптимального выбора варианта системной терапии псориаза у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания с целью персонифицированного подхода при их ведении.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

ГИБП — генно-инженерные биологические препараты

ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия

ГКС — глюкокортикостероиды

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА — иммуноферментный анализ

КС — кератиноциты

КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности

МРТ — магнитно-резонансная томография

НЯ — нежелательные явления

ОАК — общий анализ крови

ОНВ — однонуклеотидные вариации

ПсА — псориатический артрит

ПсО — псориаз

ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в реальном времени

ПЦР-ЭФ — полимеразная цепная реакция с электрофоретической детекцией

РНК — рибонуклеиновая кислота

СРБ — С-реактивный белок

тГКС — топические глюкокортикостероиды

ФРМ — фенол-растворимые модулины

ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота

AhR — арилуглеводородные рецепторы

agr — accessory gene regulator

BSA — Body Surface Area — индекс, оценивающий площадь поверхности тела

IFN- γ — Interferon γ — интерферон γ

ICAM-1 — Intercellular Adhesion Molecule 1 — молекула межклеточной адгезии 1-го типа

IG — Immunoglobulin — иммуноглобулин

IL — Interleukin — интерлейкин

JAK — Janus kinases — янус киназы

NF- κ B — Nuclear factor-kappa B — ядерный фактор каппа В

NLR — Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам

PASI — Psoriasis Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести псориаза

PRR — Pattern Recognition Receptors — паттерн-распознающие рецепторы

ROCK2 — Rho-Associated Protein Kinase 2 — Rho-ассоциированная протеинкиназа 2

ROR γ t — retinoic-acid-receptor-related orphan receptor gamma-t — рецептор ретиноевой кислоты орфанный рецептор гамма-t

STAT — signal transducer and activator of transcription — сигнальный белок и активатор транскрипции

TLR — Toll-like receptor — Toll-подобные рецепторы

TNF- α — Tumor Necrosis Factor Alpha — фактор некроза опухоли α

TYK2 — Tyrosine kinase 2 — тирозинкиназа 2

VEGF — Vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ биологического разнообразия кожной и орофарингеальной микробиоты при различных методах терапии псориаза / А. А. Арсеньева, А. В. Лямин, Н. Б. Мигачева, А. Д. Прокопенко, С. Т. Гриценко, Д. В. Алексеев // Инфекция и иммунитет. – 2025. – Т. 15. – № 5. – С. 925–933.
2. Анализ экспрессии гена PPAR γ при лечении псориаза / В. В. Соболев, А. Г. Соболева, Н. Н. Потекаев, О. О. Мельниченко, И. М. Корсунская, С. И. Артемьева // Медицинский совет. – 2021. – № 8. – С. 82–87.
3. Арсеньева, А. А. Возможности применения комбинации глюкокортикостероида и салициловой кислоты в форме раствора при псориазе вульгарном / А. А. Арсеньева, Е. В. Орлов, Ю. М. Пахомова // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 23. – С. 199–204.
4. Арсеньева, А. А. Псориаз – сложные механизмы патогенеза и коморбидности: все ли нам известно? / А. А. Арсеньева // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19. – № 2. – С. 82–90.
5. Асоскова, А. В. Вопросы безопасности применения метотрексата в терапии псориаза / А. В. Асоскова, Д. А. Сычев, А. А. Кубанов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76. – № 3. – С. 254–267.
6. Ассоциация полиморфизмов генов цитокинов с эффективностью различных видов терапии у пациентов с псориазом / А. А. Арсеньева, А. В. Лямин, Ю. С. Милюткина [и др.] // Медицинский совет. – 2026. – Т. 20. – № 13. – С. 42–48.
7. Бакулев, А. Л. Эффективность и безопасность лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза ингибитором интерлейкина 23 рисанкизумабом / А. Л. Бакулев, Л. С. Круглова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – № 4. – С. 23–30.
8. Богданова, Е. В. Возможность применения квантильного регрессионного анализа для прогнозирования сроков развития псориатического артрита у пациентов с псориазом / Е. В. Богданова, А. А. Кубанов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2023. – № 1 (45). – С. 32–40.

9. Богданова, Е. В. Перспективы внедрения цифровых решений в организацию процессов, направленных на раннее выявление псориатического артрита у пациентов с псориазом / Е. В. Богданова, И. М. Сон, А. А. Кубанов // Менеджер здравоохранения. – 2025. – № 3. – С. 98–107.
10. Богданова, Е. В. Прогнозирование сроков развития псориатического артрита у пациентов с псориазом / Е. В. Богданова, А. А. Кубанов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2023. – № 3 (45). – С. 10–17.
11. Богданова, Е. В. Связь распространенности кардиометаболических заболеваний с наличием псориатического артрита у российских пациентов с псориазом / Е. В. Богданова, А. А. Кубанов // Современная ревматология. – 2023. – Т. 17. – № 2. – С. 37–43.
12. Бофанова, Н. С. Влияние кишечной микробиоты на формирование хронического болевого синдрома / Н. С. Бофанова, Я. А. Ханфар // Российский журнал боли. – 2023. – Т. 21. – № 2. – С. 50–56.
13. Владимирова, И. С. Эффективность терапии ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом и показатели качества жизни больных псориазом / И. С. Владимирова, Л. С. Круглова // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – № 1. – С. 18–26.
14. Влияние лазерного излучения низкой интенсивности на уровень экспрессии гена RORC у больных псориазом / В. В. Соболев, О. О. Мельниченко, О. В. Жукова, Н. Н. Поткаев, И. М. Корсунская // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21. – № 5. – С. 606–609.
15. Влияние полиморфизма 3435C>T гена ABCB1 на безопасность терапии метотрексатом пациентов с псориазом / А. А. Кубанов, А. В. Асоскова, М. С. Застрожин, Ж. А. Созаева, Д. А. Сычев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т. 99. – № 1. – С. 18–25.
16. Влияние селективных блокаторов Янус-киназ и фосфодиэстеразы 4-го типа на концентрацию цитокинов в коже и крови больных псориазом / О. Г. Артамонова, А. Э. Карамова, А. А. Никоноров, Д. А. Вербенко, Е. Л. Васильева, А.

А. Кубанов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171. – № 2. – С. 170–174.

17. Вопросы применения гепатопротекторов в дерматологии (резолуция совета экспертов) / Л. С. Круглова, А. Н. Львов, Е. Р. Аравийская, А. Л. Бакулев, С. С. Кохан [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2024. – № 4. – С. 6–14.

18. Зуд, качество жизни и психосоматические характеристики в сравнительном аспекте у пациентов с хроническими дерматозами, меланоцитарными новообразованиями кожи и кожными токсическими реакциями / А. В. Миченко, А. Н. Львов, Л. С. Круглова, О. Г. Пягай, Д. В. Романов // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – Т. 21. – № 30. – С. 30–41.

19. Изменения биоразнообразия орофарингеальной микробиоты у пациентов с псориазом после проведения различных видов терапии / А. А. Арсеньева, А. В. Лямин, Н. Б. Мигачёва, А. В. Козлов, О. И. Пигалова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2026. – Т. 71. – № 6. – С. 628–634.

20. ИЛ–12 как прогностический маркер в индивидуальной оценке эффективности системной иммуносупрессивной терапии псориаза / А. А. Арсеньева, А. А. Ерещенко, Н. Б. Мигачева, А. В. Лямин, Д. А. Кокорев // Иммунология. – 2026. – Т. 47. – № 4. – С. 572–581.

21. IL–17 в прогнозе эффективности генно–инженерной биологической терапии псориаза / А. А. Арсеньева, А. А. Ерещенко, А. В. Лямин [и др.] // Медицинский совет. – 2026. – Т. 20. – № 13. – С. 28–33.

22. Иммунобиологическая терапия псориаза: современное состояние проблемы / А. А. Арсеньева, Н. Б. Мигачева, А. В. Лямин, Д. П. Курмаев // Российский аллергологический журнал. – 2024. – Т. 21. – № 4. – С. 502–519.

23. Иммунобиологические биомаркеры для прогнозирования эффективности биологической и системной терапии псориаза / А. А. Арсеньева, О. В. Грибкова, А. А. Ерещенко, А. В. Лямин, Н. Б. Мигачева // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19. – № 14. – С. 50–56.

24. Иммунологические и метаболические эффекты ингибитора IL-17A у пациентов с псориазом / А. А. Арсеньева, А. А. Ерещенко, А. В. Лямин, Н. Б. Мигачева, К. С. Леонтьева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2026. – Т. 71. – № 8. – С. 936–942.
25. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза / А. А. Кубанов, А. Э. Карамова, Л. Ф. Знаменская, В. В. Чикин, В. В. Кондрашова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 4. – С. 33–38.
26. Исторические аспекты и перспективы лечения псориаза / А. А. Арсеньева, А. В. Лямин, Н. Б. Мигачева, Д. П. Курмаев, Е. В. Орлов, С. В. Булгакова, Е. В. Тренева // Клиническая дерматология и венерология. – 2025. – Т. 24. – № 3. – С. 284–293.
27. К вопросу о классификации псориаза / А. Э. Карамова, О. Ю. Олисова, А. Л. Бакулев, М. М. Кохан, В. Р. Хайрутдинов, Е. В. Соколовский, М. М. Хобейш // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97. – № 5. – С. 18–25.
28. Калькулятор расчета индекса площади поражения и тяжести псориаза (PASI) // AgapovMD [Официальный сайт врача дерматовенеролога Агапова С. А.]. – URL: <https://agapovmd.ru/calc/pasi.htm?ysclid=mkbd0vi3ar357689637> (дата обращения: 20.02.2026).
29. Карамова, А. Э. Эффективность блокаторов IL-17 у больных псориазом: сравнительное нерандомизированное исследование / А. Э. Карамова, А. А. Воронцова, О. Г. Артамонова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2025. – Т. 101. – № 2. – С. 55–65.
30. Клинические рекомендации. Псориаз // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2023. – Электрон. версия. – URL: minzdrav.gov.ru (дата обращения: 05.04.2026).
31. Козырь, Я. В. Анализ клинико-анамнестических данных у пациентов с псориазом / Я. В. Козырь, Л. С. Круглова // Медицинский алфавит. – 2025. – № 23. – С. 28–32.
32. Комплексный подход к лечению инверсного псориаза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (клинический случай) / А. А. Арсеньева, Е. В. Тренева, С.

В. Булгакова, Д. П. Курмаев, Е. В. Орлов, Т. А. Кандалина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2025. – № 235 (3). – С. 351–356.

33. Комплексный подход к лечению пустулезного ладонно–подошвенного псориаза (клиническое наблюдение) / А. А. Арсеньева, Е. В. Тренева, Е. В. Орлов, С. В. Булгакова, Ю. М. Пахомова, Д. П. Курмаев // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2025. – Т. 9. – № 6. – С. 353–356.

34. Круглова, Л. С. Вопросы применения гепатопротекторов при псориазе: показания и эффективность / Л. С. Круглова, Н. С. Руднева, Г. Г. Егоян // Медицинский алфавит. – 2022. – № 8. – С. 61–66.

35. Круглова, Л. С. Вопросы топической терапии псориаза: алгоритмы применения активированного пиритиона цинка / Л. С. Круглова, Н. В. Грязева, П. А. Успенская // Медицинский алфавит. – 2024. – № 25. – С. 59–64.

36. Круглова, Л. С. Риски инфекционных заболеваний у пациентов с псориазом кожи, принимающих генно–инженерные препараты: данные собственного исследования / Л. С. Круглова, Н. О. Переверзина // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – № 1. – С. 6–16.

37. Круглова, Л. С. Эффективность наталиума у пациентов с псориазом и длительностью заболевания до 1 года: реализация стратегии раннего назначения генно–инженерной биологической терапии / Л. С. Круглова, Н. О. Переверзина, Н. С. Руднева // Медицинский алфавит. – 2024. – № 9. – С. 19–25.

38. Кубанов, А. А. Влияние возраста начала псориаза на частоту и клинические характеристики псориатического артрита (по данным регистра пациентов с псориазом РОДВК) / А. А. Кубанов, Е. В. Богданова // Научно–практическая ревматология. – 2022. – Т. 60. – № 4. – С. 445–449.

39. Кубанов, А. А. Сроки развития и установления диагноза псориатического артрита у российских пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом (по данным регистра) / А. А. Кубанов, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т. 99. – № 1. – С. 48–54.

40. Кубанов, А. А. Фармакогенетический подход к прогнозированию безопасности терапии метотрексатом у больных псориазом / А. А. Кубанов, А. В.

Асоскова, Д. А. Сычев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 119–132.

41. Кубанов, А. А. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра) / А. А. Кубанов, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – № 1. – С. 33–41.

42. Микрoэкологические аспекты взаимосвязи кожной микробиоты и псориаза / А. А. Арсеньева, А. В. Лямин, Н. Б. Мигачёва, Е. В. Орлов, Д. В. Алексеев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26. – № 4. – С. 426–438.

43. Молекулярные маркеры в прогнозировании клинической эффективности инфликсимаба у больных псориазом / А. А. Кубанова, И. Н. Лесная, Н. В. Фриго, Н. Л. Каганова, Л. Ф. Знаменская, А. А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – Т. 86. – № 1. – С. 57–66.

44. Мультидисциплинарный подход к лечению артропатической формы псориаза / А. А. Арсеньева, Ю. Ю. Пирогова, О. В. Фатенков, Е. В. Орлов, П. Е. Коннов // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 4. Электрон. версия. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=33546> (дата обращения: 22.04.2026).

45. Нейтрофильные и лимфоцитарные индексы в общем анализе крови как биологические маркеры течения и прогрессирования псориаза (обзор литературы) / А. А. Арсеньева, Н. Б. Мигачева, А. В. Лямин, Д. П. Курмаев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2025. – Т. 70. – № 12. – С. 837–843.

46. Нетакимаб для лечения псориазического артрита: результаты 3 лет исследования фазы III BCD085–8/PATERA / Т. В. Коротаева, В. И. Мазуров, А. М. Лиля, И. З. Гайдукова, А. Л. Бакулев, А. В. Самщев, В. Р. Хайрутдинов, А. В. Зинкина–Орихан, Ю. Н. Линькова, А. В. Еремеева // Современная ревматология. – 2024. – Т. 18. – № 4. – С. 33–42.

47. Николаева, М. Ю. Нарушения микробиома кожи при атопической дерматите и псориазе / М. Ю. Николаева, К. Н. Монахов, Е. В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97. – № 6. – С. 33–43.

48. Николаева, М. Ю. Особенности колонизации кожи пациентов с атопическим дерматитом и псориазом микроорганизмами рода *Staphylococcus* / М. Ю. Николаева, К. Н. Монахов, Е. В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2024. – Т. 100. – № 4. – С. 51–59.

49. Новые возможности системной терапии бляшечного псориаза ингибитором ИЛ23P19 рисанкизумабом / О. В. Жукова, Е. И. Касихина, М. Н. Острцова, Н. Н. Потекаев // Медицинский совет. – 2021. – № 8. – С. 40–50.

50. Основные генетические и биологические маркеры псориаза / О. О. Мельниченко, Е. В. Денисова, О. В. Жукова, Н. Н. Потекаев // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – № 8. – С. 672–675.

51. Оценка диагностического потенциала представленности факторов патогенности и вирулентности кишечной микробиоты у пациентов с псориазом / А. А. Арсеньева, А. В. Лямин, Н. Б. Мигачева, Е. А. Муравинова, И. В. Залевский, Д. Ю. Ключников, А. М. Ковалёв, А. Н. Калашникова, Д. В. Алексеев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2026. – Т. 71. – № 9. – С. 1042–1048.

52. Оценка динамики изменения качественного состава кожной микробиоты у пациентов с псориазом на фоне различных вариантов терапии / А. А. Арсеньева, А. В. Лямин, Н. Б. Мигачева, Д. Д. Исматуллин, В. В. Марченко, К. А. Каюмов, Д. В. Алексеев // Вестник современной клинической медицины. – 2026. – Т. 19. – № 4. – С. 23–29.

53. Патент № RU2848878C1 Российская Федерация. Способ прогнозирования риска неэффективности системной иммуносупрессивной терапии через три месяца после начала лечения у пациентов с псориазом артропатическим : № 2025107847 : заявл. 31.03.2025 : опубл. 21.10.2025 / Арсеньева А. А., Ерещенко А. А., Янченко А.В., Мигачева Н. Б., Лямин А. В., Козлов А. В. // Patents.Google : официальный сайт. – URL: [https://patents.google.com/patent/ RU2848878C1](https://patents.google.com/patent/RU2848878C1) (дата обращения: 07.03.2026).

54. Патент № RU2848879C1 Российская Федерация. Способ определения риска неэффективности системной иммуносупрессивной терапии у пациентов с псориазом : заявка № 2025107849 : заявл. 31.03.2025 : опубл. 21.10.2025 / Арсеньева

А. А., Ерещенко А. А., Зубков В. А., Мигачева Н. Б., Лямин А. В., Гусякова О. А. // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2848879C1/ru> (дата обращения: 07.03.2026).

55. Переверзина, Н. О. Персонализированный подход к терапии пациентов с псориазом кожи и воспалительной болью в спине с учетом коморбидной патологии / Н. О. Переверзина, Л. С. Круглова // Фарматека. – 2023. – Т. 30. – № 13. – С. 30–36.

56. Поиск прогностических маркеров псориатического артрита у больных псориазом / О. Г. Артамонова, А. Э. Карамова, А. А. Кубанов, Д. А. Вербенко, И. В. Козлова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т. 99. – № 5. – С. 41–51.

57. Показатели клинического анализа крови как биомаркеры воспаления и тяжести псориаза при терапии метотрексатом и генноинженерными биологическими препаратами / М. Н. Вихрева, А. А. Мартынов, Д. А. Сычев, Д. А. Левашова, Е. А. Орлова // Фарматека. – 2025. – Т. 32. – № 10. – С. 66–72.

58. Применение тофацитиниба при псориатическом артрите (обзор литературы) / И. А. Шафиева, С. В. Булгакова, Д. П. Курмаев, Е. В. Тренева // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 12. – Р. 114–122.

59. Прогнозирование эффективности системной иммуносупрессивной терапии псориатического артрита на основании иммунологических данных / А. А. Арсеньева, А. А. Ерещенко, Н. Б. Мигачева [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2026. – Т. 43. – № 4. – С. 109–118.

60. Проспективное открытое исследование антифунгальной активности наружных форм активированного пиритиона цинка при лечении малассезия–ассоциированных кожных заболеваний / А. В. Самцов, А. В. Патрушев, К. О. Чепуштанова, Т. В. Богданова, А. Ю. Алексеева, Т. S. Bogomolova, Н. В. Васильева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т. 99. – № 2. – С. 29–41.

61. Псориаз артропатический. Псориатический артрит: Клинические рекомендации : ID: 562_3 : L40.5, M07.0, M07.1, M07.2, M07.3 : разработчики ООО «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Ассоциация ревматологов России : год утверждения 2024 (пересмотр не позднее 2026) : возрастная

категория взрослые, дети // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/562_3 (дата обращения: 20.02.2026).

62. Псориаз и коморбидная психическая патология: параллели и пересечения / И. С. Владимирова, Л. С. Круглова, Е. Д. Кочерева, М. А. Самушия // Психиатрия. – 2024. – Т. 22. – № 6. – С. 82–88.

63. Псориаз, нарушение сна и коморбидные психические расстройства / И. С. Владимирова, Л. С. Круглова, М. А. Науменко, А. Ю. Бермас // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2025. – № 2. – С. 60–64.

64. Разработка предиктивной модели для выявления пациентов с высоким риском развития псориазического артрита и оценка эффективности ранней терапии ингибитором IL–17А нетакимабом / Н. Н. Потекаев, Т. В. Коротаева, О. В. Жукова, С. И. Артемьева // Клиническая дерматология и венерология. – 2025. – Т. 24. – № 4. – С. 625–634.

65. Раннее назначение генно–инженерных биологических препаратов как эффективная вторичная профилактика псориазического артрита / Н. О. Переверзина, Л. С. Круглова, Т. В. Коротаева, Н. С. Руднева // Медицинский алфавит. – 2025. – № 23. – С. 33–38.

66. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025667602 Российская Федерация. Калькулятор для прогнозирования эффективности системной иммуносупрессивной терапии у пациентов с псориазом : заявка № 2025666148 : дата поступления 09.06.2025 : дата гос. регистрации в Реестре программ для ЭВМ 07.07.2025 / Арсеньева А. А., Ерещенко А. А., Залевский И. В., Лямин А. В., Мигачева Н. Б.

67. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2026680475 Российская Федерация. Программный модуль поддержки принятия решений по выбору терапии при псориазе: заявка № 2026667139: дата поступления 25.05.2026 : дата гос. регистрации в Реестре программ для ЭВМ 10.07.2026 / Арсеньева А. А., Лямин А. В., Мигачева Н. Б., Бибикова Е. Г., Пономарев А. Е., Заров Е. В., Калашникова А. Н., Халиулин А. В., Ерещенко А. А.

68. Связь между кишечной микробиотой и патогенезом псориаза / А. А. Арсеньева, К. А. Каюмов, А. В. Лямин, Н. Б. Мигачева // Клиническая дерматология и венерология. – 2026. – Т. 24. – № 1. – С. 15–22.
69. Систематический обзор и мета-анализ: предикторы развития псориатического артрита / Н. О. Переверзина, Л. С. Круглова, Т. В. Коротаева, А. М. Лиля // Фарматека. – 2022. – Т. 29. – № 14. – С. 34–40.
70. Сравнение различных методов лечения псориаза / А. А. Арсеньева, А. В. Лямин, Н. Б. Мигачева, Д. П. Курмаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2026. – Т. 25. – № 3. – С. 436–442.
71. Уровни цитокинов в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом как предикторы эффективности терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиластом) / А. А. Кубанов, О. Г. Артамонова, А. Э. Карамова, Е. Л. Васильева, Д. Г. Дерябин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75. – № 5. – С. 500–507.
72. Фармакогенетика псориаза: предикторы эффективности антицитокиновой генно-инженерной биологической терапии / Е. А. Шатохина, И. Г. Егошина, А. С. Бридан-Ростовская, Л. С. Круглова, М. Н. Шаттохин // Российский аллергологический журнал. – 2024. – Т. 21. – № 1. – С. 167–176.
73. Хобейш, М. М. Генно-инженерные биологические препараты в лечении псориаза. Опыт применения устекинумаба у подростка с тяжелым течением псориаза / М. М. Хобейш, Е. В. Соколовский // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 1. – С. 123–129.
74. Хобейш, М. М. Системная терапия псориаза и псориатического артрита: алгоритмы назначения / М. М. Хобейш, Е. В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2025. – Т. 101. – № 1. – С. 28–49.
75. Цитокины крови как возможные предикторы эффективности терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом ингибитором IL-12/IL-23 устекинумабом / А. Э. Карамова, А. А. Воронцова, А. А. Никоноров, Е. Р. Никонорова, А. А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2025. – Т. 101. – № 1. – С. 50–58.

76. Цитокины крови при псориазе: связь с клиническими индексами тяжести заболевания и наличием псориатического артрита / А. Э. Карамова, А. А. Воронцова, О. А. Образцова, Е. Р. Никонорова, А. А. Никоноров, Д. Г. Дерябин, А. А. Кубанов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78. – № 4. – С. 281–288.
77. Эозинофилы в крови и коже – сложная роль в патогенезе псориаза / А. А. Арсеньева, Н. Б. Мигачева, А. В. Лямин, Д. П. Курмаев, А. В. Халиулин // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19. – № 14. – С. 136–145.
78. Эффективность и безопасность двухлетней терапии нетакимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо–контролируемого клинического исследования BCD–085–7/PLANETA / А. Л. Бакулев, А. В. Самцов, Е. В. Соколовский, М. М. Кохан, М. М. Хобейш, В. Р. Хайрутдинов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – № 2. – С. 42–52.
79. Эффективность применения активированного цинка пиритиона при псориазе вульгарном / А. А. Арсеньева, Е. А. Васильев–Ступальский, Е. В. Орлов, Ю. М. Пахомова // Южно–Уральский медицинский журнал. – 2024. – № 4. – С. 49–59.
80. Янченко, А. В. Усовершенствование методов оценки исходов псориаза у пациентов на фоне системной терапии с использованием иммунологических критериев / А. В. Янченко, А. А. Арсеньева, А. А. Ерещенко // Всероссийская научная школа «Медицина молодая». Сборник аннотаций работ конкурса. – Москва : Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В. П. Филатова, 2024. – С. 96.
81. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: Safety, efficacy, and effect of dose reduction / K. A. Papp, S. Tying, M. Lahfa [et al.] // British Journal of Dermatology. – 2005. – Vol. 152. – P. 1304–1312.
82. A novel enzyme with antioxidant capacity produced by the ubiquitous skin colonizer *Propionibacterium acnes* / M. Allhorn, S. Arve, H. Brüggemann [et al.] // Scientific Reports. – 2016. – Nov. 2. – Vol. 6. – 36412. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27805044/> (дата обращения: 04.02.2026).

83. A novel ROR γ t inhibitor is a potential therapeutic agent for the topical treatment of psoriasis with low risk of thymic aberrations / C. Imura, A. Ueyama, Y. Sasaki [et al.] // *Journal of dermatological science*. – 2019. – Vol. 93. – № 3). – P. 176–185.

84. A randomized comparison of continuous vs. Intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis / A. Menter, S. R. Feldman, G. D. Weinstein [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2007. – Vol. 56. – P. 31–44.

85. Abdel-Rafei, M. K. Concerted regulation of OPG/RANKL/ NF- κ B/MMP-13 trajectories contribute to ameliorative capability of prodigiosin and/or low dose γ -radiation against adjuvant-induced arthritis in rats / M. K. Abdel-Rafei, N. M. Thabet, M. M. Amin // *International Immunopharmacology*. – 2022. – Vol. 111. – 109068. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35944459/> (дата обращения: 04.02.2026).

86. Abnormal regulation of fibronectin production by fibroblasts in psoriasis / B. Gubán, K. Vas, Z. Balog [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 174. – P. 533–541.

87. Action and function of *Akkermansia muciniphila* in microbiome ecology, health and disease / N. Ottman, S. Y. Geerlings, S. Aalvink [et al.] // *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. – 2017. – Dec. – Vol. 31. – № 6. – P. 637–642.

88. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections / Y. Lai, A. L. Cogen, K. A. Radek [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2010. – Vol. 130. – № 9. – P. 2211–2221.

89. Advancements in understanding and treating psoriasis: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches / M. R. S. Chakith, S. Pradeep, M. Gangadhar [et al.] // *PeerJ*. – 2025. – Apr. 29. – Vol. 13. – e19325. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40321825/> (дата обращения: 04.02.2026).

90. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective / X. Zhou, Y. Chen, L. Cui [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2022. – Jan. 24. – Vol. 13. – № 1.

– 81. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35075118/> (дата обращения: 24.01.2026).

91. Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii in Immune-Related Diseases / R. M. R. A. Effendi, M. Anshory, H. Kalim [et al.] // Microorganisms. – 2022. – Nov. 30. – Vol. 10. – № 12. – 2382. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36557635/> (дата обращения: 04.02.2026).

92. Ali, F. Belumosudil with ROCK-2 inhibition: chemical and therapeutic development to FDA approval for the treatment of chronic graft-versus-host disease / F. Ali, A. Ilyas // Current research in translational medicine. – 2022. – Vol. 70. – № 3. – 103343. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35339032/> (дата обращения: 04.02.2026).

93. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization / H. W. Chang, D. Yan, R. Singh [et al.] // Microbiome. – 2018. – Sep. 5. – Vol. 6. – № 1. – 154. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185226/> (дата обращения: 04.02.2026).

94. Alterations of the skin and gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis / I. Olejniczak-Staruch, M. Ciężyńska, D. Sobolewska-Sztychny [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2021. – Apr. 13. – Vol. 22. – № 8. – 3998. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33924414/> (дата обращения: 04.02.2026).

95. An interleukin-25-mediated autoregulatory circuit in keratinocytes plays a pivotal role in psoriatic skin inflammation / M. Xu, H. Lu, Y. H. Lee [et al.] // Immunity. – 2018. – Vol. 48. – P. 787–798.

96. Anaerostipes hadrus, a butyrate-producing bacterium capable of metabolizing 5-fluorouracil / D. Liu, L. Xie, S. Lian [et al.] // mSphere. – 2024. – Apr. 23. – Vol. 9. – № 4. – e0081623. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38470044/> (дата обращения: 04.02.2026).

97. Analysis of Skin Microbiome in Facial and Back Acne Patients Based on High-Throughput Sequencing / Y. Du, B. Li, J. Yang [et al.] // Journal of cosmetic

dermatology. – 2025. – Jun. – Vol. 24. – № 6. – e70259. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40501301/> (дата обращения: 04.02.2026).

98. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis / T. Nakatsuji, T. H. Chen, S. Narala [et al.] // *Science translational medicine*. – 2017. – Feb. 22. – Vol. 9. – № 378. – eaah4680. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28228596/> (дата обращения: 04.02.2026).

99. Application of Baricitinib in Dermatology / J. Zhang, F. Qi, J. Dong [et al.] // *Journal of inflammation research*. – 2022. – Vol. 15. – P. 1935–1941.

100. Armstrong, A. W. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis / A. W. Armstrong, C. Read // *Journal of the American Medical Association*. – 2020. – May 19. – Vol. 323. – № 19. – P. 1945–1960.

101. Association of *Malassezia* species with psoriatic lesions / S. M. Rudramurthy, P. Honnavar, A. Chakrabarti [et al.] // *Mycoses*. – 2014. – Vol. 57. – № 8. – P. 483–488.

102. Association of Pathogenic Th17 Cells with the Disease Severity and Its Potential Implication for Biological Treatment Selection in Psoriasis Patients / C. Aguilar–Flores, O. Castro–Escamilla, E. M. Ortega–Rocha [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2020. – Vol. 2020. – 8065147. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32801996/> (дата обращения: 04.02.2026).

103. Bag, S. Complete Genome Sequence of *Collinsella aerofaciens* Isolated from the Gut of a Healthy Indian Subject / S. Bag, T. S. Ghosh, B. Das // *Genome Announcements*. – 2017. – Nov 22. – Vol. 5. – № 47. – P. e01361–17.

104. Belkaid, Y. Dialogue between skin microbiota and immunity / Y. Belkaid, J. A. Segre // *Science*. – 2014. – Vol. 346. – № 6212. – P. 954–959.

105. Benhadou, F. Psoriasis: keratinocytes or immune cells – which is the trigger? / F. Benhadou, D. Mintoff, V. Del Marmol // *Dermatology*. – 2019. – Vol. 235. – P. 91–100.

106. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut / D. Groeger, L. O'Mahony, E. F. Murphy [et al.] // *Gut Microbes*. – 2013. – Vol. 4. – № 4. – P. 325–339.

107. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial / K. B. Gordon, P. Foley, J. G. Krueger [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Feb. 6. – Vol. 397. – № 10273. – P. 475–486.

108. Biological therapy for pustular psoriasis: a systematic review / L. A. Falto-Aizpurua, R. F. Martin-Garcia, O. Y. Carrasquillo [et al.] // *International Journal of Dermatology*. – 2020. – Vol. 59. – № 3. – P. 284–296.

109. Blood Cell Biomarkers of Inflammation and Cytokine Levels as Predictors of Response to Biologics in Patients with Psoriasis / C. S. B. Andersen, A. Kvist-Hansen, M. Siewertsen [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Mar. 24. – Vol. 24. – № 7. – 6111. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37047086/> (дата обращения: 04.02.2026).

110. Blood-Count-Derived Inflammatory Markers as Predictors of Response to Biologics and Small-Molecule Inhibitors in Psoriasis: A Multicenter Study / S. H. Morariu, O. S. Cotoi, O. M. Tiucă [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2024. – Jul. 9. – Vol. 13. – № 14. – 3992. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39064032/> (дата обращения: 04.02.2026).

111. Boehncke, W. H. Psoriasis / W. H. Boehncke, M. P. Schön // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – P. 983–994.

112. Bosch, S. Altered Tryptophan Levels in Patients with Inflammatory Bowel Disease Owing to Colonic Leakage, Metabolism, or Malabsorption? / S. Bosch, T. G. J. de Meij, N. K. de Boer // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 154. – № 6. – P. 1855–1856.

113. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017 / C. H. Smith, Z. K. Jabbar-Lopez, Z. Z. Yiu [et al.] // *British Journal Dermatology*. – 2016. – Vol. 38. – P. 42–49.

114. Bubna, A. K. Comparison of the clinical efficacy of topical tretinoin 0.05% cream and tacrolimus 0.1% ointment plus iontophoresis in the management of palmoplantar psoriasis / A. K. Bubna // *Clinical and experimental dermatology*. – 2024. – Vol. 49. – P. 599–606.

115. Burkhart, C. G. Acne: a review of immunologic and microbiologic factors / C. G. Burkhart, C. N. Burkhart, P. F. Lehmann // *Postgraduate medical journal*. – 1999. – Vol. 75. – № 884. – P. 328–331.

116. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: Randomized, controlled PSO–ABLE study / C. Paul, L. Stein Gold, F. Cambazard [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2017. – Vol. 31. – P. 119–126.

117. *Candida albicans* morphology and dendritic cell subsets determine T helper cell differentiation / S. W. Kashem, B. Z. Igyarto, M. Gerami–Nejad [et al.] // *Immunity*. – 2015. – Vol. 42. – № 2. – P. 356–366.

118. Carmona–Rocha, E. New and Emerging Oral/Topical Small–Molecule Treatments for Psoriasis / E. Carmona–Rocha, L. Rusiñol, L. Puig // *Pharmaceutics*. – 2024. – Feb 6. – Vol. 16. – № 2. – 239. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38399292/> (дата обращения: 04.02.2026).

119. Cediogant in adults with psoriasis: a phase II, randomized, placebo–controlled clinical trial / S. Tyring, A. Moore, A. Morita [et al.] // *Clinical and experimental dermatology*. – 2024. – Oct. 24. – Vol. 49. – № 11. – P. 1347–1355.

120. Characterization of Outer Membrane Proteome of *Akkermansia muciniphila* Reveals Sets of Novel Proteins Exposed to the Human Intestine / N. Ottman, L. Huuskonen, J. Reunanen [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2016. – Jul. 26. – Vol. 7. – 1157. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27507967/> (дата обращения: 04.02.2026).

121. Characterization of Super–Responder Profile in Chronic Plaque Psoriatic Patients under Guselkumab Treatment: A Long–Term Real–Life Experience / L. Marcelli, A. Belcastro, M. Talamonti [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2024. – Aug. 31. – Vol. 13. – № 17. – 5175. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39274388/> (дата обращения: 04.02.2026).

122. Chen, Y. E. Skin microbiota–host interactions / Y. E. Chen, M. A. Fischbach, Y. Belkaid // *Nature*. – 2018. – Vol. 553. – № 7689. – P. 427–436.

123. Cholecystokinin downregulates psoriatic inflammation by its possible self-regulatory effect on epidermal keratinocytes / A. Funakoshi, K. Tatsuno, T. Shimauchi [et al.] // *The Journal of immunology : official journal of the American Association of Immunologists*. – 2019. – Vol. 202. – P. 2609–2615.

124. Christensen, G. J. M. Bacterial skin commensals and their role as host guardians / G. J. M. Christensen, H. Brüggemann // *Beneficial Microbes*. – 2014. – Vol. 5. – P. 201–215.

125. Chu, H. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis / H. Chu, S. K. Mazmanian // *Nature immunology*. – 2013. – Vol. 14. – № 7. – P. 668–675.

126. Clinical, dermoscopic, and histopathologic evaluation of topical methotrexate 1% hydrogel versus topical Calcipotriol 0.005% cream in the treatment of plaque psoriasis / M. A. El Gayar, D. Atwa, G. Girgis [et al.] // *Journal of cosmetic dermatology*. – 2022. – Vol. 21. – P. 5779–5789.

127. Coagulase-Negative Staphylococcal Strain Prevents Staphylococcus aureus Colonization and Skin Infection by Blocking Quorum Sensing / A. E. Paharik, C. P. Parlet, N. Chung [et al.] // *Cell Host and Microbe*. – 2017. – Vol. 22. – № 6. – P. 746–756.e5.

128. Combined culture and metagenomic analyses reveal significant shifts in the composition of the cutaneous microbiome in psoriasis / E. A. Langan, A. Kunstner, M. Miodovnik [et al.] // *The British journal of dermatology*. – 2019. – Vol. 181. – № 6. – P. 1254–1264.

129. Commensal microbes and hair follicle morphogenesis coordinately drive treg migration into neonatal skin / T. C. Scharschmidt, K. S. Vasquez, M. L. Pauli [et al.] // *Cell Host and Microbe*. – 2017. – Vol. 21. – № 4. – P. 467–477. [129]

130. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature / S. Naik, N. Bouladoux, J. L. Linehan [et al.] // *Nature*. – 2015. – Vol. 520. – № 7545. – P. 104–108.

131. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis / A. V. Alekseyenko, G. I. Perez-Perez, A. De Souza [et al.] // *Microbiome*. – 2013. – Dec. 23. –

Vol. 1. – № 1. – 31. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24451201/> (дата обращения: 04.02.2026).

132. Comparative analysis of the cutaneous microbiome in psoriasis patients and healthy individuals—insights into microbial dysbiosis: final results / D. S. Radaschin, A. V. Iancu, A. M. Ionescu [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2024. – Oct. 1. – Vol. 25. – № 19. – 10583. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39408916/> (дата обращения: 04.02.2026).

133. Complement system in psoriatic arthritis: a useful marker in response prediction and monitoring of anti-TNF treatment / M. S. Chimenti, C. Perricone, D. Graceffa [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2012. – Vol. 30. – № 1. – P. 23–30.

134. Contextual control of skin immunity and inflammation by *Corynebacterium* / V. K. Ridaura, N. Bouladoux, J. Claesen [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. – 2018. – Vol. 215. – № 3. – P. 785–799.

135. *Corynebacterium accolens* releases antipneumococcal free fatty acids from human nostril and skin surface triacylglycerols / L. Bomar, S. D. Brugger, B. H. Yost [et al.] // *mBio*. – 2016. – Vol. 7. – № 1. – P. e01725–15.

136. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* exploits *Staphylococcus aureus* virulence components in a novel polymicrobial defense strategy / B. L. Hardy, S. W. Dickey, R. D. Plaut [et al.] // *mBio*. – 2019. – Jan. 8. – Vol. 10. – № 1. – P. e02491–e02518.

137. Crosstalk between Gut Microbiota and Host Immunity: Impact on Inflammation and Immunotherapy / C. Campbell, M. R. Kandalgaonkar, R. M. Golonka [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Jan. 20. – Vol. 11. – № 2. – 294. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830830/> (дата обращения: 04.02.2026).

138. Crosstalk between Skin Microbiota and Immune System in Health and Disease / Q. Liu, R. Ranallo, C. Rios [et al.] // *Nature immunology*. – 2023. – Vol. 24. – P. 895–898.

139. Crosstalk Between the Skin Environment and Microbial Community in Immune-Related Skin Diseases / K. Liu, S. Deng, Y. Zhou [et al.] // *Clinical reviews in allergy & immunology*. – 2025. – Feb. 15. – Vol. 68. – № 1. – 16. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39954089/> (дата обращения: 04.02.2026).

140. Cutting Edge: Selective Oral ROCK2 Inhibitor Reduces Clinical Scores in Patients with Psoriasis Vulgaris and Normalizes Skin Pathology via Concurrent Regulation of IL-17 and IL-10 / A. Zanin-Zhorov, J. M. Weiss, A. Trzeciak [et al.] // *The Journal of immunology : official journal of the American Association of Immunologists*. – 2017. – Vol. 198. – № 10. – P. 3809–3814.

141. Cyclosporine A: Chemistry and Toxicity—A Review / J. Patocka, E. Nepovimova, K. Kuca [et al.] // *Current medicinal chemistry*. – 2021. – Vol. 28. – P. 3925–3934.

142. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease / J. U. Scher, C. Ubeda, A. Artacho [et al.] // *Arthritis & rheumatology*. – 2015. – Vol. 67. – № 1. – P. 128–139.

143. Decreased expression of G-protein-coupled receptors GPR43 and GPR109a in psoriatic skin can be restored by topical application of sodium butyrate / A. Krejner, A. Bruhs, U. Mrowietz [et al.] // *Archives of dermatological research*. – 2018. – Vol. 310. – № 9. – P. 751–758.

144. Del Rosso, J. Q. Topical Corticosteroid Therapy for Psoriasis—A Review of Clobetasol Propionate 0.025% Cream and the Clinical Relevance of Penetration Modification / J. Q. Del Rosso // *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. – 2020. – Vol. 13. – P. 22–29.

145. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of an Orally Bioavailable, Potent, and Selective ROCK2 Inhibitor for Psoriasis Treatment / Y. Huang, C. R. Mao, Y. Lou [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 66. – № 22. – P. 15205–15229.

146. Developing a JAK Inhibitor for Targeted Local Delivery: Ruxolitinib Cream / P. Smith, W. Yao, S. Shepard [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2021. – Jul. 8. – Vol. 13. – 1044. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34371735/> (дата обращения: 04.02.2026).

147. Developmental cell programs are co-opted in inflammatory skin disease / G. Reynolds, P. Vegh, J. Fletcher [et al.] // *Science*. – 2021. – Jan. 22. – Vol. 371. – № 6527.

– eaba6500. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33479125/> (дата обращения: 04.02.2026).

148. Different *Propionibacterium acnes* phylotypes induce distinct immune responses and express unique surface and secreted proteomes / Y. Yu, J. Champer, G. W. Agak [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2016. – Vol. 136. – № 11. – P. 2221–2228.

149. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR) / R. B. Warren, C. H. Smith, Z. Z. N. Yiu [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2015. – Vol. 135. – P. 2632–2640.

150. Differential expression of phosphorylated NF- κ B/RelA in normal and psoriatic epidermis and downregulation of NF- κ B in response to treatment with etanercept / P. F. Lizzul, A. Aphale, R. Malaviya [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2005. – Vol. 124. – P. 1275–1283.

151. Discovery and characterization of a prevalent human gut bacterial enzyme sufficient for the inactivation of a family of plant toxins / N. Koppel, J. E. Bisanz, M. E. Pandelia [et al.] // *Elife*. – 2018. – May 15. – Vol. 7. – e33953. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29761785/> (дата обращения: 04.02.2026).

152. Disease severity, treatment patterns, and quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis routinely managed with systemic treatment: results of the CRYSTAL observational study in Central and Eastern European countries / L. Raam, I. Hartmane, S. Valiukevičienė [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2024. – May 23. – Vol. 15. – 1410540. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38846952/> (дата обращения: 04.02.2026).

153. Distribution of Cytokines and Their Receptors Targeted by Biologics in the Treatment of Psoriasis / N. Hanna, S. B. Yang, M. L. McPhie, M. G. Kirchhof // *Journal of cutaneous medicine and surgery*. – 2026. – Jan. 26. – 12034754251408380. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41582855/> (дата обращения: 04.02.2026).

154. Do *Malassezia* species play a role in exacerbation of scalp psoriasis? / E. Gomez–Moyano, V. Crespo–Erchiga, L. Martínez–Pilar [et al.] // *Journal de Mycologie Medecale*. – 2014. – Vol. 24. – № 2. – P. 87–92.

155. Double–blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris / K. Kragballe, B. T. Gjertsen, D. De Hoop [et al.] // *Lancet*. – 1991. – Vol. 337. – P. 193–196.

156. Dysbiosis of gut microbiota and its correlation with dysregulation of cytokines in psoriasis patients / X. Zhang, L. Shi, T. Sun [et al.] // *BMC Microbiol*. – 2021. – Mar. 8. – Vol. 21. – № 1. – 78. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685393/> (дата обращения: 04.02.2026).

157. Dysbiosis of skin microbiota in psoriatic patients: co–occurrence of fungal and bacterial communities / Z. Stehlikova, M. Kostovcik, K. Kostovcikova [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2019. – Mar. 21. – Vol. 10. – 438. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949136/> (дата обращения: 04.02.2026).

158. Effect of guselkumab on serum biomarkers in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the COSMOS phase 3b study / G. Schett, W. Chen, S. Gao [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2023. – Aug. 16. – Vol. 25. – № 1. – 150. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37587493/> (дата обращения: 04.02.2026).

159. Effect of upadacitinib on reducing pain in patients with active psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis: Post hoc analysis of three randomised clinical trials / I. B. McInnes, A. J. K. Ostor, P. J. Mease [et al.] // *RMD Open*. – 2022. – Mar. – Vol. 8. – e002049. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35332058/> (дата обращения: 04.02.2026).

160. Efficacy and Safety of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains in Patients with Psoriasis: A Randomized Controlled Clinical Trial / V. Navarro–López, A. Martínez–Andrés, A. Ramírez–Boscá [et al.] // *Acta dermato–venereologica*. – 2019. – Vol. 99. – № 12. – P. 1078–1084.

161. Efficacy and safety of the Betamethasone valerate 0.1% plaster in mild–to–moderate chronic plaque psoriasis: A randomized, parallel–group, active–controlled, phase

III study / L. Naldi, N. Yawalkar, A. Kaszuba [et al.] // American journal of clinical dermatology. – 2011. – Vol. 12. – P. 191–201.

162. Efficacy and Safety of the TYK2/JAK1 Inhibitor Brepocitinib for Active Psoriatic Arthritis: A Phase IIb Randomized Controlled Trial / P. Mease, P. Helliwell, P. Silwinska-Stanczyk [et al.] // Arthritis & rheumatology. – 2023. – Vol. 75. – № 8. – P. 1370–1380.

163. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Meta-analysis of randomized controlled trials / J. Schmitt, Z. Zhang, G. Wozel [et al.] // The British journal of dermatology. – 2008. – Vol. 159. – P. 513–526.

164. Efficacy of Novel Topical Liposomal Formulation of Cyclosporine in Mild to Moderate Stable Plaque Psoriasis: A Randomized Clinical Trial / R. Kumar, S. Dogra, B. Amarji [et al.] // JAMA Dermatology. – 2016. – Vol. 152. – P. 807–815.

165. Egert, M. The association of the skin microbiota with health, immunity, and disease / M. Egert, R. Simmering, C. U. Riedel // Clinical pharmacology and therapeutics. – 2017. – Vol. 102. – № 1. – P. 62–69.

166. Ely, P. H. Is psoriasis a bowel disease? Successful treatment with bile acids and bioflavonoids suggests it is / P. H. Ely // Clinics in dermatology. – 2018. – Vol. 36. – № 3. – P. 376–389.

167. Emerging role of gut microbiota in autoimmune diseases / X. Wang, W. Yuan, C. Yang [et al.] // Frontiers in immunology. – 2024. – May 3. – Vol. 15. – 1365554. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38765017/> (дата обращения: 04.02.2026).

168. Enhanced NF- κ B signaling in type-2 dendritic cells at baseline predicts non-response to adalimumab in psoriasis / R. Andres-Ejarque, H. B. Ale, K. Grys [et al.] // Nature communications. – 2021. – Aug. 6. – Vol. 12. – № 1. – 4741. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34362923/> (дата обращения: 04.02.2026).

169. Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review / J. Bu, R. Ding, L. Zhou [et al.] // Frontiers in immunology. – 2022. – Jun. 10. – Vol. 13. –

880201. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35757712/> (дата обращения: 04.02.2026).

170. Epidermal barrier and oxidative stress parameters improve during in 311 nm narrow band UVB phototherapy of plaque type psoriasis / R. Darlenski, E. Hristakieva, U. Aydin [et al.] // *Journal of dermatological science*. – 2018. – Vol. 91. – № 1. – P. 28–34.

171. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: Double-blind placebo-controlled randomised phase III trial / S. Tying, A. Gottlieb, K. Papp [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 29–35.

172. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis / C. L. Leonardi, J. L. Powers, R. T. Matheson [et al.] ; Etanercept Psoriasis Study Group // *The New England journal of medicine*. – 2003. – Vol. 349. – P. 2014–2022.

173. Evaluation of Lactocare® Synbiotic Administration on the Serum Electrolytes and Trace Elements Levels in Psoriasis Patients: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Study / A. Akbarzadeh, M. Taheri, B. Ebrahimi [et al.] // *Biological trace element research*. – 2022. – Vol. 200. – № 10. – P. 4230–4237.

174. Evaluation of serotypes 5 and 8 capsular polysaccharides in protection against *Staphylococcus aureus* in murine models of infection / B. L. Cheng, T. B. Nielsen, P. Pantapalangkoor [et al.] // *Human vaccines & immunotherapeutics*. – 2017. – Vol. 13. – № 7. – P. 1609–1614.

175. Exploratory multi-omics analysis reveals host-microbe interactions associated with disease severity in psoriatic skin / Y. Yang, P. Olah, Z. Radai [et al.] // *EBioMedicine*. – 2024. – Jul. – Vol. 105. – 105222. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38924840/> (дата обращения: 04.02.2026).

176. Expression dynamics of cytokine genes is related to the apremilast treatment effectiveness in patients with severe psoriasis / D. A. Verbenko, A. E. Karamova, O. G. Artamonova [et al.] // *Russian Open Medical Journal*. – 2024. – Vol. 13. – Issue 1. – Art. CID e0110. – [Electronic resource]. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/379324853> (дата обращения: 04.02.2026).

177. Extracellular vesicles released from the skin commensal yeast *Malassezia sympodialis* activate human primary keratinocytes / H. Vallhov, C. Johansson, R. E.

Veerman [et al.] // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2020. – Jan. 24. – Vol. 10. – 6. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039038/> (дата обращения: 04.02.2026).

178. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides faecis* and *Roseburia intestinalis* attenuate clinical symptoms of experimental colitis by regulating Treg/Th17 cell balance and intestinal barrier integrity / N. Mohebali, M. Weigel, T. Hain [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2023. – Nov. – Vol. 167. – 115568. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37793274/> (дата обращения: 04.02.2026).

179. *Faecalibacterium prausnitzii*: from microbiology to diagnostics and prognostics / M. Lopez-Siles, S. H. Duncan, L. J. Garcia-Gil [et al.] // *The ISME journal*. – 2017. – Apr. – Vol. 11. – № 4. – P. 841–852.

180. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / M. Shu, Y. Wang, J. Yu [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 2. – e55380. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23405142/> (дата обращения: 04.02.2026).

181. First evidence of bacterial biofilms in the anaerobe part of scalp hair follicles: a pilot comparative study in folliculitis decalvans / B. Matard, T. Meylheuc, R. Briandet [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. – 2013. – Vol. 27. – № 7. – P. 853–860.

182. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis / I. A. Myles, N. J. Earland, E. D. Anderson [et al.] // *JCI Insight*. – 2018. – May 3. – Vol. 3. – № 9. – e120608. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720571/> (дата обращения: 04.02.2026).

183. Flowers, L. The skin microbiota: balancing risk and reward / L. Flowers, E. A. Grice // *Cell host & microbe*. – 2020. – Vol. 28. – № 2. – P. 190–200. [183]

184. Garcia-Melendo, C. Janus Kinase Inhibitors in Dermatology: Part 1–General Considerations and Applications in Vitiligo and Alopecia Areata / C. Garcia-Melendo, X. Cubiró, L. Puig // *Actas Dermo-Sifiliográficas (Engl. Ed.)*. – 2021. – Vol. 112. – P. 503–515.

185. Genetic liability to psoriasis predicts severe disease outcomes / J. R. Saklatvala, S. Lessard, M. Teder-Laving [et al.] // *Genome medicine*. – 2025. – Dec. 17. – Vol. 18. – № 1. – 14. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41408349/> (дата обращения: 04.02.2026).
186. Geng, R. S. Q. Cutaneous Psoriasis: Clinical Aspects and Treatments / R. S. Q. Geng, R. G. Sibbald // *Advances in Skin and Wound Care*. – 2025. – May 1. – Vol. 38. – № 4. – P. 176–182.
187. Gottlieb, A. B. Clinical considerations for the management of psoriasis in women / A. B. Gottlieb, C. Ryan, J. E. Murase // *International journal of women's dermatology*. – 2019. – Vol. 5. – P. 141–150.
188. Greater improvement in quality of life outcomes in patients using fixed-combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam versus gel: Results from the PSO-ABLE study / C. E. Griffiths, L. Stein Gold, F. Cambazard [et al.] // *European journal of dermatology*. – 2018. – Vol. 28. – P. 356–363.
189. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis / A. Menter, N. J. Korman, C. A. Elmetts [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2009. – Vol. 60. – P. 643–659.
190. Gut microbiome profile in psoriatic patients treated and untreated with biologic therapy / V. Valentini, V. Silvestri, F. Marraffa [et al.] // *The Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 48. – № 6. – P. 786–793.
191. Gut microbiota and psoriasis: pathogenesis, targeted therapy, and future directions / X. Zou, X. Zou, L. Gao [et al.] // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2024. – Aug. 7. – Vol. 14. – 1430586. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39170985/> (дата обращения: 04.02.2026).
192. Gut Microbiota in Psoriasis / M. C. Buhaş, L. I. Gavrilaş, R. Candrea [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Jul. 20. – Vol. 14. – № 14. – 2970. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35889927/> (дата обращения: 04.02.2026).
193. Gut microbiota regulates gut homeostasis, mucosal immunity and influences immune-related diseases / G. Ding, X. Yang, Y. Li [et al.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2025. – Vol. 480. – № 4. – P. 1969–1981.

194. Gut–skin axis: unravelling the connection between the gut microbiome and psoriasis / A. Y. Thye, Y. R. Bah, J. W. Law [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Apr. 30. – Vol. 10. – № 5. – 1037. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35625774/> (дата обращения: 04.02.2026).
195. Hawkes, J. E. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies / J. E. Hawkes, T. C. Chan, J. G. Krueger // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 140. – № 3. – P. 645–653.
196. High Levels of Platelet–Lymphocyte Complexes in Patients with Psoriasis Are Associated with a Better Response to Anti–TNF– α Therapy / M. T. Sanz–Martínez, E. Moga, M. A. Sánchez Martínez [et al.] // *Journal Investigative Dermatology*. – 2020. – Vol. 140. – № 6. – P. 1176–1183.
197. High–fat–diet–associated intestinal microbiota exacerbates psoriasis–like inflammation by enhancing systemic $\gamma\delta$ T cell IL–17 production / K. Sonomoto, R. Song, D. Eriksson [et al.] // *Cell Reports*. – 2023. – Jul. 25. – Vol. 42. – № 7. – 112713. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37421628/> (дата обращения: 04.02.2026).
198. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization / A. Zipperer, M. C. Konnerth, C. Laux [et al.] // *Nature*. – 2016. – Vol. 535. – № 7613. – P. 511–516.
199. Human skin commensals augment *Staphylococcus aureus* pathogenesis / E. Boldock, B. G. J. Surewaard, D. Shamarina [et al.] // *Nature microbiology*. – 2018. – Vol. 3. – № 8. – P. 881–890.
200. Human skin microbiota is a rich source of bacteriocin–producing staphylococci that kill human pathogens / J. N. O'Sullivan, M. C. Rea, P. M. O'Connor [et al.] // *FEMS microbiology ecology*. – 2019. – Feb. 1. – Vol. 95. – № 2. – fty241. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30590567/> (дата обращения: 04.02.2026).
201. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper–IgE syndrome / A. Y. Kreins, M. J. Ciancanelli, S. Okada [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. 2015. – Vol. 212. – P. 1641–1662.

202. Identification of a human skin commensal bacterium that selectively kills *Cutibacterium acnes* / A. M. O'Neill, T. Nakatsuji, A. Hayachi [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2020. – Vol. 140. – № 8. – P. 1619–1628.

203. IL–17 and IL–22 are pivotal cytokines to delay wound healing of *S. aureus* and *P. aeruginosa* infected skin / J. C. Lecron, S. Charreau, J. F. Jégou [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Oct. 7. – Vol. 13. – 984016. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36275755/> (дата обращения: 04.02.2026).

204. IL–17 drives psoriatic inflammation via distinct, target cell–specific mechanisms / H. L. Ha, H. Wang, P. Pisitkun [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2014. – Vol. 111. – P. E3422–E3431.

205. IL–17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis / J. G. Krueger, K. A. Jr. Wharton, T. Schlitt [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 144. – № 3. – P. 750–763.

206. IL–17A inhibitors alleviate Psoriasis with concomitant restoration of intestinal/skin microbiota homeostasis and altered microbiota function / H. Zhao, L. Shang, Y. Zhang [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2024. – Feb. 28. – Vol. 15. – 1344963. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38482003/> (дата обращения: 04.02.2026).

207. IL–17A inhibitors modulate skin microbiome in psoriasis: implications for microbial homeostasis / Y. Lv, H. Bian, Y. Jing [et al.] // *Journal of translational medicine*. – 2025. – Jul. 24. – Vol. 23. – № 1. – 817. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40708005/> (дата обращения: 04.02.2026).

208. IL–23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL–23 science and therapy / J. G. Krueger, K. Eyerich, V. K. Kuchroo [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Apr. 15. – Vol. 15. – 1331217. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38686385/> (дата обращения: 04.02.2026).

209. IL–29 is produced by T(H)17 cells and mediates the cutaneous antiviral competence in psoriasis / K. Wolk, K. Witte, E. Witte [et al.] // *Science translational medicine*. – 2013. – Sep. 25. – Vol. 5. – 204ra129. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24068736/> (дата обращения: 04.02.2026).

210. IL-36 α from skin-resident cells plays an important role in the pathogenesis of imiquimod-induced psoriasiform dermatitis by forming a local autoamplification loop / Y. Hashiguchi, R. Yabe, S. H. Chung [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2018. – Vol. 201. – № 1. – P. 167–182.

211. IL-8, IL-12 and IL-10 cytokines generation by neutrophils, fibroblasts and neutrophils–fibroblasts interaction in psoriasis / E. Glowacka, P. Lewkowicz, H. Rotsztein, A. Zalewska // *Advances in medical sciences*. – 2010. – Vol. 55. – P. 254–260.

212. Immunoprotective and neuroprotective properties of gut microbiome in psoriasis / A. Yahyapour, A. Najafi, A. Ahmadi, N. Salarizadeh // *Journal of translational autoimmunity*. – 2026. – Jan. 7. – Vol. 12. – 100348. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41568321/> (дата обращения: 04.02.2026).

213. Improvement of Psoriasis Using Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* K 12: a Case–Control 24–Month Longitudinal Study / A. Zangrilli, L. Diluvio, A. Di Stadio [et al.] // *Probiotics and antimicrobial proteins*. – 2022. – Vol. 14. – № 3. – P. 573–578.

214. Increased Tryptophan Metabolism Is Associated with Activity of Inflammatory Bowel Diseases / S. Nikolaus, B. Schulte, N. Al-Massad [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 153. – № 6. – P. 1504–1516.e2.

215. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: A phase III, multicentre, double-blind trial / K. Reich, F. O. Nestle, K. Papp [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1367–1374.

216. Infliximab is associated with an increased risk of serious infection in patients with psoriasis in the U.K. and Republic of Ireland: results from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR) / Z. Z. N. Yiu, D. M. Ashcroft, I. Evans [et al.] // *The British journal of dermatology*. – 2019. – Vol. 180. – P. 329–337.

217. Interleukin (IL)-17/IL-36 axis participates to the crosstalk between endothelial cells and keratinocytes during inflammatory skin responses / L. Mercurio, C. M. Failla, L. Capriotti [et al.] // *PLoS ONE*. 2020. – Apr. 30. – Vol. 15. – № 4. – e0222969. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32352958/> (дата обращения: 04.02.2026).

218. Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients / Y. J. Chen, H. J. Ho, C. H. Tseng [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2018. – Vol. 27. – № 12. – P. 1336–1343.

219. Intestinal microbiota promotes psoriasis-like skin inflammation by enhancing Th17 response / Z. Zákostelská, J. Málková, K. Klimešová [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Jul. 19. – Vol. 11. – № 7. – e0159539. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27434104/> (дата обращения: 04.02.2026).

220. Involvement of IL-9 in Th17-associated inflammation and angiogenesis of psoriasis / T. P. Singh, M. P. Schön, K. Wallbrecht [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 1. – e51752. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23335955/> (дата обращения: 04.02.2026).

221. Involvement of insulin-like growth factor-I in psoriasis as a paracrine growth factor: dermal fibroblasts play a regulatory role in developing psoriatic lesions / H. Miura, S. Sano, M. Higashiyama [et al.] // *Archives of Dermatological Research*. – 2000. – Vol. 292. – P. 590–597.

222. Is cutaneous microbiota a player in disease pathogenesis? Comparison of cutaneous microbiota in psoriasis and seborrheic dermatitis with scalp involvement / M. A. Kayiran, E. Sahin, E. Koçoğlu [et al.] // *Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology*. – 2022. – Vol. 88. – № 6. – P. 738–748.

223. Isolation and characterization of a highly specific serine endopeptidase from an oral strain of *Staphylococcus epidermidis* / J. L. Moon, A. Banbula, A. Oleksy [et al.] // *Biological Chemistry*. – 2001. – Vol. 382. – № 7. – P. 1095–1099.

224. Iznardo, H. The safety of brodalumab for the treatment of psoriasis / H. Iznardo, L. Puig // *Expert opinion on drug safety*. – 2020. – Vol. 19. – № 4. – P. 365–372.

225. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications / P. Ciechanowicz, A. Rakowska, M. Sikora [et al.] // *Journal Dermatological Treatment*. – 2019. – Vol. 30. – № 7. – P. 648–658.

226. Keratinocytes contribute intrinsically to psoriasis upon loss of *Tnfrsf1* function / S. K. Ippagunta, R. Gangwar, D. Finkelstein [et al.] // *Proceedings of the National*

Academy of Sciences of the United States of America. – 2016. – Oct. 11. – Vol. 113. – № 41. – P. E6162–E6171.

227. Komine, M. Recent Advances in Psoriasis Research; the Clue to Mysterious Relation to Gut Microbiome / M. Komine // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Apr. 8. – Vol. 21. – № 7. – 2582. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32276410/> (дата обращения: 04.02.2026).

228. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study / X. Mariette, F. Förger, B. Abraham [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2018. – Oct. 13. – Vol. 77. – № 2. – P. 228–233.

229. Lactobacillus johnsonii inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase and alters tryptophan metabolite levels in BioBreeding rats / R. Valladares, L. Bojilova, A. H. Potts [et al.] // The FASEB Journal. – 2013. – Vol. 27. – № 4. – P. 1711–1720.

230. Lee, H. J. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders / H. J. Lee, Y. J. Hong, M. Kim // International journal of molecular sciences. – 2021. – Nov. 7. – Vol. 22. – 12035. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34769465/> (дата обращения: 04.02.2026).

231. Lee, H. J. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis / H. J. Lee, M. Kim // International journal of molecular sciences. – 2023. – Aug. 28. – Vol. 24. – № 17. – 13313. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37686119/> (дата обращения: 04.02.2026).

232. Longitudinal study of the psoriasis-associated skin microbiome during therapy with ustekinumab in a randomized phase 3b clinical trial / M. A. Loesche, K. Farahi, K. Capone [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2018. – Vol. 138. – № 9. – P. 1973–1981.

233. Long-term safety and efficacy of a fixed-combination halobetasol propionate 0.01%/tazarotene 0.045% lotion in moderate-to-severe plaque psoriasis: Phase 3 open-label study / M. G. Lebwohl, L. Stein Gold, K. Papp [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2021. – Vol. 35. – P. 1152–1160.

234. Long-term treatment of chronic plaque psoriasis with biological drugs can control platelet activation: targeting the bridge between inflammation and atherothrombosis / B. Kwiek, J. Narbutt, A. Sysa-Jędrzejowska [et al.] // *Postępy dermatologii i alergologii*. – 2017. – Vol. 34. – № 2. – P. 131–137.

235. Louis, P. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine / P. Louis, H. J. Flint // *FEMS Microbiology Letters*. – 2009. – May. – Vol. 294. – № 1. – P. 1–8.

236. Manne, K. Structural insights into the role of the N-terminus in the activation and function of extracellular serine protease from *Staphylococcus epidermidis* / K. Manne, S. V. L. Narayana // *Acta crystallographica. Section D, Structural biology*. – 2020. – Vol. 76. – № Pt 1. – P. 28–40.

237. Mao, R. The causal relationship between gut microbiota and inflammatory dermatoses: a Mendelian randomization study / R. Mao, Q. Yu, J. Li // *Frontiers in immunology*. – 2023. – V Sep. 27. – Vol. 14. – 1231848. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37828993/> (дата обращения: 04.02.2026).

238. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery / D. M. Chu, J. Ma, A. L. Prince [et al.] // *Nature medicine*. – 2017. – Vol. 23. – № 3. – P. 314–326.

239. Maximizing the utility of transcriptomics data in inflammatory skin diseases / J. Wu, Z. Fang, T. Liu [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Oct. 29. – Vol. 12. – 761890. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34777377/> (дата обращения: 04.02.2026).

240. Mechanisms of Jak/STAT Signaling in Immunity and Disease / A. V. Villarino, Y. Kanno, J. R. Ferdinand [et al.] // *The Journal of immunology : official journal of the American Association of Immunologists*. – 2015. – Vol. 194. – P. 21–27.

241. Mechanisms of microbe-immune system dialogue within the skin / N. Lunjani, S. Ahearn-Ford, F. S. Dube [et al.] // *Genes and immunity*. – 2021. – Vol. 22. – P. 276–288.

242. Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: a review / D. J. Lewis, W. H. Chan, T. Hinojosa [et al.] // *Clinics in dermatology*. – 2019. – Vol. 37. – № 2. – P. 160–166.

243. Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases / W. H. Robinson, T. M. Lindstrom, R. K. Cheung [et al.] // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2013. – Vol. 9. – P. 267–276.

244. Mesa, R. A. Ruxolitinib, a selective JAK1 and JAK2 inhibitor for the treatment of myeloproliferative neoplasms and psoriasis / R. A. Mesa // *IDrugs : the investigational drugs journal*. – 2010. – Vol. 13. – P. 394–403.

245. Michalek, I. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis / I. M. Michalek, B. Loring, S. M. John // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2017. – Vol. 31. – № 2. – P. 205–212.

246. Microbe–host interplay in atopic dermatitis and psoriasis / N. Fyhrquist, G. Muirhead, S. Prast–Nielsen [et al.] // *Nature communications*. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – 4703. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31619666/> (дата обращения: 04.02.2026).

247. Microbial Interventions for Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review and Meta–Analysis of Atopic Dermatitis and Psoriasis / Y. Liscano, D. Muñoz Morales, F. Suarez Daza [et al.] // *Microorganisms*. – 2025. – Oct. 22. – Vol. 13. – № 11. – 2416. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41304102/> (дата обращения: 04.02.2026).

248. Microbiome: Role in Inflammatory Skin Diseases / X. E. Zhang, P. Zheng, S. Z. Ye [et al.] // *Journal of inflammation research*. – 2024. – Vol. 17. – P. 1057–1082.

249. Microbiota in health and diseases / K. Hou, Z. X. Wu, X. Y. Chen [et al.] // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2022. – Apr. 23. – Vol. 7. – № 1. – 135. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461318/> (дата обращения: 04.02.2026).

250. Microbiota–derived short–chain fatty acids promote Th1 cell IL–10 production to maintain intestinal homeostasis / M. Sun, W. Wu, L. Chen [et al.] // *Nature communications*. – 2018. – Sep. 3. – Vol. 9. – № 1. – 3555. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177845/> (дата обращения: 04.02.2026).

251. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: Results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study / M. Clowse,

F. Forger, C. Hwang [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2017. – Vol. 76. – P. 1890–1896.

252. Modulation of Interleukin–23 Signaling with Guselkumab in Biologic–Naive Patients Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitor–Inadequate Responders with Active Psoriatic Arthritis / S. Siebert, L. C. Coates, G. Schett [et al.] // *Arthritis & rheumatology*. – 2024. – Vol. 76. – № 6. – P. 894–904.

253. Mohd Noor, A. A. Orchestrated Cytokines Mediated by Biologics in Psoriasis and Its Mechanisms of Action / A. A. Mohd Noor, M. Azlan, N. Mohd Redzwan // *Biomedicines*. 2022. – Feb. 20. – Vol. 10. – № 2. – 498. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203707/> (дата обращения: 04.02.2026).

254. Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis / A. Takemoto, O. Cho, Y. Morohoshi [et al.] // *The Journal of dermatology*. – 2015. – Vol. 42. – № 2. – P. 166–170.

255. NF– κ B: an essential transcription factor in psoriasis / A. M. Goldminz, S. C. Au, N. Kim, P. F. Lizzul // *Journal of dermatological science*. – 2013. – Vol. 69. – P. 89–94.

256. Nguyen, A. V. The dynamics of the skin's immune system / A. V. Nguyen, A. M. Soulika // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Apr. 12. – Vol. 20. – 1811. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013709/> (дата обращения: 04.02.2026).

257. Nithya, S. Loricrin – an overview / S. Nithya, T. Radhika, N. Jeddy // *Journal of oral and maxillofacial pathology*. – 2015. – Vol. 19. – № 1. – P. 64–68. [257]

258. Nogueira, M. JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors / M. Nogueira, L. Puig, T. Torres // *Drugs*. – 2020. – Vol. 80. – P. 341–352.

259. Nowowiejska, J. Aberrations in Lipid Expression and Metabolism in Psoriasis / J. Nowowiejska, A. Baran, I. Flisiak // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Jun 18. – Vol. 22. – 6561. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207318/> (дата обращения: 04.02.2026).

260. Oropharyngeal microbiome evaluation highlights *Neisseria* abundance in active celiac patients / L. Iaffaldano, I. Granata, C. Pagliuca [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Jul. 23. – Vol. 8. – № 1. – 11047. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30038321/> (дата обращения: 04.02.2026).

261. Otto, M. Coagulase–negative staphylococci as reservoirs of genes facilitating MRSA infection: Staphylococcal commensal species such as *Staphylococcus epidermidis* are being recognized as important sources of genes promoting MRSA colonization and virulence / M. Otto // *Bioessays*. – 2013. – Vol. 35. – № 1. – P. 4–11.

262. Patent WO 2012/150269 A1 Probiotic bacteria for the topical treatment of skin disorders : appl. No. PCT/EP2012/058047, 2 may 2012 : international publication date 08.11.2012 / Putaala H., Ouwehand A., Tiihonen K. [et al.]. – Bul. – 46 p. // *PatentsGoogle*. – URL: <https://patents.google.com/patent/WO2012150269A1/en> (дата обращения: 24.01.2026).

263. Pharmacodynamic effects of filgotinib treatment driving clinical improvement in patients with active psoriatic arthritis enrolled in the EQUATOR trial / V. Chandran, V. A. Malkov, K. L. Ito [et al.] // *Rheumatic and musculoskeletal diseases open*. – 2023. – Nov. – Vol. 9. – № 4. – e003550. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37945284/> (дата обращения: 04.02.2026).

264. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Cedirogant in Healthy Japanese and Chinese Adults / M. F. Mohamed, Y. Qian, R. D'Cunha [et al.] // *Clinical pharmacology in drug development*. – 2024. – Vol. 13. – № 7. – P. 801–809.

265. Phase 3 Trial Demonstrates that MC2–01 Cream has Improved Treatment Efficacy Compared to Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Topical Suspension in Patients with Mild to Moderate Psoriasis Vulgaris / J. Selmer, B. Vestbjerg, M. Præstegaard [et al.] // *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. – 2020. – Vol. 4. – s36. – [Electronic resource]. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/346891061> (дата обращения: 04.02.2026).

266. Phase III clinical study of maxacalcitol ointment in patients with palmoplantar pustulosis: A randomized, double–blind, placebo–controlled trial / Y. Umezawa, H. Nakagawa, K. Tamaki // *The Journal Dermatology*. – 2016. – Vol. 43. – P. 288–293.

267. Phenotype and antimicrobial activity of Th17 cells induced by *Propionibacterium acnes* strains associated with healthy and acne skin / G. W. Agak, S. Kao, K. Ouyang [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2018. – Vol. 138. – № 2. – P. 316–324.

268. Piewngam, P. Intestinal microbiota: The hidden gems in the gut? / P. Piewngam, F. De Mets, M. Otto // *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. – 2020. – Vol. 38. – № 4. – P. 215–224.

269. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of facial psoriasis: A 16-week open-label study / A. Jacobi, M. Braeutigam, V. Mahler [et al.] // *Dermatology*. – 2008. – Vol. 216. – P. 133–136.

270. Plasma Cytokines for the Prediction of the Effectiveness of TNF α Inhibitors Etanercept, Infliximab, and Adalimumab in the Treatment of Psoriasis / A. Karamova, L. Znamenskaya, A. Vorontsova [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Jul. 2. – Vol. 13. – № 13. – 3895. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38999459/> (дата обращения: 04.02.2026).

271. Plasmin plays an essential role in amplification of psoriasiform skin inflammation in mice / Q. Li, F. Ke, W. Zhang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – Feb. 2. – Vol. 6. – e16483. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21311769/> (дата обращения: 04.02.2026).

272. Porphyrin Production and Regulation in Cutaneous *Propionibacteria* / E. Barnard, T. Johnson, T. Ngo [et al.] // *mSphere*. – 2020. – Vol. 5. – № 1. – P. e00793–e00819.

273. Postler, T. S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System / T. S. Postler, S. Ghosh // *Cell metabolism*. – 2017. – Vol. 26. – № 1. – P. 110–130.

274. Presence of antidrug antibodies correlates nversely with the plasma tumor necrosis factor (tnf)–alpha level and the efficacy of tnf–inhibitor herapy in psoriasis / R. Kui, B. Gal, M. Gaal [et al.] // *The Journal of dermatology*. – 2016. – Vol. 43. – P. 1018–1023.

275. Programmed cell death of keratinocytes: an active driver in psoriasis / T. Yuwen, J. Tian, Y. Chen [et al.] // *Apoptosis*. – 2026. – Jan. 10. – Vol. 31. – № 1. – 26. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41518404/> (дата обращения: 04.02.2026).

276. *Propionibacterium acnes* and acne vulgaris: new insights from the integration of population genetic, multi-omic, biochemical and host-microbe studies / J. McLaughlin, S. Watterson, A. M. Layton [et al.] // *Microorganisms*. – 2019. – May 13. – Vol. 7. – № 5. – 128. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31086023/> (дата обращения: 04.02.2026).

277. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne / S. Fitz-Gibbon, S. Tomida, B. H. Chiu [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2013. – Vol. 133. – № 9. – P. 2152–2160.

278. *Propionibacterium*-produced coproporphyrin III induces *Staphylococcus aureus* aggregation and biofilm formation / M. S. Wollenberg, J. Claesen, I. F. Escapa [et al.] // *mBio*. – 2014. – Vol. 5. – № 4. – P. e01286–14.

279. Psoriasis / A. W. Armstrong, A. Blauvelt, K. Callis Duffin [et al.] // *Nature reviews. Disease primers*. – 2025. – Jun. 26. – Vol. 11. – № 1. – 45. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40571687/> (дата обращения: 04.02.2026).

280. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology / J. Takeshita, S. Grewal, S. M. Langan [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – Vol. 76. – № 3. – P. 377–390.

281. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management / J. Takeshita, S. Grewal, S. M. Langan [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – Vol. 76. – № 3. – P. 393–403.

282. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease / M. Cottone, C. Sapienza, F. S. Macaluso [et al.] // *Digestive Diseases*. – 2019. – Vol. 37. – № 6. – P. 451–457.

283. Psoriasis and microbiota: a systematic review / F. Benhadou, D. Mintoff, B. Schnebert [et al.] // *Diseases*. – 2018. – Jun. 2. – Vol. 6. – № 2. – 47. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29865237/> (дата обращения: 04.02.2026).

284. Psoriasis and Staphylococcus aureus skin colonization in Moroccan patients / F. Z. Elfatoiki, M. El Azhari, A. El Kettani [et al.] // The Pan African medical journal. – 2016. – Vol. 23. – 33. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27200138/> (дата обращения: 04.02.2026).

285. Psoriasis and the risk of migraines in the United States / A. B. Steuer, J. M. Cohen, P. W. Wong [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2020. – Vol. 156. – № 5. – P. 215–217.

286. Psoriasis is not an autoimmune disease? / L. Fry, B. S. Baker, A. V. Powles [et al.] // Experimental Dermatology. – 2015. – Vol. 24. – № 4. – P. 241–244.

287. Psoriasis unveiled: The cellular ballet, molecular symphony, and genetic puzzle / A. Sharma, S. Dhiman, T. G. Singh [et al.] // International immunopharmacology. – 2025. – Aug. 28. – Vol. 161. – 115021. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40513328/> (дата обращения: 04.02.2026).

288. Psoriasis: embarking a dynamic shift in the skin microbiota / M. Gupta, J. M. Weinberg, P. S. Yamauchi [et al.] // Journal of cosmetic dermatology. – 2022. – Vol. 21. – № 4. – P. 1402–1406.

289. Psoriatic fibroblasts induce hyperproliferation of normal keratinocytes in a skin equivalent model in vitro / P. Saiag, B. Coulomb, C. Lebreton [et al.] // Science. – 1985. – Vol. 230. – P. 669–672.

290. Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between Cutibacterium and Corynebacterium / C. Quan, X. Y. Chen, X. Li [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2019. – Vol. 82. – № 4. – P. 955–961.

291. Psoriatic patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls / J. Shapiro, N. A. Cohen, V. Shalev [et al.] // The Journal of dermatology. – 2019. – Vol. 46. – № 7. – P. 595–603.

292. Quality of life in patients with psoriasis / M. J. Bhosle, A. Kulkarni, S. R. Feldman [et al.] // Health and Quality of Life Outcomes. – 2006. – Jun. 6. – Vol. 4. – №

1. – 35. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16756666/> (дата обращения: 04.02.2026).

293. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis / M. R. Williams, S. K. Costa, L. S. Zaramela [et al.] // *Science translational medicine*. – 2019. – May 1. – Vol. 11. – № 490. – eaat8329. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043573/> (дата обращения: 04.02.2026).

294. Rafael, A. Topical therapy for psoriasis: A promising future. Focus on JAK and phosphodiesterase-4 inhibitors / A. Rafael, T. Torres // *European journal of dermatology : EJD*. – 2016. – Vol. 26. – P. 3–8.

295. Recalcitrant psoriasis treated with tretinoin 0.05% cream / A. K. Raizada, V. K. Khurana, V. Sharma [et al.] // *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. – 1996. – Sep.–Oct. – Vol. 62. – № 5. – 338. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20948116/> (дата обращения: 04.02.2026).

296. Reid, C. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects / C. Reid, C. E. M. Griffiths // *Acta dermato–venereologica*. – 2020. – Jan. 30. – Vol. 100. – № 3. – adv00032. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971601/> (дата обращения: 04.02.2026).

297. Rendon, A. Psoriasis Pathogenesis and Treatment / A. Rendon, K. Schäkel // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Mar. 23. – Vol. 20. – 1475. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30909615/> (дата обращения: 04.02.2026).

298. Review: A Contemporary, Multifaceted Insight into Psoriasis Pathogenesis / R. C. Dascălu, A. L. Bărbulescu, L. E. Stoica [et al.] // *Journal of personalized medicine*. – 2024. – May 16. – Vol. 14. – 535. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38793117/> (дата обращения: 04.02.2026).

299. Risks for *Staphylococcus aureus* colonization in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis / C. Y. Ng, Y. H. Huang, C. F. Chu [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2017. – Vol. 177. – № 4. – P. 967–977.

300. Role of integrin α E(CD103) β 7 for tissue-specific epidermal localization of CD8⁺ T lymphocytes / K. Pauls, M. Schön, R. C. Kubitza [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2001. – Vol. 117. – P. 569–575.

301. Role of Phenol-Soluble Modulins in *Staphylococcus epidermidis* Biofilm Formation and Infection of Indwelling Medical Devices / K. Y. Le, A. E. Villaruz, Y. Zheng [et al.] // *Journal of molecular biology*. – 2019. – Vol. 431. – № 16. – P. 3015–3027.

302. Rønholt, K. Old and new biological therapies for psoriasis / K. Rønholt, L. Iversen // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Vol. 18. – P. 1–23.

303. *Ruminococcus torques* is a keystone degrader of intestinal mucin glycoprotein, releasing oligosaccharides used by *Bacteroides thetaiotaomicron* / Sadie Schaus, Gabriel Vasconcelos Pereira, Ana Luis [et al.] // *mBio*. – 2024. – Aug. 14. – Vol. 15. – № 8. – e0003924. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38975756/> (дата обращения: 04.02.2026).

304. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, adapted from EuroGuiDerm – part 1: Treatment recommendations and monitoring / A. Nast, A. Altenburg, M. Augustin [et al.] // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* = *Journal of the German Society of Dermatology*. – 2026. – Jan. – Vol. 24. – № 1. – P. 122–137.

305. Safety and efficacy of a fixed combination of halobetasol and tazarotene in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: Results of 2 phase 3 randomized controlled trials / L. S. Gold, M. G. Lebwohl, J. L. Sugarman [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2018. – Vol. 79. – P. 287–293.

306. Safety and efficacy of mirikizumab versus secukinumab and placebo in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis (OASIS-2): a phase 3, multicentre, randomised, double-blind study / K. Papp, R. B. Warren, L. Green [et al.] // *Lancet Rheumatol*. – 2023. – Vol. 5. – № 9. – P. e542–e552.

307. Saunders, C. W. *Malassezia* fungi are specialized to live on skin and associated with dandruff, eczema, and other skin diseases / C. W. Saunders, A. Scheynius, J. Heitman // *PLoS Pathogens*. – 2012. – Vol. 8. – № 6. – e1002701. –

[Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22737067/> (дата обращения: 04.02.2026).

308. Scholz, C. F. P. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. / C. F. P. Scholz, M. Kilian // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. – 2016. – Vol. 66. – № 11. – P. 4422–4432.

309. Schommer, N. N. Structure and function of the human skin microbiome / N. N. Schommer, R. L. Gallo // *Trends in microbiology*. – 2013. – Vol. 21. – № 12. – P. 660–668.

310. Scott, L. J. Calcipotriol ointment. A review of its use in the management of psoriasis / L. J. Scott, C. J. Dunn, K. L. Goa // *American Journal Clinical Dermatology*. – 2001. – Vol. 2(2). – P. 95–120.

311. Sennikova, S. V. Differences in the spectrum of skin microbiota and parameters of local immunity in the focus of inflammation in dermatological patients from healthy people / S. V. Sennikova, A. P. Toptygina, E. A. Voropaeva // *Russian immunological journal*. – 2023. – Vol. 26. – № 4. – P. 477–474.

312. Seville, R. H. Simplified dithranol treatment for psoriasis / R. H. Seville // *The British journal of dermatology*. – 1975. – Vol. 93. – P. 205–208.

313. Short-chain fatty acids in diseases / D. Zhang, Y. P. Jian, Y. N. Zhang [et al.] // *Cell communication and signaling : CCS*. – 2023. – Aug. 18. – Vol. 21. – № 1. – 212. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37596634/> (дата обращения: 04.02.2026).

314. Sieminska, I. The Immunology of Psoriasis–Current Concepts in Pathogenesis / I. Sieminska, M. Pieniawska, T. M. Grzywa // *Clinical reviews in allergy & immunology*. – 2024. – Apr. – Vol. 66. – № 2. – P. 164–191.

315. Similar Depletion of Protective *Faecalibacterium prausnitzii* in Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease, but not in Hidradenitis Suppurativa / H. Eppinga, C.

J. Sperna Weiland, H. B. Thio [et al.] // Journal of Crohns s and Colitis. – 2016. – Vol. 10. – № 9. – P. 1067–1075.

316. Skin Barrier Function: The Interplay of Physical, Chemical, and Immunologic Properties / P. Baker, C. Huang, R. Radi [et al.] // Cells. – 2023. – Nov. 30. – Vol. 12. – № 23. – 2745. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38067173/> (дата обращения: 04.02.2026).

317. Skin Commensal *Malassezia globosa* Secreted Protease Attenuates *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation / H. Li, B. N. Goh, W. K. Teh [et al.] // The Journal of investigative dermatology. – 2018. – Vol. 138. – № 5. – P. 1137–1145.

318. Skin exposure to narrow band ultraviolet (UVB) light modulates the human intestinal microbiome / E. S. Bosman, A. Y. Albert, H. Lui [et al.] // Frontiers in microbiology. – 2019. – Oct. 24. – Vol. 10. – 2410. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708890/> (дата обращения: 04.02.2026).

319. Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis / L. Drago, R. De Grandi, G. Altomare [et al.] // Clinical and molecular allergy : CMA. – 2016. – Jan. 25. – Vol. 14. – 2. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811697/> (дата обращения: 04.02.2026).

320. Skin Microbiota: Mediator of Interactions Between Metabolic Disorders and Cutaneous Health and Disease / M. Kreouzi, N. Theodorakis, M. Nikolaou [et al.] // Microorganisms. – 2025. – Jan. 14. – Vol. 13. – № 1. – 161. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39858932/> (дата обращения: 04.02.2026).

321. Skin microbiota: microbial community structure and its potential association with health and disease / M. Rosenthal, D. Goldberg, A. Aiello [et al.] // Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases. – 2011. – Vol. 11. – № 5. – P. 839–848.

322. Soleymani, T. The role of vitamin D in psoriasis: A review / T. Soleymani, T. Hung, J. Soung // International journal of dermatology. – 2015. – Vol. 54. – P. 383–392.

323. Staphylococcal LTA–Induced miR–143 Inhibits *Propionibacterium acnes*–Mediated Inflammatory Response in Skin / X. Xia, Z. Li, K. Liu [et al.] // *Journal Investigative Dermatology*. – 2016. – Vol. 136. – № 3. – P. 621–630.

324. *Staphylococcus aureus* hijacks a skin commensal to intensify its virulence: immunization targeting β –hemolysin and CAMP factor / C. W. Lo, Y. K. Lai, Y. T. Liu [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2011. – Vol. 131. – № 2. – P. 401–409.

325. *Staphylococcus aureus* shifts toward commensalism in response to *Corynebacterium* species / M. M. Ramsey, M. O. Freire, R. A. Gabriliska [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2016. – Aug. 17. – Vol. 7. – 1230. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582729/> (дата обращения: 04.02.2026).

326. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization / T. Iwase, Y. Uehara, H. Shinji [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 465. – P. 346–349.

327. Šuler Baglama, Š. Skin and gut microbiota dysbiosis in autoimmune and inflammatory skin diseases / Š. Šuler Baglama, K. Trčko // *Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica Adriatica*. – 2022. – Vol. 31. – № 3. – P. 105–109.

328. Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris – A randomized phase II study / J. Koo, S. Tying, W. P. Werschler [et al.] // *The Journal of dermatological treatment*. – 2016. – Vol. 27. – P. 120–127.

329. Synergistic induction of IL–23 by TNF α , IL–17A, and EGF in keratinocytes / B. Ehst, Z. Wang, J. Leitenberger [et al.] // *Cytokine*. – 2021. – Feb. – Vol. 138. – 155357. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153894/> (дата обращения: 04.02.2026).

330. Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis: A randomized controlled open–label study / C. De Simone, A. Maiorino, F. Tassone [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2013. – Vol. 27. – P. 1003–1006.

331. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay / A. Remitz, S. Reitamo, P. Erkkö [et al.] // *The British journal of dermatology*. – 1999. – Vol. 141. – P. 103–107.
332. Tan, E. S. Nail psoriasis: a review / E. S. Tan, W. S. Chong, H. L. Tey // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2012. – Vol. 13. – № 6. – P. 375–388.
333. Targeting cytokines in psoriatic arthritis / L. Neurath, M. Sticherling, G. Schett [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2024. – Vol. 78. – P. 1–13.
334. Taylor, A. Review of Calcipotriene and Betamethasone Dipropionate Cream in the Treatment of Psoriasis / A. Taylor, R. Singh, S. R. Feldman // *The Annals of pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 57. – P. 341–347.
335. Tazarotene 0.1% gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis / M. G. Lebwohl, D. L. Breneman, B. S. Goffe [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1998. – Vol. 39. – P. 590–596.
336. Temporal stability of the human skin microbiome / J. Oh, A. L. Byrd, M. Park [et al.] // *Cell*. – 2016. – Vol. 165. – № 4. – P. 854–866.
337. The *Akkermansia muciniphila* is a gut microbiota signature in psoriasis / L. Tan, S. Zhao, W. Zhu [et al.] // *Experimental dermatology*. – 2018. – Vol. 27. – № 2. – P. 144–149.
338. The Contribution of the Skin Microbiome to Psoriasis Pathogenesis and Its Implications for Therapeutic Strategies / D. S. Radaschin, A. Tatu, A. V. Iancu [et al.] // *Medicina*. – 2024. – Oct. 3. – Vol. 60. – 1619. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39459406/> (дата обращения: 04.02.2026).
339. The effect of oral butyrate on colonic short-chain fatty acid transporters and receptors depends on microbial status / K. Vagnerová, T. Hudcovic, M. Vodička [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2024. – Mar. 26. – Vol. 15. – 1341333. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38595917/> (дата обращения: 04.02.2026).
340. The efficacy and safety of tofacitinib in Asian patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo–

controlled study / J. Zhang, T. F. Tsai, M. G. Lee [et al.] // Journal of dermatological science. – 2017. – Vol. 88. – P. 36–45.

341. The Emerging Potential of Bile Acids as a Modulator of Psoriatic Inflammation / G. Wei, Z. Shi, X. Wu [et al.] // Journal of psoriasis and psoriatic arthritis. – 2023. – Vol. 8. – № 3. – P. 118–123.

342. The Extracellular Vesicles from the Commensal *Staphylococcus Epidermidis* ATCC12228 Strain Regulate Skin Inflammation in the Imiquimod–Induced Psoriasis Murine Model / F. Gómez–Chávez, C. Cedillo–Peláez, L. A. Zapí–Colín [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2021. – Dec. 2. – Vol. 22. – № 23. – 13029. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34884834/> (дата обращения: 04.02.2026).

343. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort / A. K. Nash, T. A. Auchtung, M. C. Wong [et al.] // Microbiome. – 2017. – Nov. 25. – Vol. 5. – № 1. – 153. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29178920/> (дата обращения: 04.02.2026).

344. The human skin microbiome associates with the outcome of and is influenced by bacterial infection / J. J. van Rensburg, H. Lin, X. Gao [et al.] // mBio. – 2015. – Vol. 6. – № 5. – P. e01315–15.

345. The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis / C. Albanesi, S. Madonna, P. Gisondi [et al.] // Frontiers in immunology. – 2018. – Vol. 9. – 1549. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30034395/> (дата обращения: 04.02.2026).

346. The JAK–STAT pathway: Impact on human disease and therapeutic intervention / J. J. O'Shea, D. M. Schwartz, A. V. Villarino [et al.] // Annual review of medicine. – 2015. – Vol. 66. – P. 311–328.

347. The microbiome of the "sterile" pustules in palmoplantar pustulosis / K. Masuda–Kuroki, M. Murakami, N. Tokunaga [et al.] // Experimental dermatology. – 2018. – Vol. 27. – № 12. – P. 1372–1377.

348. The microbiome of the human skin and its variability in psoriasis and atopic dermatitis / M. Mazur, H. Tomczak, M. Lodyga [et al.] // *Postępy dermatologii i alergologii*. – 2021. – Vol. 38. – № 2. – P. 205–209.

349. The Oral Microbiome and Its Role in Systemic Autoimmune Diseases: A Systematic Review of Big Data Analysis / L. Gao, Z. Cheng, F. Zhu [et al.] // *Frontiers in big data*. – 2022. – Jun. 29. – Vol. 5. – 927520. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35844967/> (дата обращения: 04.02.2026).

350. The potential of IL-12 in predicting clinical response to etanercept treatment in patients with psoriasis / J. Lu, S. Tang, S. Xie [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2016. – Vol. 9. – P. 23519–23524.

351. The role of epidermal sphingolipids in dermatologic diseases / S. Borodzicz, L. Rudnicka, D. Mirowska-Guzel [et al.] // *Lipids in health and disease*. – 2016. – Jan. 19. – Vol. 15. – 13. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26786937/> (дата обращения: 04.02.2026).

352. The Role of the Gut Microbiome and Microbial Dysbiosis in Common Skin Diseases / I. Ryguła, W. Pikiewicz, B. O. Grabarek [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2024. – Feb. 6. – Vol. 25. – 1984. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38396663/> (дата обращения: 04.02.2026).

353. The role of the skin and gut microbiome in psoriatic disease / D. Yan, N. Issa, L. Afifi [et al.] // *Current dermatology reports*. – 2017. – Vol. 6. – № 2. – P. 94–103.

354. The skin surface pH and its different influence on the development of acne lesion according to gender and age / S. H. Youn, C. W. Choi, J. W. Choi [et al.] // *Skin research and technology*. – 2013. – Vol. 19. – № 2. – P. 131–136.

355. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota / J. L. Round, S. M. Lee, J. Li [et al.] // *Science*. – 2011. – Vol. 332. – № 6032. – P. 974–977.

356. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials / K.

A. Papp, M. A. Menter, M. Abe [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 173. – P. 949–961.

357. Tonsillar microbiota alterations contribute to immune responses in psoriasis by skewing aged neutrophils / J. Chen, X. Liu, Y. Bai [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2025. – Vol. 193. – № 2. – P. 310–321.

358. Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review / W. Wu, M. Debbaneh, H. Moslehi [et al.] // *The Journal of dermatological treatment*. – 2014. – Vol. 25. – № 6. – P. 482–486.

359. Topical Therapy in Psoriasis: Clinical Benefits, Advances in Novel Drug Delivery Strategies, and Gene Therapy Regimen / Y. Zhu, Y. Zhou, X. Ma [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2025. – Feb. 20. – Vol. 17. – № 3. – 283. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40142947/> (дата обращения: 04.02.2026).

360. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin / K. Findley, J. Oh, J. Yang [et al.] // *Nature*. – 2013. – Vol. 498. – № 7454. – P. 367–370.

361. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome / E. A. Grice, H. H. Kong, S. Conlan [et al.] // *Science*. – 2009. – Vol. 324. – № 5931. – P. 1190–1192.

362. Treat-to-target approach for the management of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: consensus recommendations / P. Gisondi, M. Talamonti, A. Chiricozzi [et al.] // *Dermatology and Therapy (Heidelberg)*. – 2021. – Vol. 11. – P. 235–252.

363. Tryptophan metabolism in psoriasis and its complications: Future opportunities / X. He, Y. Mo, P. Shi [et al.] // *Journal of advanced research*. – 2025. – Sept. 20. – S2090–1232(25)00738–6. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40983125/> (дата обращения: 04.02.2026).

364. VEGF-A promotes IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cell accumulation in mouse skin and serves as a chemotactic factor for plasmacytoid dendritic cells / T. Suzuki, S. Hirakawa, T. Shimauchi [et al.] // *Journal Dermatological science*. – 2014. – Vol. 74. – P. 116–124.

365. Virulence Factors Associated with *Enterococcus Faecalis* Infective Endocarditis: A Mini Review / K. T. Madsen, M. N. Skov, S. Gill [et al.] // The open microbiology journal. – 2017. – Vol. 11. – P. 1–11.

366. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide/"alarmin" expression in psoriasis / M. Peric, S. Koglin, Y. Dombrowski [et al.] // PLoS One. – 2009. – Jul. 22. – Vol. 4. – № 7. – e6340. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19623255/> (дата обращения: 04.02.2026).

367. VTAMA® (Tapinarof) Cream* for Plaque Psoriasis / A. K. Gupta, S. P. Ravi, K. Vincent [et al.] // Skinmed. – 2022. – Vol. 20. – P. 298–300.

368. Wang, G. A Review of Clinical Applications and Side Effects of Methotrexate in Ophthalmology / G. Wang, X. Peng // Journal of ophthalmology. – 2020. – Aug. 11. – Vol. 2020. – 1537689. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32850138/> (дата обращения: 04.02.2026).

369. Wang, Z. Y. [Gut microbiota and immune-related diseases] / Z. Y. Wang, J. F. Gong // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. – 2022. – Sep. 25. – Vol. 25. – № 9. – P. 777–783.

370. Weinstein, G. D. Tazarotene gel: Efficacy and safety in plaque psoriasis / G. D. Weinstein // Journal of the American Academy of Dermatology. – 1997. – Vol. 37. – P. S33–S38.

371. Whole-Genome Sequencing Reveals a Prolonged and Persistent Intrahospital Transmission of *Corynebacterium striatum*, an Emerging Multidrug-Resistant Pathogen / X. Wang, H. Zhou, D. Chen [et al.] // Journal of clinical microbiology. – 2019. – Vol. 57. – № 9. – P. e00683–e00719.

372. Yang, K. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review / K. Yang, A. S. W. Oak, B. E. Elewski // American journal of clinical dermatology. – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. 173–192.

373. Yang, W. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases / W. Yang, Y. Cong // Cellular and molecular immunology. – 2021. – Vol. 18. – № 4. – P. 866–877.

374. ZFP36 family members regulate the proinflammatory features of psoriatic dermal fibroblasts / C. Angiolilli, E. F. A. Leijten, C. P. J. Bekker [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2022. – Vol. 142. – P. 402–413.

375. Zhou, S. Roles of Infection in Psoriasis / S. Zhou, Z. Yao // International journal of molecular sciences. – 2022. – Jun. 23. – Vol. 23. – № 13. – 6955. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35805960/> (дата обращения: 04.02.2026).

376. Ziolkowska–Banasik, D. Blood Monocyte Count Can Predict Early Response to Secukinumab Therapy in Patients with Psoriasis / D. Ziolkowska–Banasik, E. Hadas, M. Pastuszczyk // Journal of drugs in dermatology : JDD. – 2024. – Vol. 23. – № 2. – P. 74–77.

377. ZORYVE(TM) (Roflumilast) Cream: A Topical Phosphodiesterase–4 Inhibitor for the Treatment of Psoriasis / A. K. Gupta, S. P. Ravi, K. Vincent [et al.] // Skinmed. – 2023. – Vol. 21. – P. 357–359.