

ГОУ «ИНСТИТУТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН»

УДК: 616.517-08-092

ЭМОМАЛИЕВ
Джурабек Гадоевич

**Клинико-анамнестические и патогенетические особенности
псориаза в Таджикистане, оптимизация лечения**

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор **Касымов О.И.**

Душанбе – 2021

Оглавление

Перечень сокращений и условных обозначений.....	3
Введение.....	4
Общая характеристика работы.....	8
Глава 1. Обзор литературы	
1.1. Псориаз – системное заболевание.....	14
1.2. Типы псориаза.....	18
1.3. Иммунологические аспекты патогенеза псориаза	21
1.4. Современные методы лечения псориаза.....	30
Глава 2. Материал и методы исследования	
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	42
2.2. Методы лабораторных исследований.....	46
2.3. Методы лечения больных псориазом.....	47
Глава 3. Клинико-anamнестические особенности разных типов псориаза	
3.1. Анамнестические особенности двух типов псориаза.....	49
3.2. Клиника псориаза.....	61
Глава 4. Результаты лабораторных исследований	
4.1. Результаты иммунологических исследований.....	67
4.2. Результаты биохимических исследований.....	76
Глава 5. Лечение больных псориазом	
5.1. Результаты лечения больных псориазом традиционными средствами.....	82
5.2. Результаты иммуностимулирующей терапии больных псориазом.....	90
Заключение.....	100
Список литературы.....	102

Список сокращений и условных обозначений

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЦКВБ – городской центр кожных и венерических болезней

ИПОСЗ РТ – институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

ИЛ – интерлейкин

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды особо низкой плотности

ОХ – общий холестерин

нм – нанометр (10^{-9} м)

ПУВА – сочетанное применение фотосенсибилизаторов группы псораленов с длинноволновым ультрафиолетовым излучением (УФА)

ТГМУ – Таджикский государственный медицинский университет

УФО – ультрафиолетовое облучение

ФАЛ – фагоцитарная активность лейкоцитов

ФНО- α (TNF) – фактор некроза опухоли

ФЧ – фагоцитарное число

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

CD – маркеры мембранных антигенов клеток костномозгового происхождения

HLA-DR – молекула главного комплекса гистосовместимости II класс

IgA – иммуноглобулины класса A

IgG – иммуноглобулины класса G

IgM – иммуноглобулины класса M

INF- γ – интерферон-гамма

Th-1 клетки – субпопуляция лимфоцитов (хелперов 1 типа) – стимулируют клеточный иммунитет, продуцируют провоспалительные цитокины (ИНФ- α , INF- γ , ИЛ-2, ИЛ-1, ФНО- α)

Th-2 клетки – субпопуляция лимфоцитов (хелперов 2 типа) – стимулируют гуморальный иммунитет, продуцируют противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10)

Введение

Актуальность и необходимость проведенных исследований по теме диссертации.

Проблема псориаза обусловлена его широкой распространенностью во всех широтах земного шара, среди населения разных национальностей и рас, увеличением тяжелых, нередко инвалидизирующих форм, неясностью этиологии и многих сторон патогенеза, чем, в известной мере, объясняется трудность его терапии [Скрипкин Ю.К. и соавт., 2017; Duarte GV, 2015]. Популяционная частота псориаза в разных климатогеографических зонах мира сильно различается, составляя 2-3% в Европейских странах и США и только 0,2-0,5% - в странах Азии; удельный вес псориаза в общей структуре дерматозов составляет 5-12%, среди пациентов, госпитализированных в дерматологические отделения - 5-22%, при этом частота среднетяжелых и тяжелых его форм составляет 25-30% [Кубанова А.А. и соавт., 2017; Parisi R. et al., 2013; Lee J.Y. et al., 2017; Han J.H. et al., 2018].

В настоящее время псориаз рассматривается как аутоиммунное заболевание, в его патогенезе важнейшую роль играют Т-клетки, выраженная инфильтрация которых в эпидермисе сопровождается их повышенной функциональной активностью. [Болевич С.Б., Уразалина А.А., 2013; Kollipara R. et al., 2015]. Важное значение в патогенезе заболевания имеют различные цитокины, в первую очередь, ИЛ-12 и ИЛ-23, продуцируемые дендритными клетками (клетки Лангерганса). Они приводят к активации Th1 и Th17 субпопуляции CD₄-лимфоцитов, играющих ключевую роль в производстве различных цитокинов, включая ИНФ- γ , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, фактор некроза опухоли (ФНО- α), которые стимулируют активное деление кератиноцитов, что способствует их гиперпролиферации, неоангиогенезу и образованию смешанного инфильтрата из воспалительных и иммунокомпетентных клеток в эпидермисе и сосочковом слое дермы [Соколовский Е.В. и соавт., 2015; Di Meglio P. et al., 2014; Gisondi P. et al., 2017; Gooderham M.J. et al., 2018].

В последние годы показано, что на разные этапы иммунологических нарушений оказывают влияние изменения липидного обмена, которые приводят к нарушению целостности биологических мембран, в том числе и клеток иммунной системы [Адилгожина С.М., 2009; Mallbris L., et al., 2006; Rendon A. et al. 2019].

Многие исследователи, опираясь на семейный анамнез и дебют (начало) дерматоза, различают два варианта псориаза. I вариант определяется как наследственно-обусловленный (у более чем 60% больных псориазом страдают родственники 1-ой степени), характеризующийся ранним началом дерматоза (в возрасте 10-25 лет). II (несемейный) тип псориаза дебютирует у большинства больных после 40-летнего возраста и носит, преимущественно, непрогнозируемый, т.е. спорадический характер [Бердникова Э.Р., 2005; Allen M. et al., 2005; James W.D. et al., 2015]. Следует отметить, что многие случаи псориаза не укладываются в эту классификацию [Голдсмит Л.А. и соавт., 2015; Vide J. et al., 2017].

В настоящее время установлено, что генетический компонент в развитии псориаза составляет 60-70%, средовые – 30-40% [Голдсмит Л.А. и соавт., 2015; Egeberg A. et al., 2019].

Глубоких исследований по изучению клиники, течения и патогенеза двух типов псориаза в Таджикистане не проводилось.

Лечение больных псориатической болезнью до настоящего времени представляет трудную задачу. В терапии тяжелых и среднетяжелых форм дерматоза наибольшую эффективность демонстрируют иммуносупрессанты (метотрексат, циклоспорин, ПУВА – терапия) [Потекаев Н.Н. и соавт., 2012; Gisondi P. et al., 2017; Okasha et al., 2018; Wollina U. et al., 2019], иммунобиологические препараты – анти-ФНО- α антитела (инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, этанерцепт) [Голдсмит Л.А. и соавт., 2015; Кочергин Н.Г. и соавт., 2012; Georgesen C. et al., 2017; Jingjing L., 2018], однако не утратили своего значения и другие иммуностропные средства, в том числе цитомедины тимуса (тактивин, тималин, тимоген и др.) [Родионов

А.Н. и соавт., 2014; Menter A. et al, 2009]. К последним относится отечественный иммуностимулятор последнего поколения из препаратов тимического происхождения тимогар, который разработан учеными фармакологами Республики Таджикистан. Проведенные исследования показали клиническую и патогенетическую эффективность тимогара в комплексном лечении больных очаговой алопецией [Зоирова Н.П. и соавт., 2011; 2012], одонтогенными гнилостно-некротическими флегмонами челюстно-лицевой области [Мирзоев М.Ш. и соавт., 2016]. В единичных сообщениях по использованию тимогара в терапии больных псориазом (Бобиев Г.М. с соавт., 1999; Зоиров П.Т. и соавт., 2016) определена его эффективность, однако исследования проведены на малом количестве больных, без изучения основных показателей патогенеза и отдаленных результатов лечения. В литературе нет работ по использованию тимогара при лечении и его влиянии на различные звенья иммунологической реактивности у больных разными типами псориаза. Вышеизложенное предопределило актуальность настоящего исследования и послужило основанием для его проведения.

Степень изученности научной проблемы.

Проблеме псориаза, который является одним из частых заболеваний кожи, посвящено огромное количество исследований. Имеющиеся в литературе работы по различным аспектам двух типов вульгарного псориаза касаются больных, проживающих, в основном, в умеренных климатических условиях. Качественные исследования по изучению псориаза с использованием современных технологий проводятся в Республике Таджикистан, однако работ по определению распространенности, клиники и лечения I и II типов заболевания не проводилось.

Теоретические и методологические основы исследования.

Теоретической основой исследования явилось изучение частоты разных типов вульгарного псориаза, особенностей их клинического течения в условиях жаркого климата Таджикистана среди больных, обратившихся в

ГЦКВБ г. Душанбе в 2016-2020 годы, определение, с использованием современных иммунологических методов исследования, степени нарушения основных показателей клеточного и гуморального иммунитета, в том числе различных цитокинов, неспецифических факторов защиты и, с оценкой полученных данных, оптимизация комплексного метода лечения больных распространенными формами дерматоза с применением отечественного иммуномодулирующего препарата тимогар.

Методологическую основу исследования составили правильный подбор больных в исследуемых группах, использование современных информативных методов: системный, аналитический, сравнительная оценка, статистический.

Общая характеристика работы

Цель работы:

Изучение особенностей клинического течения, некоторых вопросов патогенеза и оптимизация лечения больных I и II типами псориаза.

Объект исследования.

Объектом исследования служили пациенты, страдающие псориазом, которые обследовались в Городском центре кожных и венерических болезней в 2017 – 2020 годы.

Предмет исследования.

Предметом исследования было изучение состояние основных показателей иммунной системы, в том числе некоторых цитокинов, а также показателей липидного обмена у больных псориазом и, с учетом выявленных нарушений, разработать комплексную их терапию.

Задачи исследования:

1. Определить особенности анамнеза и клинического течения псориаза у больных I и II типами заболевания.
2. Изучить состояние основных показателей клеточного и гуморального иммунитета, некоторых цитокинов у больных разными типами псориаза.
3. Исследовать содержание показателей липидов сыворотки крови больных псориазом
4. Оценить эффективность комплексного лечения больных псориазом с использованием иммуностимулятора тимогара.

Методы исследования.

В работе применялись клиничко-лабораторные (подсчет индекса PASI для определения тяжести псориаза, общие анализы, иммунологические и биохимические) и генеалогические исследования.

Область исследования.

Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.10 – Кожные и

венерические болезни, подпункт 3.1. «Различные аспекты патогенеза кожных болезней (клинические, патоморфологические, генетические, иммунологические, биохимические, функциональные, серологические исследования в динамике болезни)»; подпункт 3.3. – «Современные клинические проявления кожных и венерических болезней, их роль в комплексной диагностике. Выявление связи поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Совершенствование диагностики дерматозов с использованием клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования»; подпункт 4 – «Совершенствование лечения кожных на основе последних исследований по их этиологии и патогенезу. Новые методы и схемы лечения дерматозов современными медикаментозными средствами, физиотерапевтическими процедурами, диетой»; подпункт 5 – «Диспансерные методы работы с кожными больными».

Этапы исследования.

Написание диссертации проводилось поэтапно. Первым этапом была изучена литература по данной проблематике. Затем сформирована тема и цель исследования. В дальнейшем по мере сбора материала выявлены клиничко-иммунологические особенности псориаза у больных, позволившие разработать комплексный метод их лечения, написаны статьи и тезисы, а также главы диссертации.

Основная информационная и исследовательская база

В работе была изучена информация (диссертации, защищенные в Республике Таджикистан и Российской Федерации, научные статьи журналов, конференций, симпозиумов) о патогенезе, клинике и лечении псориаза. Исследования проводились на базе кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистана» и Городском центре кожных и венерических болезней г. Душанбе.

Достоверность результатов диссертации

Достоверность результатов диссертации подтверждается статистической значимостью данных, достаточным объёмом материалов исследования, статистической обработки результатов исследования и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов лечения больных псориазом.

Научная новизна. Впервые комплексными исследованиями изучены частота, клинико-патогенетические особенности I и II типов псориаза среди взрослого населения г. Душанбе, разработан и внедрен новый эффективный метод лечения больных дерматозом.

Установлено, что в структуре больных псориазом I тип заболевания (генетически-обусловленный) составляет 45,8%, II тип (спорадический) – 54,2%; начало (дебют) I типа псориаза происходит, в основном, в возрасте от 5 до 20 лет, спорадического – старше 40 лет; клиническое течение генетически-отягощенного псориаза более тяжелое, чем спорадического, степень иммунологических нарушений у больных I типом псориаза выражена больше.

Выявлены высокая активность провоспалительных (ФНО- α и ИЛ-6) и низкая – противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), угнетение клеточного звена иммунитета (снижено содержание всех трех его основных показателей - CD₃, CD₄ и CD₈ лимфоцитов), повышенный уровень содержания общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности в крови больных псориазом. Иммунологические и биохимические нарушения зависят от тяжести, стадии и продолжительности псориазической болезни.

Определено, что у больных наследственно-обусловленным псориазом по сравнению со спорадическим отмечаются более выраженные иммунологические и липидные нарушения: достоверно меньшее содержание CD₄-лимфоцитов, ИЛ-10, ОХ, ЛПНП, достоверно большее – IgG, ЦИК, ФНО- α и ИЛ-6.

Доказана эффективность впервые примененного в комплексном лечении больных псориазом иммуностимулятора тимогара, который повысил эффективность как непосредственных, так и отдаленных результатов терапии пациентов обоими типами заболевания.

Теоретическая ценность исследования

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что основные положения диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистана», кафедры дерматовенерологии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

Практическая ценность исследования. Предложена иммуностимулирующая терапия больных псориазом с использованием тимогара, эффективность которой в 1,6 раза выше традиционных средств, она сократила сроки лечения больных, нормализовала содержание большинства измененных до лечения иммунологических и липидных показателей. Выделение двух типов псориаза указывает на целесообразность дальнейшего совершенствования лечебно-профилактических мероприятий (диспансеризации) по предупреждению рецидивов болезни, в первую очередь среди больных, страдающих тяжелыми и средней степени тяжести клиническими формами вульгарного псориаза.

Положения, выносимые на защиту:

1. Удельный вес I типа (генетически-обусловленного) вульгарного псориаза в Таджикистане составляет 45,8%, его дебют происходит, в основном, в раннем возрасте (5-20 лет), спорадического (II тип) – старше 40 лет. Клиническое течение наследственно-отягощенного псориаза более тяжелое, чем спорадического.
2. Иммунологические нарушения, которые больше выражены у пациентов наследственно-обусловленным псориазом, характеризуются подавлением

активности клеточного звена иммунитета при одновременном повышении – гуморального, дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, больше выражены у больных прогрессирующей стадией, папулезно-бляшечной формой и продолжительностью болезни.

3. Метаболические нарушения у больных псориазом проявляются повышением в сыворотке крови количества общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и больше выражены у больных II типом заболевания.

4. Иммуномодулирующее лечение больных псориазом с использованием тимогара повышает эффективность терапии, сокращает сроки лечения, нормализует содержание измененных до лечения иммунологических и липидных показателей, дает благоприятные отдаленные клинические результаты

Личный вклад диссертанта.

Автором лично выполнен весь объем клинических исследований, проведено лечение обследованных пациентов, организованы лабораторные исследования, проведено формирование базы данных и ее статистический анализ. Исследование основных показателей иммунной системы и некоторых показателей липидного обмена выполнены соискателем совместно с сотрудниками лабораторий иммунологии и биохимии Республиканского диагностического центра

Апробация диссертации и информации об использовании результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXIII-ей, XXIV-ой, XXV-ой и XXVI-ой научно-практических конференциях Института последипломного образования в сфере здравоохранения РТ (Душанбе, 2017, 2018, 2019 и 2020 гг.), 67-ой и 68-ой ежегодных научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибн Сино (Душанбе, 2019, 2020 гг.), 5-ой Российской научно-практической конференции дерматовенерологов с международным участием «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 2020),

на заседании межкафедрального экспертного совета по терапевтическим и общественным наукам Института последипломного образования в сфере здравоохранения РТ в 2020 году.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Республиканского, Согдийского областного, Душанбинского городского центров кожных и венерических болезней Министерства здравоохранения социальной защиты населения Республики Таджикистан, в учебный процесс на кафедре дерматовенерологии с курсом косметологии Института последипломного образования в сфере здравоохранения РТ.

Опубликованные результатов диссертации.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК РТ.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах компьютерного текста и включает: введение, общую характеристику работы, обзор литературы, главу с материалом и методами исследований, 3 главы результатов собственных исследований, заключение и список литературы из 267 источников на русском (69) и иностранном (198) языках. Работа иллюстрирована 12 диаграммами и 29 таблицами.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Псориаз – системное заболевание

Псориаз – распространенный хронический неизлечимый дерматоз со спонтанными ремиссиями и у большинства больных ежегодными рецидивами. Популяционная частота псориаза по данным Международной федерации ассоциаций псориаза (International Federation of Psoriasis Associations) в разных климатических зонах Земного шара колеблется от 0,91% до 8,5%, составляя в среднем 3%, а заболеваемость – от 79 до 230 на 100000 населения [123, 142, 196, 212]. Частота заболевания в России в разных территориях составляет 0,72-11,8% [41]. Удельный вес псориаза в структуре заболеваний кожи составляет более 5%, среди больных кожно-венерологических стационаров - 6,5-22,0% [14, 41, 42, 170, 198].

По мнению многих исследователей псориаз относится к заболеваниям мультифакториального происхождения [18, 60, 89], обусловленное как генетической предрасположенностью, так и воздействием провоцирующих факторов. Среди факторов, вызывающих первые манифестные проявления, ухудшение или рецидив, наибольшую роль играют психические факторы, инфекции, различные фармакологические средства, механическое раздражение, экологические факторы [45, 60, 86, 118, 156].

Из факторов риска развития псориаза большинство исследователей ведущим считают многочисленные психологические и психосоциальные факторы, которые рассматриваются в качестве пусковых и поддерживающих триггеров заболевания. [226, 247, 260]. Особенно сильным психосоциальным фактором считается стресс [59, 87, 91]. К обременяющим факторам (факторам нагрузки) относятся непосредственные изменения на коже, зуд, усталость, ощущение стигматизации, а также чувство беспомощности и безысходности. Больные псориазом подвержены депрессивным и суицидальным состояниям [8, 87, 110, 168]. На нервно-психические

переживания как причину возникновения псориаза и его рецидивов указывают свыше 60% больных [18, 69, 85].

Не утратила своего значения инфекционная теория происхождения псориаза. На течение псориаза оказывают влияние различные патогенные возбудители (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Malassezia furfur*, *Candida albicans*, β -гемолитические стрептококки группы А и др.). На коже и в преддверии носа более чем у 60% больных псориазом выявлен рост *Staphylococcus aureus* (у здоровых людей – только у 5-30%). В многих исследованиях показана связь стрептококковой инфекции глотки с дебютом или обострением каплевидного псориаза, особенно у детей. Кроме того, она ухудшает течение бляшечного псориаза [18, 21, 62, 91, 120].

В возникновении и рецидивах псориазической болезни немаловажную роль играют различные лекарственные средства. Выраженную ассоциацию с обострениями заболевания демонстрируют антималярийные препараты, литий, блокаторы β -адреналиновых рецепторов, α - и β -интерфероны, нестероидные противовоспалительные средства, имиквимод [18, 69, 113, 152].

В последние годы многие исследователи в своих работах показывают, что псориазическое воспаление носит системный характер [8, 69, 225, 227]. На это, в первую очередь, указывают многочисленные клинические исследования, в которых показана более высокая частота метаболического синдрома у больных псориазом в отличие от здоровых лиц, в который входят абдоминальное ожирение с гиперлипидемией, сахарный диабет, артериальная гипертензия [130, 153, 226, 254]. Об этом было сообщено еще в 1995 году Hensler и Christopher, которые при ретроспективном изучении историй болезни в группе из 3000 стационарно лечившихся больных псориазом, обнаружили увеличение частоты указанных заболеваний [148]. В исследовании, проведенном в Германии с участием 1,3 миллиона пациентов, метаболический синдром больных псориазом отмечался в 2,9 раза чаще, чем в контрольной группе, при этом артериальная гипертензия

диагностировалась в 1,7 раза чаще, гиперлипидемия – в 1,75 раза [178]. Известно, что метаболический синдром является одной из частых причин, способствующих развитию ишемической болезни сердца, вследствие стимуляции атеросклероза, который ускоряется при системном воспалении [232]. Наличие метаболического синдрома у многих больных псориазом, преимущественно среди пациентов старше 30 лет, указывается в работах многих исследователей [194, 236, 244, 254]. У пациентов псориазом установлено увеличение смертности в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями, что наблюдается чаще среди больных с тяжелым и продолжительным течением дерматоза [27, 86, 156, 180]. Показано, что псориаз является самостоятельной причиной возникновения ишемии сердца [18, 130, 153]. Инфаркт миокарда возникает относительно часто среди молодых больных, имеющих тяжелое течение псориатической болезни [90, 153, 219]. «Одно из проявлений полиморфного симптомокомплекса» считаются изменения в сердечно-сосудистой системе у больных псориазом [59]. О системности псориатического воспаления говорят и многие другие параметры, включая нарушения активности различных цитокинов, в том числе ФНО-а, ИНФ- γ , увеличенное содержание С-реактивного белка и тромбоциты, активирующие воспаление и иммунный ответ [29, 130, 160, 217]. Активированные тромбоциты участвуют в развитии воспаления и инфильтрата в атеросклеротической бляшке, что не только указывает на системный характер псориатического воспаления, но и демонстрирует механизм, с помощью которого псориаз напрямую ведет к атеросклерозу [178, 232]. На системность псориатического процесса оказывает влияние и избыточный вес, поскольку адипоциты, как и воспалительные клетки, секретируют провоспалительные цитокины (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) [86, 250, 256].

В пользу системности псориатического воспаления указывают многочисленные работы, накопившиеся в литературе, начиная с середины прошедшего столетия и до последних лет, в которых показано, что у

большинства больных псориазом наблюдаются функциональные нарушения со стороны многих органов и систем: гепатобилиарной системы, органов желудочно-кишечного тракта, эндокринной и мочевыделительной систем, коры головного мозга [43, 87, 91, 242, 247].

В литературе имеется немало исследований по изучению влияния разных соматических заболеваний, в том числе псориаза, на качество жизни больных. Хроническое, трудно поддающееся лечению течение псориаза, вызывая ограничивающее воздействие на физические способности пациента, воздействуют отрицательно на нервно-психическую деятельность и качество жизни больных [30, 77, 149]. По степени физического и психо-эмоционального воздействия на организм больного псориазом сравним с сахарным диабетом и хроническими заболеваниями легких [30, 156, 164]. Кроме этого, у больных псориазом, преимущественно при тяжелых его формах, сравнительно высок риск заболевания лимфомой [212, 243].

В патогенезе псориаза важное значение придается нарушениям гомеостаза, микроциркуляции, изменениям со стороны липидного, углеводного обмена, что отмечено в работах многих исследователей [3, 182, 226]. Установлено, что гиперлипидемия в виде гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и повышения липопротеидов низкой плотности у больных дерматозом наблюдается намного чаще, чем в среднем в популяции [130, 212].

Более чем у 10 % больных псориазом воспалительное поражение отрицательно отражалось на органе зрения. Наиболее часто у больных псориазом роговицы глаз имеют меньший радиус кривизны и большую преломляющую силу, обнаружены блефарит, конъюнктивит, поверхностный кератит, увеит и трихиаз [19, 31, 97].

Однако, несмотря на приведенные данные литературы, ученые и практические врачи до сих пор рассматривают псориаз как болезнь не как системное воспаление, а как заболевание, характеризующееся поражением кожи. Признавая мультифакториальность патогенеза псориаза, для

решения проблемы необходимо объединении усилий между специалистами смежных дисциплин.

1.2. Типы псориаза

Псориаз может начаться в любом возрасте, однако у детей он возникает в большинстве случаев в возрасте старше 10 лет. Обнаружение HLA (Human leukocyte antigen) антигенов класса I, в первую очередь HLA-Cw6, связывается с более ранним возникновением дерматоза, а также позитивным наследственным анамнезом. На основании этих данных Т. Hensler и Е. Christophers [1985] выдвинули предположение о наличии двух различных типов псориаза: тип I, ассоциированный с HLA антигеном и характеризующийся ранним дебютом дерматоза и тип II, не связанный с HLA и возникающий в возрасте старше 40 лет. [147] Первый тип псориаза определяется как наследственно- или генетически-обусловленный (наследственная передача происходит аутосомно-доминантным путем, пенетрантность - частота проявления гена, составляет 60%), он дебютирует чаще в школьно-подростковом или молодом возрасте (10-25 лет), у свыше 60% больных есть родственники по 1-ой линии, страдающие псориазом. У лиц мужского пола дебют псориаза начинается в возрасте около 22 лет, женского – около 16, патологический процесс в дальнейшем проявляет тенденцию к распространению и рецидивированию, с постепенным увеличением тяжести псориазического воспаления в следующих поколениях [9, 11, 83, 91, 123, 238].

Впервые G. Lomholt (1963) при изучении заболеваемости псориазом населения Фарерских островов сообщил о возможном генетическом его происхождении [176]. В настоящее установлено, что ключевым генетическим фактором развития псориаза I типа является HLA система антигенов лейкоцитов человека (класса I), в частности, HLA-Cw6, который считается основным для CD8⁺ Т-лимфоцитов антигенпредставляющим фактором [18, 103, 138]. Удельный вес I типа псориаза, по данным разных исследователей, в

различных климатических зонах мира колеблется от 26 - 30% до 60 – 67% [11, 77, 136, 190, 238].

Некоторые исследователи полагают, что степень наследственной отягощенности псориаза не отражается на возрасте начала (дебюта) появления первых признаков болезни [4, 113, 239], однако для каждой отдельной популяции дебют заболевания, возможно, происходит в определенные возрастные периоды. Для выяснения этого вопроса необходимо проведение дальнейших исследований [38, 141].

II тип (несемейный) псориаза манифестирует появлением первых признаков заболевания в возрасте старше 40 лет, течение дерматоза носит, в основном, необъяснимый, спонтанный характер, в связи с чем его определяют как спорадический тип заболевания. Клиническое течение заболевания по сравнению с I типом относительно более легкое, тяжелые формы отмечаются реже [9, 71, 93, 135, 208].

Одни авторы в своих исследованиях отметили значимые различия между генетически-отягощенным и спорадическим типами псориаза в семейном, возрастном и клинических аспектах заболевания [223]. В то же время, P. Stuart, R.P. Malick [2002], обследовав 537 больных с I и II типами псориаза, в клинических их проявлениях не обнаружили различия [238].

Следует отметить, что многие случаи псориаза не укладываются в эту классификацию [18, 141].

В настоящее время псориаз рассматривается как мультифакториальное заболевание, генетической предрасположенности в котором составляет до 60-65%, внешние факторы – 35-40% [61, 96, 222].

Установлено, что врожденная предрасположенность к псориазу полигенна. К настоящему времени описано около 20 различных генных локализаций в молекуле главного комплекса гистосовместимости (МНС), влияющих на риск наследования псориаза. Методом хромосомной гибридизации определено, что HLA антиген находится на коротком плече 6 аутомсомной хромосомы, занимая 1,6 сантиМорган [91]. Локусы и антигены

HLA комплекса делятся по классам. Локусы A, B и C составляют I класс. Во всех клетках эпидермиса, содержащих ядро, обнаруживаются антигены I класса [4, 248]. Локусы DR, DP и DQ относятся к антигенам II класса [141, 218]. К III классу, которые контролируют синтез отдельных компонентов комплементов (Bf, C2, C4a и другие) относят полиморфные гены [4, 96].

Исследователями при сканировании всего генома удалось выделить 6 разных локусов, которых обозначили как PSORS 1 - PSORS 6. Основной ген детерминант псориаза располагается в PSORS 1 на хромосоме 6p21.3. Он, по данным некоторых независимых работ, несет 30-50% генетической предрасположенности, однако конкретный ген псориаза до настоящего времени не обнаружен [4, 73]. Показано, что локус PSORS 1 у больных с поздним дебютом псориаза не определяется [71, 141].

В последние годы в работах ряда исследователей показано, что HLA комплекс в генотипе определяется не у всех больных псориазом, в то же время дерматозом заболевают не все носители HLA-комплексов [4, 77, 210, 226]. Выявлено, что гены HLA комплекса класса I обладают полиморфизмом, различным как при кожных проявлениях заболевания и артропатическом псориазе, так и у больных с ранним и поздним дебютом дерматоза [71, 141, 226].

Следует отметить, что до сих пор не выделены конкретный ген или комплекс генов, характерных для псориаза. Установление генетического происхождения заболевания даст возможность выделить конкретную биологическую цепь развития псориаза, что, в свою очередь, позволит разработать новые терапевтические пути решения проблемы.

Исследования по генетике заболевания в различных лабораториях мира и на Международном Консорциуме генетики псориаза продолжаются [141, 226].

В то же время, остается до конца не установленным, как и какие экзогенные средовые факторы воздействуют на патогенез псориазической болезни.

Таким образом, наличие, с учетом семейного анамнеза и возраста начала проявления заболевания, двух типов псориаза, несмотря на одинаковую клиническую картину, предполагает некоторые особенности их патогенеза, в первую очередь, в иммунологическом его аспекте и, возможно, дифференцированного подхода к лечению.

1.3. Иммунологические аспекты патогенеза псориаза

Основная причина псориаза остается неизвестной. До начала 80-ых годов прошлого столетия широко распространенным была позиция первичного нарушения функции кератиноцитов [79, 202]. В последние годы псориаз рассматривается как распространенное хроническое Т-клеточно опосредованное аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов, а также инфильтрацией клетками иммунной системы очагов поражения на коже [40, 44, 78, 224]. Первые сообщения об иммунологических изменениях при псориазе относятся к середине 70-х годов, когда Р. G. Goodwin [1973] обнаружил инфильтрат из активированных Т- лимфоцитов у больных в дерме очагов поражения и неизменной кожи [11]. Однако только после того, как Т-клеточный иммуносупрессант циклоспорин А (ЦсА) показал высокую эффективность против псориаза, большинство исследователей направили свои усилия на изучение иммунной системы у больных. Следует отметить, что многочисленные работы не дали четкого ответа о главенствующей роли какой-либо популяции лимфоцитов в патогенезе псориаза [68, 264]. Большинство исследователей считают, что в регуляции и поддержании иммунного ответа организма основную роль играют CD4⁺ Т-(хелперные) клетки (Th). До недавнего времени превалировало мнение, что иммунологические нарушения при различных заболеваниях обусловлены преимущественной активацией Th1 или Th2 субпопуляций Т-хелперов (CD4⁺хелперов 1 или 2 типов) [58, 79, 240]. Th1 клетки при хронических воспалительных процессах стимулируют клеточный иммунитет и

продуцируют множество цитокинов (ИНФ- γ , ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО, ИЛ-17, ИЛ-22 и др.). Th2 клетки стимулируют гуморальный иммунитет, синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-15 [51, 140, 264, 267]. В 2005 году была открыта еще одна субпопуляция Th-клеток - Th17-лимфоциты. Определено, что они продуцируют разные провоспалительные цитокины: ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-6, ИЛ-21 и ИЛ-22, ФНО- α [183, 220]. Th17-клетки играют важную роль в противомикробной защите, в том числе от внеклеточных инфекций, на которые слабо действуют Th1 и Th2 клетки. Также Th17-лимфоциты имеют большое значение в регуляции противоопухолевого иммунитета и в патогенезе аутоиммунных заболеваний [154, 255]. Различные факторы, в первую очередь ИЛ-12, ИЛ-4 и ИЛ-23, оказывают влияние на переход Th-клетки из незрелой формы в зрелые Th1, Th2 и Th17 [18, 240].

В большинстве работ показано, что в иммунологических нарушениях при псориазе важнейшее значение имеют CD4⁺ лимфоциты субпопуляций 1 и 17 типов (Th1 и Th17) и CD8⁺ лимфоциты (Tc1 клетки) [163, 201, 240].

Различают две клинической формы вульгарного псориаза, для каждой из которых характерны определенные варианты Т-клеточной активации [203, 263].

I вариант – каплевидный, чаще наследственно-обусловленный, активация Т-лимфоцитов происходит под воздействием бактериальных факторов;

II тип – бляшечный хронический – с селективным и клональным типами активации клеток (эндогенные и экзогенные триггеры).

Риск развития каплевидного псориаза проявляет высокую степень ассоциации как со стрептококковой инфекцией (у более 2/3 пациентов), так и с основной аллелью HLA-Cw6 [18, 181]. Это определяют особую способность HLA-Cw6 быть основным антигенпредставляющим фактором для CD8⁺ Т-лимфоцитов [18, 103]. Cw6-позитивные пациенты заболевают в более раннем возрасте (I тип псориаза), чем Cw6-негативные, у них чаще развивается

каплевидный псориаз, клинические проявления обширны, ухудшение часто связано с инфекциями глотки (в основном стрептококковый фарингит) [91, 248]. Т-лимфоциты гланд (миндалин) содержат кожный лимфоцитарный антиген (Cutaneous lymphocyte antigen), поэтому считаются CLA-позитивными (CLA+). CLA+Т-лимфоциты, обладая тропностью к коже, выявляют активированные клетки эндотелия кожи и мигрируют в нее. В связи с этим CLA+Т-лимфоциты обнаруживаются в большом количестве в псориазных высыпаниях на коже и в миндалинах. В эпидермисе, в очагах псориаза от 80 до 90% от общего числа Т-клеток приходится на CD8+ субпопуляцию Т-лимфоцитов, в то время как в крови среди циркулирующих Т-клеток – только 10-15% приходится на CLA+Т-клетки [126, 199, 202, 248]. В прогрессирующей стадии дерматоза по мере активации псориазного процесса количество CD8+лимфоцитов в очагах соответственно увеличивается [100, 140, 141, 264].

В последние годы сторонники мультифакториального патогенеза псориаза рассматривают развитие бляшечного псориаза, наиболее распространенной формы дерматоза, в связи с постоянной активацией кератиноцитов под влиянием экзогенных факторов, которая ведет к нарушению их пролиферации и дифференцировки, гиперпродукции ими биологически активных веществ [44, 66, 224]. Кератиноциты (или эпидермоциты) – основные клетки эпидермиса, они составляют 90% её клеток. У здорового человека они постоянно обновляются путем митотического деления в базальном слое эпидермиса и постепенно, в течение около 4-х недель, замещают верхние слои, заканчивая свое существование периферическим шелушением [202, 236]. В здоровой коже кератиноциты находятся в состоянии постоянной пролиферации, выполняют защитную (барьерную) роль и не относятся к иммунной системе. При повреждении кожи (под действием физических, химических, ультрафиолетовых и микробных факторов) происходит активизация кератиноцитов, что приводит к синтезу ими разных цитокинов (ИЛ-1,-3,-6, ФНО, хемокины,

противоинфекционные факторы, и др.). Таким образом, кератиноциты становятся иммунокомпетентными клетками и начинают участвовать в реализации местного иммунного ответа путем взаимодействия с клетками и молекулами врожденной иммунной системы: дендритные клетки (клетки Лангерганса, дендритные клетки дермы, воспалительные дендритные эпидермальные клетки, плазмоцитоидные дендритные клетки), тучные клетки, макрофаги, фибробласты и сигнальные молекулы (цитокины, хемокины, медиаторы врожденного иммунитета, эйкозаноиды, факторы роста) [18, 202, 240]. Некоторые авторы гиперпролиферацию кератиноцитов при псориазе связывают не только с внешними аномальными сигналами, но и внутрикератиноцитарными факторами, воздействующими на них (цитокины, гормоны, другие медиаторы) [44, 102].

Первоначальный воспалительный сигнал вызывает рост активности Т-лимфоцитов. Значение Т-клеток в механизмах развития псориаза было открыто экспериментальным путем в 1996 году. Мышам, у которых вызвали тяжелое иммунодефицитное состояние, в кожу, свободную от высыпаний, была введена взвесь активированных аутологичных Т-лимфоцитов. Через несколько дней на месте введения взвеси образовались клинически и морфологически схожие с псориатическими бляшками высыпания [99, 139, 202]. Установлено, что в области папул и бляшек псориаза постоянно определяются клоны CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, которые на сегодняшний день изучены хорошо [43, 73, 79].

В псориатических высыпаниях определяется высокий уровень ИНФ- γ , поэтому он называется иммунным интерфероном. Он вырабатывается, в основном, Th1 лимфоцитами, что указывает на Т-хелперную (по типу Th1) направленность CD4⁺ клеток. ИНФ- γ , а также ФНО- α вырабатывается также Тс1 (Т-цитотоксическими) клетками, показывающими поляризацию эпидермальных CD8⁺ Т-лимфоцитов (по типу Тс1) [240, 257]. Большая часть CD4⁺Т-лимфоцитов в коже больных псориазом относится к подтипу Th1, приблизительно 20% составляют Th17-клетки и около 15% - Th22-клетки [92,

105, 202]. Представление антигенов осуществляется при помощи двух сигналов, производимых при непосредственном взаимном содействии поверхностных молекул клеток Лангерганса, дендритных клеток дермы и Т-клеток [201, 263]. Антигенная презентация CD4+(позитивным) Т-лимфоцитам производится пептидных эпитопов процессированных антигенов в молекулах главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса активированных кератиноцитов (первый антигенспецифический сигнал) [105, 240]. Посредством второго сигнала с помощью специальной адгезионной молекулы клеточной поверхности вызывается передача сигнала (костимуляция) [157, 204]. После передачи второго сигнала возможны два пути развития Th1-характерной клинической картины псориаза: либо дендритические клетки доминантно продуцируют ИЛ-12, который стимулирует Th1-лимфоциты с выработкой ими ИНФ- γ , ФНО- α и ИЛ-2, либо они продуцируют преимущественно ИЛ-23, стимулирующий дифференцировку двух других субпопуляций CD4+Т-лимфоцитов - Th17- и Th22 лимфоцитов, которые начинают вырабатывать цитокиновый набор с преобладанием ИЛ-17, ИЛ-22 и ФНО- α [71, 129, 161, 179]. Эти цитокины, в основном ИЛ-17 и ИЛ-22, играют важную роль в гиперпролиферации и нарушении дифференцировки кератиноцитов при псориазе, поддерживая хронический воспалительный процесс при нем, как и при других аутоиммунных заболеваниях [10, 132, 179]. ИЛ-23 продуцируется дендритными клетками дермы, которые миелоидного происхождения, незрелые и в нормальной коже не вырабатывают маркеров активации [98, 133, 172]. В псориатических очагах дендритные клетки дермы находятся в большом количестве [199, 239].

В патогенезе псориаза важное место занимают регуляторные Т-лимфоциты (Т-супрессоры, CD8). Они, продуцируя ИЛ-10 и TGF- β , регулируют интенсивность иммунного ответа, оказывают сдерживающее воздействие на Т-эффекторы (Т-хелперы и Т-киллеры) и дендритные клетки [67, 265]. Обладая иммунологической толерантностью, подавляют иммунные

реакции, ограничивают интенсивность успешного ответа на патогенные факторы [28, 209, 257]. В настоящее время псориаз считается мультифакториальным, наследственно обусловленным воспалительным заболеванием, характеризующимся неадекватным иммунным ответом с дисбалансом между регуляторными и эффекторными Т-лимфоцитами [44, 73, 95].

Важную роль в патогенезе псориаза играют также дендритные клетки (ДК), которые вызывают и регулируют местный иммунный ответ [104, 162, 262]. В коже здорового человека обнаруживаются два вида ДК: клетки Лангерганса (КЛ) и дермальные дендритные клетки (ДДК). КЛ и ДДК считаются незрелыми формами миелоидных ДК. КЛ располагаются обычно в эпидермисе и характеризуются наличием специфических маркеров лангерин/CD1a. ДДК в нормальной коже не вырабатывают маркеров активации, в псориатических очагах отмечается их созревание. КЛ и ДДК - первая линия обороны иммунной системы кожи. Они поглощают антиген, являются единственными антигенпредставляющими клетками (АПК), способными к взаимодействию с Т-лимфоцитами.

При псориазе в очагах поражения отмечается выраженное увеличение количества ДДК, КЛ и Т-лимфоцитов [40, 101]. Повышенная активность клеток ДДК и КЛ приводит к изменению фенотипа, потере Langerin / CD1a маркера, появлению большого количества CD11c-позитивных ДК в области папул и бляшек формирующегося псориаза [67, 177, 262]. Эти ДК клетки вырабатывают ИЛ-23 и способствуют дифференцировке Th17 и развитию Th1- и Th17-опосредованного иммунного ответа путем продукции, помимо ИЛ-23, и ИЛ-12, ИЛ-22. Общее число этих незрелых воспалительных ДК-клеток в области высыпаний может превышать число Т-клеток. Кроме этого, они вырабатывают провоспалительные медиаторы – ФНО-а, синтазы окиси азота (iNOS), тем самым индуцируя воспаление в коже [32, 73, 162, 262].

К одним из главных звеньев иммунного патогенеза псориаза относятся различные цитокины. Цитокины являются растворимыми пептидными медиаторами, которые играют ключевую роль во взаимодействии клеток кроветворной системы и остальных клеток человеческого организма. Они продуцируются клетками организма, часто обладают несколькими биологическими действиями (плейотропизм). В нормальном физиологическом состоянии они клетками не вырабатываются, однако даже при незначительном повреждении начинается быстрый и мощный иммунный ответ клеток раздраженного органа, характеризующегося выраженным синтезом различных цитокинов и хемокинов (они также относятся к цитокинам). Цитокины оказывают большое влияние на функцию лейкоцитов (в первую очередь Т-хелперов), а также клеток других органов, получивших повреждение, включая их дифференциацию, рост, созревание и миграцию. В настоящее время известно уже более 200 веществ, относящихся к семейству цитокинов, в норме в сыворотке крови и тканях их обнаруживают в небольшом количестве [57]. Цитокины имеют огромное значение в патогенезе, а в последние годы и в лечении многих заболеваний, в первую очередь аутоиммунного происхождения. [58].

В развитии псориаза участвуют множество цитокинов, сеть которых при нем чрезвычайно сложна. В ней действуют и взаимодействуют многие цитокины, хемокины и факторы роста, а также их рецепторы к медиаторам разных других типов клеток, участвующих в патогенезе заболевания. Огромным количеством работ у больных псориазом выявлены выраженные изменения активности многих провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и хемокинов: интерлейкины 1, 2, 6, 8, 10, 12, 15, 17, 22, 23, 36, ИНФ- γ , ФНО- α , хемокины MIG / CXCL9, IP-10 / CXCL10, I-TAC / CXCL11 и MIP3a / CCL20 [15, 40, 51, 122, 125, 177, 179].

Большое значение в развитии псориазической болезни принадлежит ИЛ-23 и ИЛ-17. Считается, что ИЛ-23, относящийся к семейству ИЛ-12, вырабатывается дендритными клетками, играет центральную роль в

патогенезе псориаза и псориатического артрита, поскольку он способствует поддержанию и увеличению числа CD4⁺ Т-лимфоцитов, а, именно, Th17 и Th22-клеток [58, 221, 253]. Продуцируемые Th17 и Th22-лимфоцитами ИЛ-17 и ИЛ-22 способствуют развитию характерных гистологических изменений в эпидермисе и дерме псориатических бляшек и папул [185]. ИЛ-17 и ИЛ-22 и другие вырабатываемые Th17 и Th22-клетками цитокины, в том числе ФНО- α , стимулируют ангиогенез и миграцию нейтрофилов [95, 101, 122, 125, 179, 253]. Физиологическая роль ИЛ-17 заключается в участии в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций [179]. В последние годы показана высокая эффективность препарата устекинумаб (мАТ к ИЛ12/ИЛ23), сдерживающего активность Th17-клеток и синтеза ИЛ-17А, в терапии больных псориазом [169, 214, 221].

ИЛ-6 – гликопептид, продуцируемый эндотелиальными, дендритными клетками и Th17-лимфоцитами, молекулярная масса 26 кДа, состоит из 212 аминокислот [193]. Он является важным для кожи цитокином. В коже ИЛ-6 вырабатывается кератиноцитами, фибробластами, эндотелиальными сосудистыми клетками, моно- и полинуклеарными лейкоцитами. В свою очередь, ИЛ-6 активирует разрастание кератиноцитов эпидермиса. При псориазе и псориатическом артрите выявлена повышенная экспрессия ИЛ-6. Совместно с ИЛ-1 и ФНО- α он стимулирует выработку эпидермального фактора роста (Epidemal Growth Factor), который активирует рост, деление и дифференцировку клеток эпидермиса [70, 193].

Важное значение в патогенезе псориатической болезни придается ИЛ-10 и представителям его семейства (ИЛ-19, 20, 22, 24, 26), которые относятся к противовоспалительным цитокинам [154, 205]. ИЛ-22 вырабатывается Th17- и Th22-клетками, он способствует продукции цитокинов, синтезируемых Th1 и Th2, и стимулирует пролиферацию кератиноцитов и эпидермальный акантоз. У пациентов с псориазом концентрация ИЛ-22 зависит от тяжести дерматоза [144].

Одним из важных цитокинов в патогенезе псориаза является первичный цитокин, фактор некроза опухоли (ФНО- α), активность которого в крови и коже больных дерматозом значительно повышена [154, 177, 192, 205]. Следует отметить, что при любых изменениях в коже, в первую очередь при воспалительных, большое значение отводится ФНО- α , который начинает активно продуцироваться кератиноцитами, далее макрофагами, дендритными и тучными клетками, фибробластами, нейтрофилами [177, 213]. ФНО- α относится к одному из ведущих стимуляторов врожденного иммунитета. Он изменяет активность определенных генов, принимает участие в восстановлении нормального митотического деления клеток и апоптоза [58, 173, 213]. Под влиянием ФНО- α дендритные клетки Лангерганса перемещаются в лимфатические узлы, где активируют наивные Т-клетки, способствуя формированию Т-лимфоцитов [213]. ФНО- α , активируя процесс пролиферации кератиноцитов, принимает активное участие в формировании папул и бляшек псориаза [177]. Концентрация ФНО- α в сыворотке крови и очагах поражения пациентов с псориазом пропорциональна увеличению площади и тяжести дерматоза [213].

Исследованиями установлена ведущая роль ФНО- α при всех заболеваниях, сопровождающихся воспалительными изменениями, в том числе при псориазе. Они позволили разработать ряд лекарственных средств, действующие на патогенетические механизмы, связанные с ФНО- α – они ингибируют (сдерживают) ФНО- α , так как содержат анти-ФНО- α антитела. Эти препараты (инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт и др.) намного увеличили эффективность лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза и псориатического артрита [32, 146, 205, 213].

В последние годы внимание исследователей стал привлекать к себе ИЛ-36, которому в настоящее время стали придавать большое значение в патогенезе псориаза [56, 84]. Выявлено, что у больных псориазом в области высыпаний отмечается высокий уровень содержания ИЛ-36 α и ИЛ-36 γ , причем концентрация ИЛ-36 γ коррелирует с тяжестью дерматоза [249, 252].

Ввиду отсутствия ИЛ-36 γ в коже больных такими распространенными воспалительными заболеваниями, как нейродермит, экзема и красный плоский лишай, предлагается рассматривать его как специфический маркер псориаза [109, 249].

Таким образом, изученные источники литературы указывают на главенствующую роль иммунологических нарушений в патогенезе псориаза. Дальнейшие исследования по полному раскрытию иммунной системы у пациентов с псориазом будут способствовать разработке новых эффективных схем и методов лечения, что положительно отразится на качестве их жизни.

1.4. Современные методы лечения псориаза

За многие десятилетия изучения псориаза для его терапии использовано было огромное количество средств и методов лечения, подавляющее большинство из которых в настоящее время представляют исторический интерес. Однако, из-за отсутствия точных данных об этиологии и патогенезе заболевания, до сих пор нет ни одного препарата, приносящего полное выздоровление или многолетнюю ремиссию псориаза. Нужно отметить, что у 20-40 % больных ремиссии псориаза наступают самопроизвольно, в связи с чем провести оценку эффективности терапии сложно [50, 189].

Важное значение для успешности терапевтической тактики имеет оценка распространенности и тяжести заболевания с комплаентностью (приверженностью) больного к проводимой терапии с учетом его финансовых возможностей. Особое внимание обращают на факторы, способствующие развитию или обострению болезни. Хроническое и рецидивирующее течение псориаза требует длительного лечения, в связи с чем необходимо помнить о его безопасности [18, 59].

В последние годы в терапии больных псориазом применяются препараты, воздействующие на основные звенья его патогенеза: торможение пролиферации кератиноцитов, торможение Т-клеточной активации, блокада

цитокинов [16, 64, 241]. С этой целью наиболее часто используются фототерапия, ароматические ретиноиды, терапия иммуносупрессорами, другие препараты иммуностимулирующей направленности (иммунобиологические препараты, иммуностимуляторы) [33, 34, 87, 88].

Фототерапия псориаза с использованием источников искусственного света была внедрена в 1925 году Goeckerman. В 1970-х годах было показано, что изолированное воздействие широкополосным УФ-В облучением в дозах, вызывающих слабую эритемную реакцию, эффективна при мягких формах псориаза. Основные внедрения фотодинамической терапии с псораленом и УФ-А-облучением (ПУВА) произошли в 1970-х и узкополосных УФ-Б (311-313 нм) – в 1980-х.

При псориазе фототерапия действует выборно. Она ликвидирует Т-лимфоциты кожи, расположенные, в основном, в эпидермисе [20, 189]. Механизм удаления заключается в апоптозе Т-лимфоцитов в псориатических высыпаниях, при этом иммунные реакции с Th1 смещаются в сторону Th2 [52, 89, 119, 200, 235]. Показано, что клиническая эффективность фотохимиотерапии сопровождается значимым снижением в сыворотке крови больных псориазом активности цитокинов [93, 266].

Средневолновое ультрафиолетовое облучение (UV-NB) узкополосного спектра (311 нм) эффективнее селективной УФО-терапии средневолнового спектра (290-320 нм) в связи с более быстрым разрешением псориатических бляшек и папул и меньшей продолжительностью лечения.

Наиболее эффективным среди методов фототерапии и получившим широкое распространение является метод сочетания длинноволнового ультрафиолетового излучения (320-400 нм) и фотосенсибилизаторов фурукумаринового ряда, которые назначаются внутрь за 1,5-2 часа до облучения (ПУВА-терапия). В неделю проводится 3-4 сеанса ПУВА-терапии, всего 20-25 процедур [89, 119].

При небольших проявлениях псориаза может применяться ПУВА с локальным использованием фурукумарина (пувален, псорален, аммифурин и др.), который применяют за 20-30 минут до облучения.

Для увеличения результативности фототерапии применяются препараты системного действия, среди которых наиболее часто используются ароматические ретиноиды. Сочетание фототерапии и ретиноидов эффективно даже больным с хроническим упорным к лечению бляшечно-крупнобляшечным вариантом заболевания с выраженными сквамозными наслоениями [129, 189]. В эксперименте показано, что ароматические ретиноиды тормозят процессы канцерогенеза, что будет способствовать снижению канцерогенного воздействия УФ-облучения [235].

Среди побочных явлений фототерапии, несколько чаще ПУВА-терапии, многие авторы выделяют возможность канцерогенного их действия, которое зависит от дозы УФ-облучения. [60, 200. О повышении риска развития рака кожи при длительном воздействии УФ-лучей указано в исследованиях некоторых авторов [93, 266].

Для снижения побочных действий и уменьшения дозы УФ-облучения используются различные комбинации ПУВА-терапии с ретинолом, ретиноидами, кальципотриолом и др.

В последние годы для лечения больных с ладонно-подошвенным псориазом, при застарелых трудно поддающихся лечению бляшках, располагающихся, в том числе, на коже разгибательных поверхностей локтей и колен, используется коротковолновой (308 нм) монохромный эксимерный лазер, дающий фокусно (в область бляшек) гиперэритемные (от 2 до 6 МЭД – минимальные эритемные дозы) фотодозы. Исследования на достаточном количестве больных (124 человека) показали его хорошую эффективность (75% высыпаний полностью разрешились) в 72% случаев [266].

Одними из успешных средств терапии псориаза остаются ароматические ретиноиды, среди которых наиболее эффективным при псориазе является ацитретин (неотигазон). Механизм действия ретиноидов

при псориазе не выяснен. Полагают, что кроме фотосенсибилизирующего действия, ацитретин, связываясь с рецепторами ретиноевой кислоты, путем стабилизации клеточных мембран, оказывает положительное влияние, нормализуя процессы пролиферации и кератинизации эпидермиса. Лучшие результаты ацитретином достигаются при ладонно-подошвенном, генерализованном типе пустулезного и эритродермическом псориазе, при которых он, как и метотрексат и циклоспорин, считается препаратом первого выбора [18, 33, 229]. При сочетании ацитретина с ПУВА эффект лечения становится более стойким и продолжительным [1, 229], а в комбинации с метотрексатом препарат эффективен и при редких, веррукозных формах псориаза [231].

На сегодняшний день препаратами выбора по-прежнему остаются метотрексат (МТТ) и циклоспорин (ЦсА) [5, 39, 60, 159, 230, 235]. Оба препарата используются при продолжительной терапии пациентов, страдающих пустулезным псориазом или псориатической эритродермией, тяжелыми или средней тяжести распространенными клиническими формами дерматоза [134, 150]. Метотрексат также является препаратом выбора при псориатической артрите [63, 146].

Метотрексат – цитостатическое средство. Группа: антиметаболиты, антагонисты фолиевой кислоты. Механизм действия МТТ при псориазе ранее предполагался в подавлении эпидермальной гиперпролиферации путем снижения активности фермента дигидрофолатредуктазу (ДФР) [46, 159]. В настоящее время цитостатический механизм действия МТТ объясняется его угнетением трансформилазы – фермента, который принимает участие в обмене имидазолпиримидина (пурина) [76, 187, 235]. Подавление активности трансформилазы приводит к угнетению продукции тимидинпурина, тем самым нарушается синтез ДНК и РНК. Это ведет к подавлению усиленной пролиферации кератиноцитов [174, 197, 215].

Период полураспада МТТ продолжается долго, с чем и связана его пролонгированная эффективность при применении 1 раз в неделю.

Положительное терапевтическое действие препарата проявляется довольно поздно (преимущественно через 4-8 недель), что также обусловлено длительным периодом полураспада [108, 197]. В терапии псориаза в последние годы разрешены 3 схемы использования МТТ: а) трехкратный пероральный прием препарата с 12-часовым интервалом один раз в неделю, суммарная недельная доза составляет 15-25 мг; б) однократное применение МТТ внутрь в дозе 10-25 мг (максимально 30 мг) один раз в неделю; в) внутримышечное однократное применение в дозе 12,5-15 (максимально 25 мг) 1 раз в неделю. Хороший эффект на лечение МТТ наблюдается у 75-80% пациентов [188, 235]. Положительная динамика клинического улучшения отмечается со 2-й по 8-ю неделю после начала лечения, а практически полное выздоровление через 8-12 недель [33, 241].

Противопоказаниями для применения МТТ являются цирроз печени, вирусный гепатит в активной фазе, ВИЧ-инфекция, заболевания костного мозга, почек, беременность, алкоголизм [174, 230, 241].

Циклоспорин А (ЦсА), нейтральный циклический ундекапептид, впервые с эффектом был применен в 1979 году Mueller и Herrmann у больных ревматоидным артритом, среди которых оказались 4 пациента псориазом, страдавших псориатическим артритом. Наблюдения показали, что у всех 4 больных псориазом, наряду с ослаблением симптомов артрита, полностью разрешились проявления заболевания на коже. В дальнейшем было определено, что эффективность ЦсА при псориазе связана с блокировкой им Т-клеток, что указывало на возможность аутоиммунного генеза дерматоза [175]. Механизм действия препарата сводится главным образом к ингибции (сдерживанию) синтеза ИЛ-2 активированными Т-хелперами и угнетению пролиферации кератиноцитов [128, 163, 226]. Наибольшей эффективностью ЦсА обладает в терапии распространенных воспалительных форм псориаза, в том числе псориатической эритродермии, а также при поражении ногтей. Для лечения псориаза ЦсА назначается внутрь в зависимости от тяжести заболевания в суточной дозе 2,5-5,0 мг/кг. У большинства пациентов через 16

недель монотерапии ЦсА индекс PASI становится меньше первоначальных значений на 85% и больше. Продолжительность лечения зависит от его эффективности – от 3-4 месяцев до 6-12-24 месяцев [39, 197, 215].

Наиболее частыми отрицательными действиями ЦсА являются нефротоксическое, неврологические расстройства (гипо- и/или гиперестезии, головная боль, тремор, усталость, мышечные боли), артериальная гипертензия, вирусные инфекции, гипертрихоз и др. [118, 206, 229].

В группу обычных средств, наиболее часто используемые в лечении псориаза (традиционная терапия) входят препараты кальция (10% раствор кальция глюконат для в/м инъекций), натрия (30% раствор натрия тиосульфат для в/в введения), дезинтоксикационные средства (гемодез или гемосол в/в капельно по 500 мл, 5-6 вливаний, унитиол в/м до 10-12 инъекций), препараты, влияющие на микроциркуляцию (пентоксифиллин-трентал или компламин, теоникол), антигистаминные средства (цетиризин, лоратадин, кетотифен и др.), ингибиторы фосфодиэстеразы (теофиллин, эуфиллин, кавинтон), седативные средства (экстракт валерианы, пустырник форте и др.), в случаях ассоциации с бактериальными инфекциями, в частности со стрептококковой – антибиотики, средства наружной терапии [17, 33, 42, 48, 60, 187].

В последние годы исследованиями молекулярной биологии раскрыты многие стороны молекулярно-клеточных механизмов в патогенезе псориаза, что позволило создать иммунобиологические препараты - новый класс лекарственных средств, которые получают все большее признание. Иммунобиологические препараты произвели революцию в лечении псориаза тяжелой и средней степени тяжести, как ранее метотрексат и циклоспорин. Механизм действия этих препаратов заключается в селективном (избирательном) блокировании определенных молекулярных комплексов, занимающих важное место в патогенезе псориаза [7, 64, 233, 246, 251].

Все биологические иммуномодуляторы, имеющие в международных названиях окончание «-маб», являются моноклональными антителами

(monoclonal antibody – mab), а имеющие - окончание «-цепт (-sept)» - слитыми протеинами (fusion protein), в их молекуле соединены два отдельных, чаще с различными функциями, белка.

Для лечения псориаза предложены биологические иммуномодуляторы, которые по механизму действия принадлежат к двум группам. Представители первой группы относятся к противоцитокиновым препаратам, во второй группе препараты, влияющие на Т-клетки.

В настоящее время используются 2 препарата, тормозящие активацию Т-клеток: эфализумаб (Efalizumab) и алефацепт (Alefacept). [16, 36, 57, 186].

Эфализумаб (синоним Раптива) - рекомбинантные гуманизированные (человеко-мышинные) анти-CD11 моноклональные антитела. Осуществляя блокировку содействия LFA-1 (лимфоцит-ассоциированного антигена 1) и молекулы клеточного прилипания 1, оказывает анти-CD11а действие, что приостанавливает активацию Т-клеток, тем самым тормозится их миграция и адгезия к кератиноцитам. Эфализумаб вводится п/к в 0 и 4 неделе, а затем 1 раз в 3 месяца [16, 36, 57, 186].

Алефацепт – рекомбинантный протеин слияния, содержит фрагмент антигена клеточного прилипания (адгезии) LFA-3 и IgG1. Он антагонист, осуществляющий блокировку содействия LFA-3 (лимфоцит-ассоциированного антигена 3) с CD2, что способствует апоптозу Т-клеток из-за препятствия их активации, тем самым подавлению клеточного иммунитета. Это приводит к уменьшению воспалительных явлений. Алефацепт назначается еженедельно по 15 мг в/м, в течение 12 недель, возможно проведение повторных курсов через 12 недель [65, 67, 186].

Антицитокиновые препараты (цитокиновые антитела), направленные на нейтрализацию цитокинов после их продукции, все шире используются в терапии псориаза. В клинической практике эффективность, которой обладают антагонисты фактора некроза опухоли альфа при аутоиммунных и торпидным к другим лекарствам воспалительных заболеваниях, можно сравнить с действием глюкокортикостероидных препаратов при многих

заболеваниях. Из группы антагонистов ФНО-а к наиболее используемым препаратам относятся инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб [195, 211, 237, 246].

Инфликсимаб – рекомбинантное химерное (т.е. состоящее из белков животного, мыши, и человека) моноклональное антитело. Препарат связывается с ФНО-а, блокирует передачу сигнала от него к клеткам, чувствительным к нему. Это угнетает выброс провоспалительных ИЛ-1 и ИЛ-8, процесс хемотаксиса и проницаемости сосудов. Инфликсимаб вводится в/в 5-10 мг/кг на 0, 2 и 6 неделе. Адалимумаб – рекомбинантное гуманизированное (т.е. состоит полностью из человеческого белка) моноклональное IgG1-антитело, направлено против ФНО-а. Вводится п/к в дозе 80 мг, через неделю после стартовой дозы – по 40 мг 1 раз в 2 недели. Этанерцепт – рекомбинантный гуманизированный растворимый протеин слияния, состоящий из растворимого рецептора ФНО-а и Fc- участка человеческого протеина IgG, который связывает ФНО-а и нейтрализует его активность. Он вводится подкожно 25-50 мг два раза в неделю в течение 12 недель, а затем – по 50 мг один раз в неделю. Эффективность через 10 недель (PASI-75) – 82-91% (инфликсимаб), через 12 недель – 34-44% (этанерцепт), через 16 недель – 71% (адалимумаб) [2, 113, 128, 191].

Устекинумаб (анти-интерлейкин-12 / интерлейкин-23 p40) – это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, обладающее специфичностью и высокой степенью сродства (афинностью) с p40-молекулой ИЛ-12 и ИЛ-23, связывает эти интерлейкины и препятствует их связи с рецепторами Т-клеток [111]. В клинических исследованиях было показано высокая эффективность устекинумаба в лечении больных псориазом, псориатическом артритом, ладонно-подошвенным пустулезом, однако данных прямого сравнения с инфликсимабом и адалимумабом в литературе нет сообщений [145, 149, 171, 245, 246].

В последние годы для лечения псориаза получены множество новых биологических иммуномодуляторов и препаратов других групп,

эффективность которых исследуется во многих клиниках разных стран (апремилласт, иксекизумаб, дюпилумаб, секукинумаб, рисанкизумаб, гуселькумаб, нетакимаб и др.) [22, 35, 75, 82, 106, 116, 124, 137, 157, 228].

Выпущены клинические рекомендации по лечению больных с разными клиническими формами псориаза, в том числе эритродермический, пустулезный псориаз, тяжелые формы ладонно-подошвенного, волосистой части головы, аногенитального, межпальцевого варианта дерматоза, пациенты с сопутствующим гепатитом С или ВИЧ-инфекцией [36, 74, 76, 94, 111, 121, 127, 184].

Многочисленные исследования показывают, что механизм действия биологических иммуномодуляторов во многом схож с метотрексатом, в то же время они не обладают гепатотоксичностью. Однако наличие инфекционных осложнений, иммуносупрессивного действия, дороговизна, недостаточная изученность безопасности их продолжительного применения требуют дальнейших исследований [6, 80, 81, 135, 261]. Многие исследователи считают, что биологические препараты следует применять в терапии резистентных к МТТ тяжелых форм псориаза или при наличии противопоказаний к его использованию [155, 165, 166, 234].

Для лечения псориаза имеется широкий спектр топических (местных) препаратов [18, 33, 143, 151, 187]. Чаще топические средства при дерматозе используются в виде мази или крема. С косметической точки зрения крем лучше использовать утром, а мазь – на ночь [107, 187, 258]. В настоящее время, в основном, используются местные стероиды, аналоги витамина D, тазаротен, ингибиторы кальциневрина [107, 187, 258].

Кортикостероиды свои многочисленные эффекты проявляют, связываясь с рецепторами глюкокортикоидов, ингибируют (сдерживают) транскрипцию (процесс синтеза РНК) нескольких различных AP- и NF- κ B-зависимых генов, включая ИЛ-1 и ФНО- α . Этим объясняется противовоспалительное, противопролиферативное, сосудосуживающее и иммуносупрессивное действие кортикостероидов и их эффективность при

псориазе. При легкой форме псориаза, а также при локализации псориазных высыпаний в аногенитальной зоне, волосистой части головы, сгибательных поверхностях топические кортикостероиды считаются препаратами выбора. Длительное применение местных кортикостероидов может привести к атрофии кожи с возможным образованием стрий, в связи с чем для снижения побочных действий стероидов рекомендуется комбинированное ротационное их использование с 0,005% мазью кальципотриол [55, 114, 258].

Витамин D₃, и его биологически активные формы замедляют рост и пролиферацию кератиноцитов и дифференцировку эпидермальных клеток, а также иммунных реакций и метаболизма кальция и фосфора. В арсенале имеются препараты с кальцитриолом (Силкис) для наружного применения, а также аналогами витамина D₃: кальципотриол - в виде лосьона, крема и мази (Дайвонекс, Псоркутан), такалцитол (Куратодерм), максакалцитол. Кальципотриол (0,005% мазь) по эффективности превосходит антралин и 15% угольный деготь, однако уступает местным кортикостероидам. Комбинированное применение кальципотриол и топических кортикостероидов позволяет добиться хороших результатов [33, 55].

Топически при псориазе используется ретиноид третьего поколения 0,05% и 0,1% тазаротен-гель или крем, который уменьшает шелушение и толщину бляшек, уменьшает покраснение. Предположительно действие тазаротена заключается в связи его с рецепторами ретиноевой кислоты. Его используют, в основном, в сочетании с глюкокортикоидами, или с УФБ-фототерапией, бальнеотерапией [18, 33, 216].

Местный ингибитор кальциневрина (такролимус – FK-506), макролидный антибиотик], связываясь с иммуноглобулином (связывающим FK-506 белком) создает комплекс, взаимодействующий с кальциневрином и сдерживающим его. Имеет противовоспалительное действие, избирательно подавляя синтез и освобождение из Т-лимфоцитов и тучных клеток медиаторов воспаления, а также цитокинов [64, 117, 258]. Также действует и

другой ингибитор кальциневрина – пимекролимус. Имеются работы, показывающие эффективность использования такролимуса и пимекролимуса в терапии больных с псориазом лица и крупных складок (инверсный псориаз) [143, 187, 258].

В последние годы в лечении псориазической болезни все шире используются иммуностропные препараты с иммуномодулирующей активностью, такие как ликолипид, спленопид, полиоксидоний, тимодепрессин, препараты из группы цитомединов тимуса: тактивин, тимоптин, тималин, тимоген, тимоцин и другие синтетические иммуномодуляторы [24, 42, 49].

Для улучшения состояния измененных при псориазе иммунологических показателей может быть использован иммуностимулятор тимогар, разработанный в Республике Таджикистан группой ученых-фармакологов во главе с профессором Бобиевым Г.М. Препарат одобрен к применению Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан 27 мая 2008 года (регистрационный № 000084Т). Тимогар представляет собой синтетический пептид изолейцин-триптофан, восстанавливает нормальное содержание Т-хелперных и Т-супрессорных субпопуляций Т-лимфоцитов, нормализует уровень регуляторных Т-лимфоцитов, повышает активность гуморального иммунитета (синтез определенных антител), а также факторов врожденного иммунитета (фагоцитоз, антимикробные пептиды, комплемент, интерфероны и др.), при вторичных иммунодефицитных состояниях нормализует гематологические показатели. Препарат получает широкое применение в медицинской практике. Эффективность тимогара установлена при лечении больных очаговой алопецией, нейродермитом, одонтогенными гнилостно-некротическими флегмонами челюстно-лицевой области [25, 26, 47]. В единичных сообщениях по использованию тимогара в терапии больных псориазом показана его эффективность, однако исследования проведены на малом количестве больных, без изучения основных показателей патогенеза и отдаленных результатов лечения [12, 23].

Таким образом, приведенный обзор показывает, что в терапии псориаза предложены и используются многочисленные средства и методы, однако для достижения полного выздоровления до настоящего времени не достигнут желаемый результат. Совершенствование знаний по изучению этиологии и патогенеза псориаза способствует поиску новых фармтехнологий по его лечению, таких как иммуномодулирующие препараты, в том числе биологических модификаторов иммунного ответа.

Глава 2. Материал и методы исследования

Всем больным псориазом было проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование и лечение в стационарных и амбулаторных при городском центре кожных и венерических болезней г. Душанбе.

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Нами обследовано и пролечено 120 пациентов с распространенным вульгарным псориазом без поражения суставов (псориатический артрит). Больные с экссудативной и пустулезной формами заболевания, а также псориатической эритродермией в обследование не были включены. Для выяснения типа (I или II) псориатической болезни у обследованных больных нами использован клинико-генеалогический метод исследования, в ходе проведения которого изучался анализ родословных путем подробного сбора информации о течении дерматоза у самого больного и его наличие у близких родных по восходящей линии в 3-х поколениях. Проведено подробное изучение анамнеза развития болезни с учетом срока начала (дебюта) первичных проявлений псориаза, выявления предполагаемых факторов их возникновения, выраженности клинических симптомов, характера, причины, сезонности и частоты рецидивов, эффективности проведенных лечебных мероприятий.

Среди обследованных больных мужчины составили 74 (61,7%) человека, женщины – 46 (38,3%). Больные были в возрасте от 16 до 64 лет (таблица 2.1.).

Таблица 2.1. - Распределение больных псориазом по возрасту

Возраст (в годах)	Больные	%
16-20	10	8,3
21-30	26	23,3
31-40	27	28,3

Продолжение таблицы 2.1.

41-50	29	22,5
51-60	21	11,7
Старше 60 лет	7	5,8
всего	120	100

Данные таблицы 2.1. показывают, что большая часть больных псориазом находилась в возрасте активной трудовой деятельности - 20 - 50 лет. Возраст пациентов, в среднем, составил $35,8 \pm 1,6$ лет.

У больных установлены разные клинические формы псориаза (рисунок 2.1.).

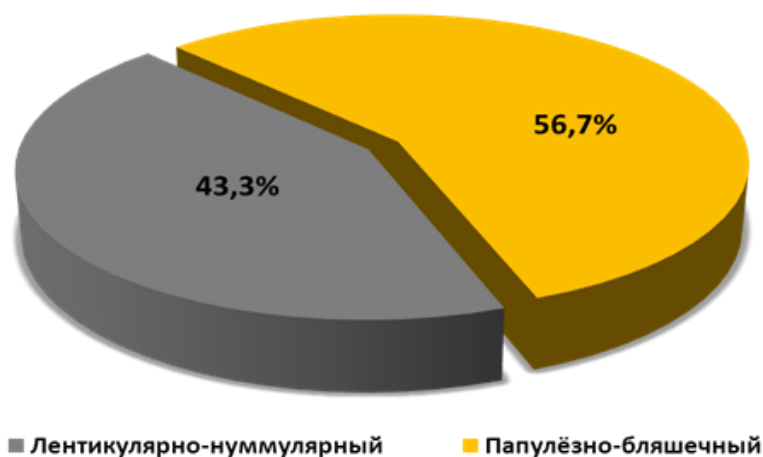


Рисунок 2.1. - Клинические формы псориаза у обследованных больных

Из данных рисунка 2.1. видно, что папулёзно-бляшечный псориаз у больных выявлялся чаще, чем каплевидно-монетовидный, в 1,3 раза (соответственно у 56,7% и 43,3% больных).

Продолжительность болезни у пациентов колебалась от 2-3 месяцев до 20 лет и более (рисунок 2.2.).

Как видно из данных рисунка 2.2., большая часть пациентов – 94 (78,3%) – болели псориазом более 5 лет. У 63 (52,5%) больных продолжительность болезни была до 10 лет, составив в среднем $6,2 \pm 0,4$ лет. 57 (47,5%) больных страдали псориазом более 10 лет, продолжительность

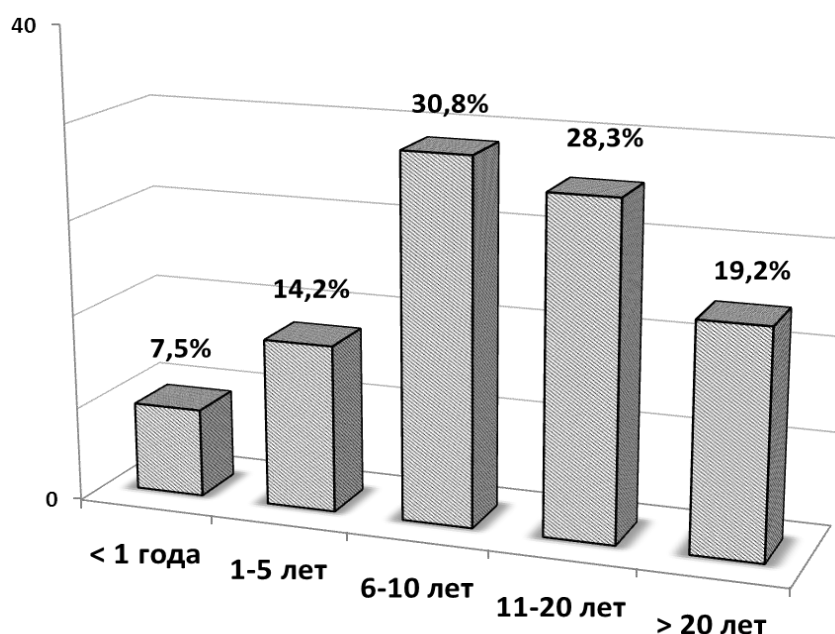


Рисунок 2.2. - Длительность заболевания у больных псориазом

болезни у них составила в среднем $13,2 \pm 0,9$ лет.

Прогрессирующей стадией заболевания страдали 78 (65%) больных, стационарной – 42 (35%), соотношение 1,9:1.

Что же касается сезонности обострений псориазической болезни, то у большинства больных – 77 (64,2%) – они происходили в осеннее-зимний период, у 13 (10,8%) – в весенне-летний, у 30 (25%) – независимо от времени года.

Факторами, провоцирующими обострение псориаза, большинство больных (45%) назвали нервно-психическое напряжение и стресс, длительное переохлаждение (11,7%), физические травмы и травмы кожи (6,7%), алкоголь (6,7%), инфекционные заболевания и обострение сопутствующих патологических состояний (13,3%), интенсивное лекарственное лечение (7,5%), пищевые излишества (8,3%).

При клинико-лабораторном исследовании у значительного числа – 106 (88,3%) больных – была обнаружена сопутствующая патология, преимущественно гепатобилиарной и гастродуоденальной системы. Вредные привычки (употребление алкоголя, курение, употребление насвая) отмечены у 48 (40%) больных.

Для определения площади поражения и тяжести псориаза мы использовали предложенный Т. Fredriksson и U. Pettersson (1978) индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Этот индекс считается базовым стандартом в дерматологии и широко используется в клинических и научных исследованиях. Индекс PASI выражается целым числом от 0 до 72, где 0 указывает на отсутствие болезни, а 72 – на самое тяжелое течение и показывает площадь псориатических изменений. Индекс PASI оценивается с учетом распространенности (площади) поражения в определенной области тела и степени выраженности клинических признаков псориаза.

Оценка степени тяжести клинических проявлений псориаза (эритема, инфильтрация, шелушение) проводилась в баллах от 0 до 4: 0 – изменения отсутствуют, 1 – изменения в легкой форме, 2 – изменения в умеренной степени, 3 – изменения в тяжелой степени, 4 – изменения в очень тяжелой степени. Эритема (Э) по баллам соответственно – отсутствует, розовая, розово-красная, интенсивно-красная. Инфильтрация (И) – отсутствует, незначительная, слегка возвышающаяся над кожей, элементы сыпи отчетливо возвышаются над кожей. Шелушение (Ш) – отсутствует, незначительное, умеренное, сильное.

Площадь пораженной поверхности кожи в каждой анатомической области выражается в баллах от 0 (поражение отсутствует) до 6 (поражено 100% поверхности анатомической области). 0 (отсутствует), 1 – легкое поражение - меньше 10% кожного покрова, 2 умеренное – поражение 10-29%, 3 тяжелое – поражение 30-49%, 4 очень тяжелое – поражение свыше 50% поверхности кожного покрова.

Для установления площади псориатических высыпаний поверхность тела больного условно делится на 4 зоны: голова и шея (Г) соответствуют 10% (0,1) площади кожного покрова, верхние конечности (В) - 20% (0,2), туловище (Т) - 30% (0,3), нижние конечности (Н) - 40% (0,4).

Индекс PASI рассчитывается по формуле: $0,1 \times (\text{ШГ} + \text{ИГ} + \text{ЭГ}) \times (0 - 6) + 0,2 \times (\text{ШВ} + \text{ИВ} + \text{ЭВ}) \times (0 - 6) + 0,3 \times (\text{ШТ} + \text{ИТ} + \text{ЭТ}) \times (0 - 6) + 0,4 \times (\text{ШН}$

$+И_n +Э_n) \times (0 - 6)$, где 0,1-0,4 – это коэффициент каждой области поражения, $(Ш_n +И_n +Э_n)$ – сумма степени тяжести клинических проявлений псориаза, $(0-6)$ – баллы, соответствующие проценту поражения кожи в данной анатомической области.

Интерпретацию полученных результатов мы проводили следующим образом: значение индекса PASI менее 8 оценивалось как легкое течение псориаза, от 8 до 12 – средняя степень тяжести дерматоза, 13-17 – относительно тяжелое течение, 18 и выше – тяжелая форма заболевания. Уменьшение индекса PASI в конце лечения на 75% и более (или индекс PASI менее 8) указывает на значительное улучшение.

2.2. Методы лабораторных исследований

Обследование находившихся под нашим наблюдением больных псориазом проведено в стационарных или амбулаторных условиях на базе городского центра кожных и венерических болезней г. Душанбе. Проведено клинико-anamnestическое и комплексное лабораторное обследование 120 больных вульгарным псориазом. Всем больным проведено исследование крови и мочи (общий анализ), кал на яйца глист и простейшие, РМП, ИФА на гепатиты В, С, ВИЧ, иммунологическое и биохимическое исследование крови, УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости, по показаниям консультации у специалистов: невропатолог, эндокринолог и др.

Биохимическими методами исследовали состояние липидов в сыворотке крови, определяя количество общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и особо низкой плотности (ЛПОНП) ферментативным методом, триглицеридов – фотометрическим методом (Biolatest Pliva-Lachema Diagnostika CZ).

Исследование иммунного статуса больных включало определение в периферической крови содержания лимфоцитов (абсолютное и относительное количество), CD₃-(Т-общие), CD₄-(Т хелперы), CD₈-(Т супрессоры), CD₁₉-(В-) лимфоцитов, показателей гуморального иммунитета -

сывороточных IgA, IgM, IgG, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарную активность лейкоцитов (ФАЛ) и фагоцитарное число (ФЧ).

Содержание CD3, CD4, CD8, CD19 лимфоцитов определялось иммунофлуоресцентным способом, используя набор моноклональных и поликлональных антител, IgA, IgM, IgG – ИФ-анализом, ЦИК – методом Ю.А. Гриневича и А.И. Алферова (1981), ФЧ и ФАЛ – Н.А. Park (1972).

Иммуноферментным методом в сыворотке крови определяли концентрацию провоспалительных (ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов с помощью тест-систем «ИФА-БЕСТ». В контрольную группу вошли 30 здоровых лиц в возрасте от 18 до 60 лет.

Исследование основных показателей иммунной и липидной систем выполнены в лабораториях иммунологии и биохимии Республиканского диагностического центра.

2.3. Методы лечения больных псориазом

Для оценки сравнительной эффективности средств и методов лечения больных псориазом разделили на 2 примерно одинаковые по клиническим формам, типам и давности заболевания группы.

Первая группа больных (контрольная – 50 пациентов) получила традиционное лечение препаратами, наиболее часто используемыми при псориазе, согласно клиническим рекомендациям.

Вторая группа (70 больных – основная группа) принимала лечение, включавшее сочетание обычных средств и внутримышечных инъекций в течение 10 дней иммуностимулятора тимогара 1 мл один раз в день.

Обычными средствами при распространенных формах заболевания были препараты, оказывающие седативное, дезинтоксикационное, гипосенсибилизирующее, липолитическое действие, физиотерапевтические процедуры и наружные средства.

Седативные препараты (экстракт валерианы, калия бромид или транквилизаторы – диазепам или феназепам) per os назначались всем

больным в продолжении 14-16 дней (один из препаратов): экстракт валерианы по 0,02 г 3 раза в день, калия бромид по 0,5 г 3 раза в день, диазепам или феназепам по 1 т 2 раза в день.

Ультрафиолетовое облучение (спектр средней волны, длина волны 280-320 нм) проводилось 5 раз в неделю, на курс 20-25 процедур.

Больным, у которых заболевание сопровождалось зудом, в течение 10-14 дней применяли антигистаминные препараты: лоратадин внутрь 10 мг 1 раз в сутки или цетиризин, зиртек.

Больные с нарушением липидного обмена в течение 2-3 месяцев принимали аторвастатин однократно в дозе 40 мг/сут.

Пациенты в стадии прогрессирования заболевания через день получали в/в капельно по 400 мл гемосола или гемодеза, всего 5-6 инъекций, а также по 8-10 в/в инъекций кальция глюконат по 7-10 мл в виде 10% раствора, который чередовался с в/в инъекциями 30% раствора натрия тиосульфат. Эти препараты получали также больные со стационарной стадией псориаза.

Наружно на псориазные высыпания, даже обширного характера, применяли 2-3% салициловую мазь. При отсутствии острых воспалительных явлений, на бляшки с выраженной инфильтрацией, покрытые массивными чешуйками, использовали 5% салициловую мазь. Из кортикостероидных средств наружно использовались препараты, в состав которых входит салициловая кислота – белосалик, дипросалик, элоком предпочтительно на ограниченные участки.

При наличии сопутствующих заболеваний, после консультации специалистов, проводилась соответствующая терапия.

Вариационная статистика с использованием прикладных программ «STATISTICA 6.0 for Windows» [StatSoft Inc., 2001] применялась с целью статистической обработки полученных результатов. Определяли величину средней арифметической (M) и ошибки средней (m). Для определения разницы между показателями использовался критерий Стьюдента. При значении (p) менее 0,05 разница считалась достоверной.

Глава 3. Клинико-анамнестические особенности разных типов псориаза

3.1. Анамнестические особенности двух типов псориаза

Из 120 обследованных больных генетически-отягощенный псориаз (I тип заболевания, среди родственников первой линии имеется псориаз) выявлен у 55 (45,8%) пациентов. Мужчины составили 37 (67,3%) человек, женщины – 18 (32,7%), соотношение 2,1:1. Возраст пациентов составил, в среднем, $31,4 \pm 1,7$ лет.

Спорадический (непостоянный, проявляющийся от случая к случаю), II тип псориаза (среди родственников первой линии нет больных псориазом) зарегистрирован у 65 (54,2%) пациентов. Мужчин было 37 (56,9%) больных, женщин - 28 (43,1%), соотношение 1,3:1. Возраст пациентов, в среднем, составил $38,8 \pm 1,6$ лет.

Среди обследованных мужчин генетически-отягощенный (семейный) вариант заболевания по сравнению с наследственно-необусловленным (спорадическим) встречался в 1,6 раза больше, чем среди женщин ($p < 0,02$). Наблюдалась статистически значимая разница ($p < 0,02$) среднего возраста между пациентами обеих групп.

Распределение больных по возрасту было следующим (таблица 3.1.).

Таблица 3.1. - Распределение больных псориазом по возрасту

Возраст (лет)	I тип псориаза		II тип псориаза		P
	абс	%	абс	%	
16-20	8	14,5	0	0	<0,001
21-25	10	18,2	0	0	<0,001
26-30	8	14,5	7	10,8	<0,05
31-35	7	12,7	8	12,3	> 0,1
36-40	6	10,9	8	12,3	> 0,1
41-45	5	9,1	9	13,8	<0,05
46-50	5	9,1	11	16,9	<0,05
51-55	3	5,4	11	16,9	<0,01
56-60	2	3,6	5	7,7	<0,02

Продолжение таблицы 3.1.

больше 60	1	1,9	6	9,2	<0,001
Всего	55	100	65	100	

p – статистическая значимость различия

Как видно из данных таблицы 3.1., в возрастной структуре между пациентами I и II типами псориаза наблюдается статистически значимая разница ($p < 0,05-0,001$). Среди 55 больных генетически-отягощенным вариантом заболевания пациентов до 30-летнего возраста было 26 (47,2%) человек, а среди 65 больных спорадическим – в 4,4 раза меньше – 7 (10,8%). В младших возрастных группах (16-25 лет) спорадический псориаз не отмечался. Пациентов в возрасте до 40 лет среди больных семейным псориазом было большинство – 39 (70,9%), а при спорадическим типе заболевания большинство больных (64,6%, $n = 42$) - старше 40 лет. Среди пациентов старше 50 лет I тип дерматоза встречался мало (в возрасте 51-60 лет – у 9% больных, старше 60 лет – у 1,9%).

Первые признаки псориаза (дебют) при обоих типах заболевания проявились в разное время (таблица 3.2).

Таблица 3.2. - Возраст начала (дебюта) псориазической болезни

Возраст начала псориаза	I тип псориаза		II тип псориаза		P
	абс	%	абс	%	
0-5 лет	2	3,6	0	0	<0,001
6-10 лет	9	16,4	0	0	<0,001
11-15 лет	15	27,3	0	0	<0,001
16-20 лет	12	21,8	0	0	<0,001
21-25 лет	7	12,7	3	4,6	<0,02
26-30 лет	5	9,1	4	6,1	<0,05
31-35 лет	4	7,3	5	7,7	> 0,1
36-40 лет	1	1,8	11	16,9	<0,001

Продолжение таблицы 3.2.

41-45 лет	0	0	13	20	<0,001
46-50 лет	0	0	14	21,5	<0,001
51-55 лет	0	0	8	12,3	<0,001
56-60 лет	0	0	5	7,7	<0,001
60 лет	0	0	2	3,1	<0,001
Всего	55	100	65	100	

p – статистическая значимость различия

Как видно (таблица 3.2.), у большинства больных семейным псориазом (69,1%, $n = 38$) первые проявления болезни начались в возрасте до 20 лет, у 12 (21,8%) – в возрасте от 21 до 30 лет, у 5 (9,1%) – старше 30 лет. Дебют I типа заболевания среди пациентов старше 40 лет не отмечен.

Начало спорадического варианта псориаза в возрастном периоде 20 – 30 лет произошло у 7 (10,7%) больных, 31 - 40 лет – у 16 (24,6%), 41 - 50 лет – у 27 (41,5%), свыше 50 лет – у 15 (23,1%). Исследования показали, что у большинства больных II типом дерматоза (64,6%, $n = 42$) первые признаки псориаза проявились старше 40 лет. До 20-летнего возраста спорадический псориаз не дебютировал. Различия в возрастной структуре начала псориаза между больными I и II типами статистически значимы.

Продолжительность псориазической болезни была разной у больных обоими типами заболевания (рисунок 3.1.).

Данные рисунка 3.1. показывают: до 5 лет псориазом болели 26,1% ($n = 17$) пациентов II типом заболевания, что в 1,6 раза больше, чем больные с семейным вариантом (16,4%, $n = 9$, $p < 0,05$), от 6 до 10 лет – соответственно 35,4% ($n = 23$) и 25,4% ($n = 14$), что больше в 1,4 раза ($p < 0,05$). В то же время, количество больных, страдающих псориазом более 10 лет среди пациентов I типом заболевания выявлено в 1,5 раза больше, чем среди больных II типом (соответственно 58,2% и 38,5%, $p < 0,05$): от 11 до 20 лет – в 1,5 раза (34,5% и 23,1% больных, $p < 0,05$), от 21 до 30 лет – в 1,3 раза (14,5%

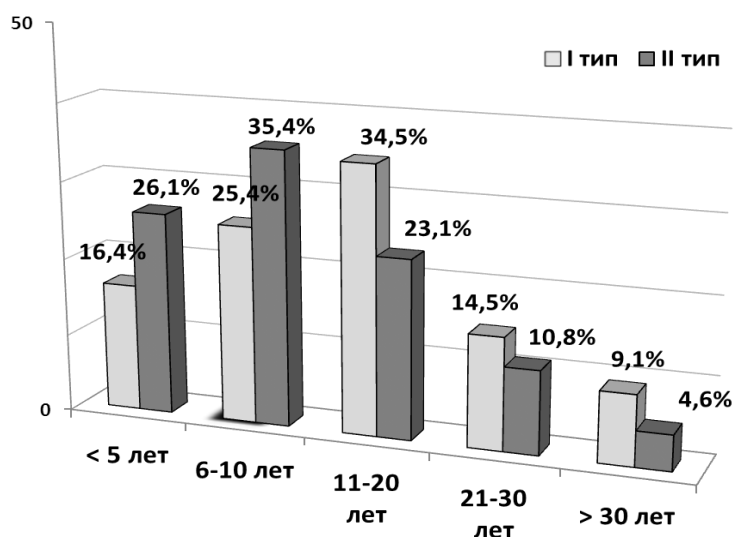


Рисунок 3.1. - Продолжительность заболевания у больных разными типами псориаза

и 10,8%, $p < 0,05$), более 30 лет – в 2 раза (9,1% и 4,6%, $p < 0,05$). Длительность болезни у пациентов семейным псориазом составила, в среднем, $15,8 \pm 1,3$ лет и была достоверно больше, чем у больных с II типом заболевания ($10,2 \pm 1,0$ лет, $p < 0,05$).

Социальная структура обследованных пациентов обоих типов псориаза была следующей (таблица 3.3.)

Таблица 3.3. - Социальная структура обследованных пациентов

Социальное происхождение	I тип псориаза	II тип псориаза	p
Рабочий	8 (14,5%)	9 (13,8%)	$> 0,1$
Сельхозработник	7 (12,7%)	9 (13,8%)	$> 0,1$
Трудовой мигрант	11 (20%)	14 (21,5%)	$> 0,1$
Служащий	14 (25,4%)	15 (23,1%)	$> 0,1$
Пенсионер	1 (1,8%)	5 (7,8%)	$< 0,001$
Учащийся, студент	6 (10,9%)	3 (4,6%)	$< 0,001$
Бизнесмен	8 (14,5%)	10 (15,4%)	$> 0,1$
Всего	55 (100%)	65 (100%)	

p – статистическая значимость различия

В обеих группах, что вытекает из данных таблицы 3.3., несколько чаще

преобладали служащие (25,4% среди пациентов семейным псориазом и 23,1% - спорадическим) и трудовые мигранты (20% и 21,5% соответственно). Рабочих, сельскохозяйственных работников и бизнесменов в обеих группах было примерно одинаково. Среди пациентов наследственно-обусловленным псориазом учащиеся и студенты выявлены в 2,4 раза больше, чем среди пациентов с II типом заболевания, а пенсионеров, наоборот, в 4,3 раза больше среди пациентов с II типом дерматоза.

Городские жители среди пациентов с I и II типами псориаза составили большинство (соответственно 61% и 65%) по сравнению с сельскими (39% и 35%).

Изучение структуры факторов, спровоцировавших начало заболевания и наиболее часто способствующих его обострению, дало следующие результаты (таблица 3.4.).

Таблица 3.4. - Частота выявления факторов, способствующих возникновению и обострению псориаза

Провоцирующий фактор	I тип псориаза (n = 55)		II тип псориаза (n = 65)		p
	абс	%	абс	%	
Нервный стресс	22	40	32	49,2	> 0,1
Травмы (кожи, физические)	3	5,4	5	7,7	> 0,1
Переохлаждение	6	10,9	8	12,5	> 0,1
Инфекционные заболевания	7	12,7	9	13,8	> 0,1
Лекарственные препараты	4	7,3	5	7,7	> 0,1
Алкоголь	3	5,4	5	7,7	<0,05
Пищевые продукты	5	9,1	5	7,7	> 0,1
Причина не ясна	21	38,2	28	43,1	> 0,1

p – статистическая значимость различия

Данные таблицы 3.4. показывают, что на важную роль различных экзогенных и эндогенных факторов в возникновении, а в дальнейшем и

рецидивах псориазического процесса указали соответственно 61,8% и 56,9% больных с I и II типами псориаза. Ведущую роль среди факторов риска при обоих типах псориаза занимают стресс и нервно-психическое напряжение (соответственно у 40% и 49,2% больных I и II типами дерматоза), причем для пациентов с спорадическим типом заболевания стрессовые состояния играют на 23% большую роль, чем для пациентов с наследственно-обусловленным псориазом.

Среди других экзогенных факторов установлено примерно одинаковое значение при обоих типах псориаза инфекционных заболеваний (бактериальных, ОРВИ, тонзиллит, герпетическая инфекция, острая кишечная инфекция), длительного переохлаждения, физических травм и травм кожи, лекарственных средств, алкоголя и пищевых излишеств.

Следует отметить, что у 38,2% больных с семейным псориазом и 43,1% - спорадическим факторы риска развития псориаза не установлены.

В возникновении и течении псориазической болезни важное значение имеют сопутствующие заболевания, наличие которых у обследованных нами больных приводится в таблице 3.5.

Таблица 3.5. - Сопутствующая патология у больных обоими типами псориаза

Сопутствующие заболевания	I тип псориаза		II тип псориаза		P
	абс	%	абс	%	
Органов ЖКТ	9	16,4	15	23,1	<0,05
Гепатобилиарной системы	7	12,7	11	16,9	<0,05
Мочевыделительной системы	10	18,2	15	23,1	> 0,1
Эндокринной системы	11	20	11	16,9	> 0,1
Сердечно-сосудистой системы	8	14,5	20	30,8	<0,02
Органов дыхания и ЛОР	9	16,4	18	27,7	<0,05
Половых органов	11	20	15	23,1	> 0,1

Продолжение таблицы 3.5.

Аллергические заболевания	10	18,2	11	16,9	> 0,1
Гельминтозы	21	38,2	15	23,1	<0,05
Без сопутствующей патологии	8	14,5	6	9,2	<0,05
Всего	55	100	65	100	

p – статистическая значимость различия

Результаты исследований (таблица 3.5.) показали, что соматическая патология у больных обеими типами псориаза встречается с примерно одинаковой частотой. 85,5% ($n = 47$) больных с семейным псориазом и 90,8% ($n = 59$) – спорадическим имели сопутствующие заболевания. Следует отметить, что у пациентов спорадическим вариантом заболевания частота сопутствующей патологии большинства органов и систем отмечается чаще, чем при семейном типе.

Так, среди больных спорадическим псориазом заболевания сердечно – сосудистой системы (артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца) выявлены в 2,1 раза чаще, чем у пациентов генетически-отягощенным типом болезни (соответственно у 30,8% и 14,5% больных, $p < 0,02$), патология дыхательной системы и уха, горла и носа (хронический тонзиллит, гайморит, бронхит) – в 1,7 раза (у 27,7% и 16,4% пациентов, $p < 0,02$), заболевания органов пищеварительной системы (хронический гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и 12 – перстной кишки, хронический холецистит, гепатит, панкреатит) - в 1,4 раза (у 40% и 29,1% больных, $p < 0,05$), мочевыводящих путей (нефролитиаз, хронический пиелонефрит) – на 27% (у 23,1% и 18,2%). Глистная инвазия (острицы, аскариды, карликовый цепень, лямблии и др.), наоборот, у больных I типом псориаза выявлены в 1,6 раза чаще, чем у больных с II (соответственно у 38,2% и 23,1% больных, $p < 0,02$). Заболевания эндокринных органов (эндемический зоб, сахарный диабет), генитальной системы (хронический простатит, аденома предстательной железы, восходящие заболевания органов

малого таза у женщин), аллергии (ринит, конъюнктивит, аллергодерматозы) встречались с примерно одинаковой частотой (различия статистически недостоверны)

Вредные привычки имели 18 (32,7%) больных наследственно – обусловленным псориазом и 20 (30,8%) – спорадическим, т.е. примерно одинаково. Злоупотребляли алкоголь 3 (5,5%) больных I типом псориаза и 3 (4,6%) – II, курили – соответственно 6 (10,9%) и 9 (13,8%), употребляли насвай – 9 (16,4%) и 12 (18,5%).

В течении псориаза определяется сезонность обострения, которая отражена на рисунке 3.2.

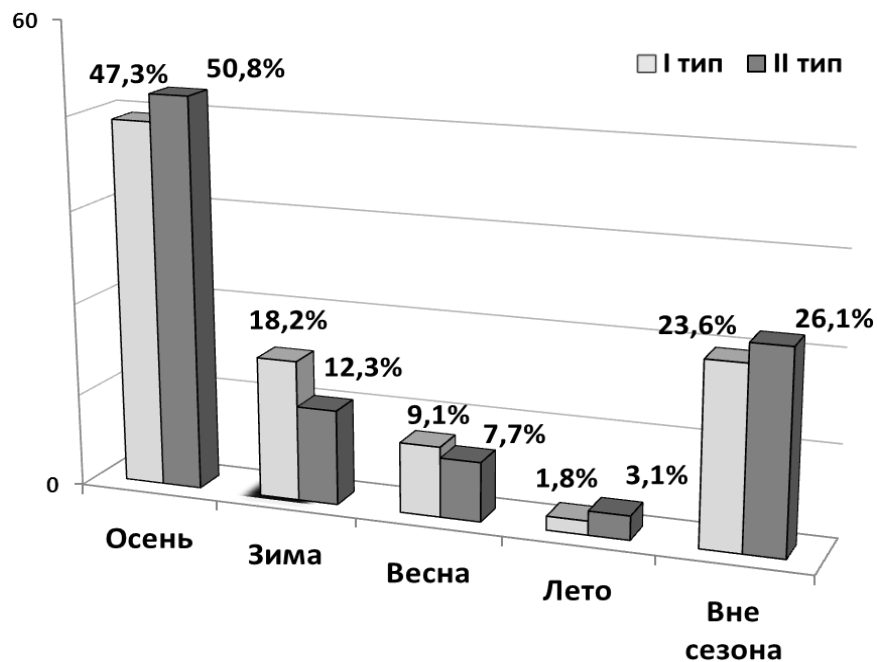


Рисунок 3.2. - Сезонность обострения у больных разных типов псориаза

Как показывают данные рисунка 3.2., у большинства больных I и II типом псориаза рецидивы дерматоза происходили в осенне-зимний период года (соответственно у 65,5% и 63,1%). У 10,9% пациентов с семейным псориазом и 10,8% - спорадическим обострения приходились на весенне-летний период года. Примерно у четверти больных обоими типами псориазической болезни обострения дерматоза возникали не зависимо от сезона года (внесезонная форма).

Рецидивирующий характер заболевания отмечали все больные, однако частота обострений у больных разными типами псориаза отличалась, что видно из рисунка 3.3.

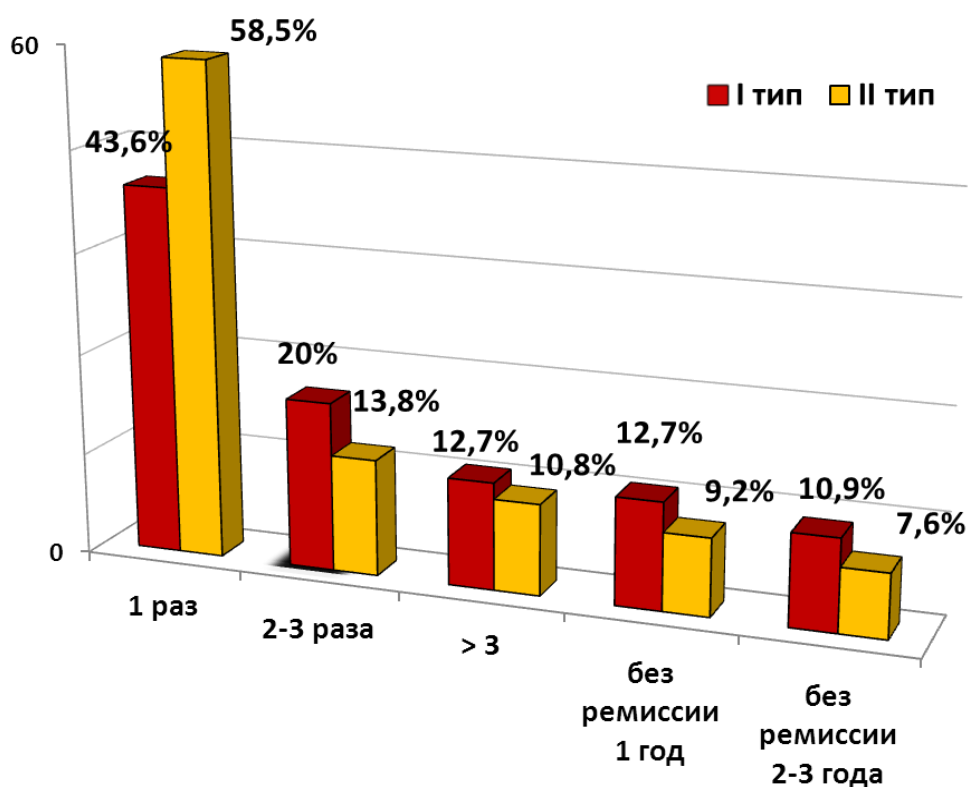


Рисунок 3.3. - Частота рецидивов у больных разными типами псориаза

Данные рисунка 3.3. показывают, что у большинства пациентов обоими типами псориаза рецидивы заболевания отмечались от 1 до 3 раз в год [у 76,4% (n = 42) больных генетически-отягощенным псориазом и 83,2% (n = 54) – спорадическим]. У большинства больных семейным типом (56,4%, n = 31) псориатический процесс в течение 1-3 и более лет носил непрерывное течение без ремиссий или рецидивировал 2-3 и более раз в год, что в 1,36 раза больше, чем у пациентов II типом (41,5%, n = 32 больных, $p < 0,05$), что указывает на большую тяжесть клинического течения I типа псориаза. Количество рецидивов дерматоза среди 42 больных I типом с рецидивирующим течением дерматоза в среднем в течение одного года составило 1,9, среди 54 больных спорадическим – 1,6.

Длительность ремиссий псориатической болезни у пациентов I и II типами заболевания приведена на рисунке 3.4.

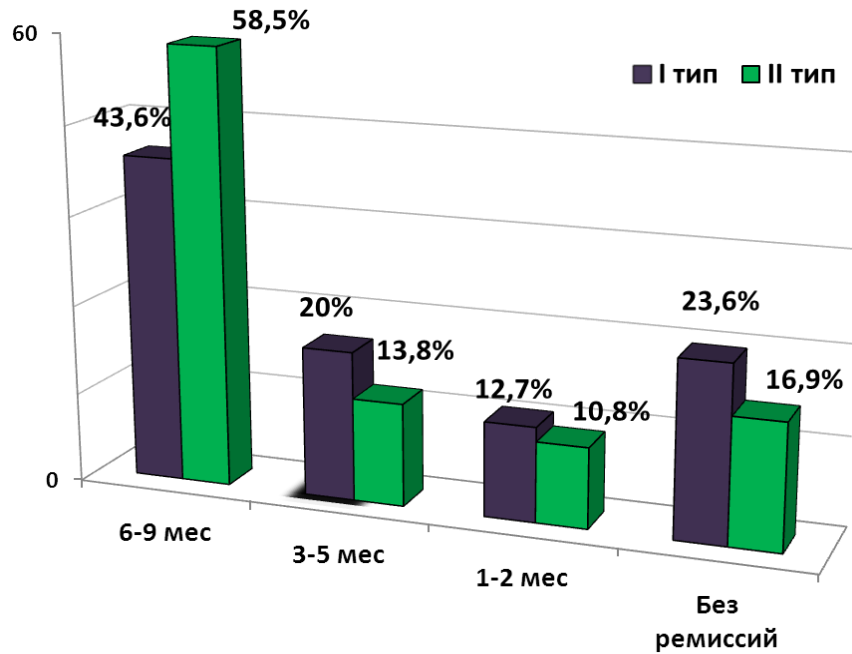


Рисунок 3.4. - Длительность ремиссий псориаза

Как показывают данные рисунка 3.4., больных с продолжительностью ремиссий 6-9 месяцев среди пациентов II типом заболевания (58,5%, $n = 38$), было в 1,34 ($p < 0,05$) раза больше, чем пациентов с семейным псориазом (43,6%, $n = 24$). Количество больных с короткими ремиссиями (до 1 – 2 месяцев) и с отсутствием ремиссий при I типе псориаза (36,3%, $n = 20$) выявлено больше (в 1,3 раза, $p < 0,05$), чем пациентов с II типом (27,7%, $n = 18$). Длительность ремиссии дерматоза у больных с II типом продолжалась, в среднем, $6,6 \pm 0,5$ месяцев, среди пациентов генетически-отягощенным - $5,6 \pm 0,6$ месяцев.

Из анамнеза выяснилось, что все обследованные больные, ввиду хронического, рецидивирующего течения псориаза, неоднократно обращались за помощью к врачам-дерматовенерологам, частота которых была следующей (рисунок 3.5).

Данные рисунка 3.5. свидетельствуют, что количество случаев обращения больных с обоими типами дерматоза в кожнодерматологические учреждения за медицинской помощью один раз в год и реже была примерно одинаковой [12,7% ($n = 7$) с наследственно-отягощенным псориазом против

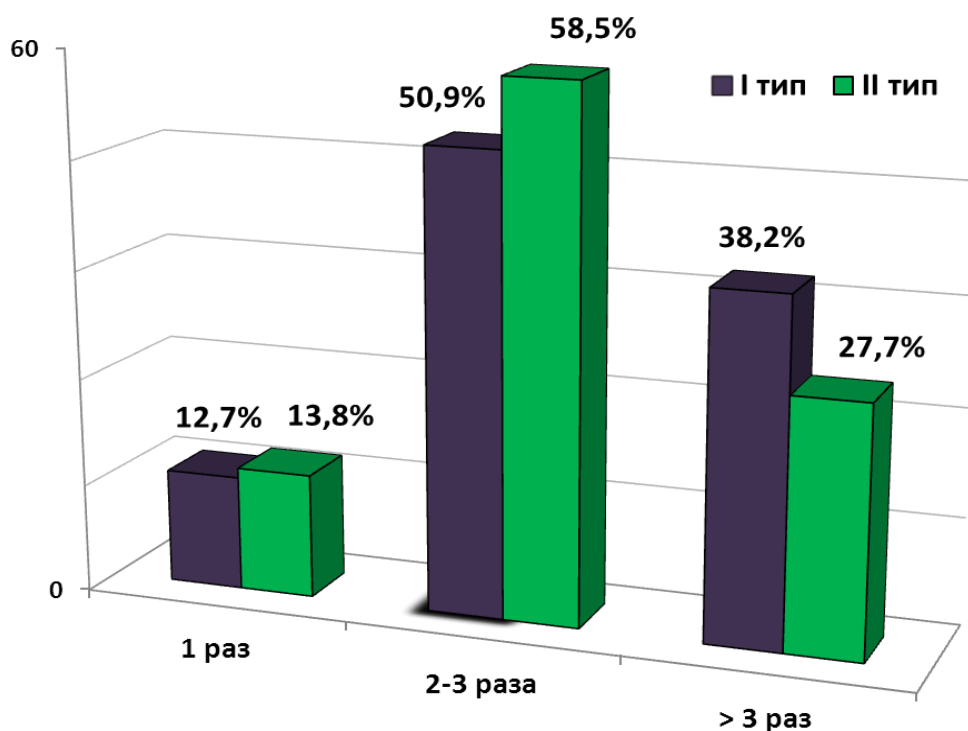


Рисунок 3.5. - Частота обращаемости больных разными типами псориаза [13,8% (n = 9) – спорадическим], 2-3 раза в год обращались 28 (50,9%) больных с I типом псориаза и 38 (58,5%) – с II, больше 3 раз в год – соответственно 20 (38,2%) и 18 (27,7%). Больные генетически-отягощенным типом псориаза более 3 раз в год к врачу обращались в 1,4 раза чаще, чем больные - спорадическим ($p < 0,05$).

Количество случаев стационарного лечения в течение одного года среди больных разными типами псориаза приведено на рисунке 3.6.

Данные рисунка 3.6. показывают, что у 30,9% (n = 17) пациентов генетически-обусловленным псориазом и 33,8% (n = 22) – спорадическим в течение года заболевание имело легкое течение, в связи с чем больные в госпитализации не нуждались, один раз в год стационарное лечение проведено 34,5% (n = 19) больным с I и 38,5% (n = 25) - с II типами дерматоза, 2 раза – соответственно 25,4% (n = 14) и 20% (n = 13), 3 раза – 9,1% (n = 5) и 6,1% (n = 4). Приведенные результаты свидетельствуют, что повторная (2-3 раза в год) госпитализация пациентов I типом псориаза проводилась достоверно (в 1,3 раза) чаще, чем спорадическим

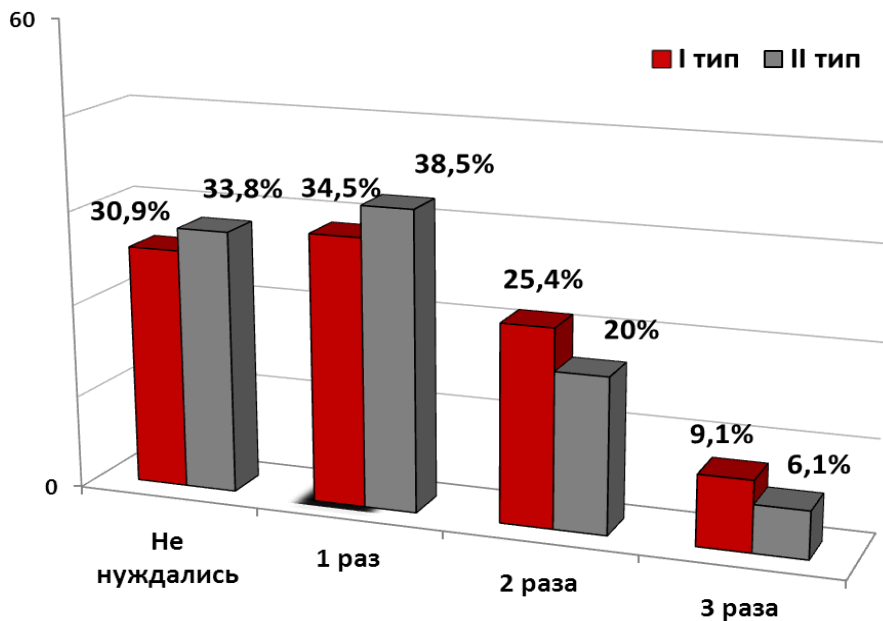


Рисунок 3.6. - Потребность в госпитализации у больных псориазом
(соответственно 34,5% и 26,1% больных, $p < 0,05$).

3.2. Клиника псориаза

Проявления псориаза на коже у пациентов двух групп заболевания были схожими и характеризовались наличием различной цветовой окраски (от розового до насыщенно-красного цвета) мономорфной папулезной сыпи. Свежие папулы (узелки) имели более яркий цвет, существующие давно – блеклый. Псориазные узелки были покрыты мелкопластинчатого или отрубевидного характера чешуйками серебристо-белой окраски, которые при поскабливании легко снимались. Папулы у больных с каплевидно-монетовидной формой псориаза имели размеры от 2-3 мм в диаметре до 1-2 см, округлых очертаний. У больных с папулезно-бляшечной клинической формой заболевания папулы имели размеры от чечевицы до 1-2-рублевой монеты, местами на туловище, конечностях сливаясь в бляшки размерами от ладони младенца до ладони взрослого человека, а у некоторых больных и больше, неправильной формы, имеющих местами причудливые очертания. У большинства больных обоими типами дерматоза псориазные высыпания

располагались преимущественно симметрично на волосистой части головы, разгибательных поверхностях конечностей, коже туловища.

У всех больных выявлена псориатическая триада, включающая три последовательных феномена: выраженное шелушение чешуйками серебристо-белого цвета, наподобие стеарина (феномен «стеаринового пятна»); полное снятие чешуек обнажает влажную блестящую поверхность (феномен терминальной пленки); дальнейшее покабливание приводит к появлению капельного кровотечения (феномен «кровяной росы», точечное кровотечение).

У больных прогрессирующей стадией псориаза наблюдались новые мелкие папулы размерами 1-2 мм, свободные от чешуек. Более старые элементы, размерами с чечевицу и больше, в центральной своей части покрывались чешуйками, оставляя периферические зоны свободными от чешуек (венчик роста). Определялась изоморфная реакция (феномен Кебнера), заключающаяся в наличии линейно расположенных мелких папул, по ходу царапин, порезов, трений и т.д., а также в появлении новых папул через 7-10 дней на месте нанесения царапин.

У больных в стационарной стадии новых папул не наблюдалось, вокруг элементов не отмечался венчик роста, папулы и бляшки полностью были покрыты серебристо-белыми чешуйками.

Поражение ногтей у больных генетически-отягощенным псориазом диагностировано в 1,9 раза чаще, чем у больных спорадическим [соответственно у 14,5% (n = 8) и 7,7% (n = 5)]. У большинства больных обоими типами заболевания на поверхности ногтей имелись точечные углубления, схожее с наперстком («симптом наперстка»). У части пациентов ногтевая пластинка легко крошилась, приобретая грязно-желтый цвет (дистрофия ногтей псориатического характера), наблюдался подногтевой гиперкератоз. У единичных больных ногтевые пластинки истончались, усиленно разрастались и напоминали птичий клюв (онихогрифоз).

Волосистая часть головы была поражена у 42 (76,4%) больных семейным псориазом и у 47 (72,3%) – спорадическим. На волосистой части головы у больных располагались резко ограниченные очаги поражения, размерами от фасоли до ладони (у части больных и больше), покрытые наслоениями чешуек серовато-белого цвета. У части больных высыпания располагались и на границе волосистой части головы и гладкой кожи. Обильное шелушение мелкопластинчатыми чешуйками серебристо-белого характера обнаружено у 32,7% (n = 18) больных генетически-отягощенным типом псориаза и 40% (n = 26) – спорадическим.

Псориаз на коже ладоней и подошв у большинства больных проявился округлыми, розово-красного цвета шелушащимися бляшками с поверхностными трещинами, распространенного характера. Среди пациентов семейным псориазом поражение ладоней и/или подошв выявлено в 1,6 раза чаще, чем среди больных спорадическим [соответственно 12,7% (n = 7) и 7,7% (n = 5)].

Субъективные ощущения, которые беспокоили большинство больных двумя типами псориаза, представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6. - Частота субъективных симптомов больных псориазом

Жалобы	I тип псориаза		II тип псориаза		p
	абс	%	абс	%	
Зуд	26	47,3	34	52,3	> 0,1
Жжение	3	5,4	3	4,6	> 0,1
Стягивание кожи	4	7,3	3	4,6	<0,05
Отсутствие жалоб	22	40	25	38,5	> 0,1
Всего	55	100	65	100	

p – статистическая значимость различия

Из данных таблицы 3.6. видно, что жалобы на зуд, жжение и чувство стягивания кожи беспокоили примерно одинаковое количество больных двумя типами псориаза [60% (n = 33) пациентов с I типом дерматоза против 61,5% (n = 40) - с II]. Следует отметить, что субъективные жалобы больные в

прогрессирующей стадии псориаза при обеих формах дерматоза (75% пациентов наследственно-обусловленным и 80% спорадическим псориазом) предъявляли значительно чаще, чем больные в стационарной стадии дерматоза (соответственно 28,6% и 33,3%).

Псориазические высыпания у больных обоими типами псориаза располагались на разных участках кожного покрова (таблица 3.7.).

Таблица 3.7. - Локализация высыпаний у больных псориазом

Анатомическая область	I тип псориаза		II тип псориаза		p
	абс	%	абс	%	
Волосистая часть головы	44	80	50	76,9	> 0,1
Лицо	15	27,3	30	46,1	<0,05
Туловище	46	83,6	52	80	> 0,1
Верхние конечности	51	92,7	59	90,8	> 0,1
Нижние конечности	47	89,1	58	89,2	> 0,1
Всего	55	100	65	100	

p – статистическая значимость различия

Как показывают данные таблицы 3.7., у всех пациентов с I и II типами псориазическая болезнь, с расположением папул и бляшек у большинства больных на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей, носила распространенный характер с примерно одинаковой частотой локализации сыпи в указанных анатомических областях.

Пациенты обоих типов имели разные стадии псориаза (рисунок 3.7.)

Как видно (рисунок 3.7.), прогрессирующей стадией страдали 67,2% (n = 37) больных с генетически-обусловленным типом псориаза, стационарной - 32,8% (n = 18), среди пациентов с спорадическим типом заболевания - соответственно 63,1% (n = 41) и 36,9% (n = 24).

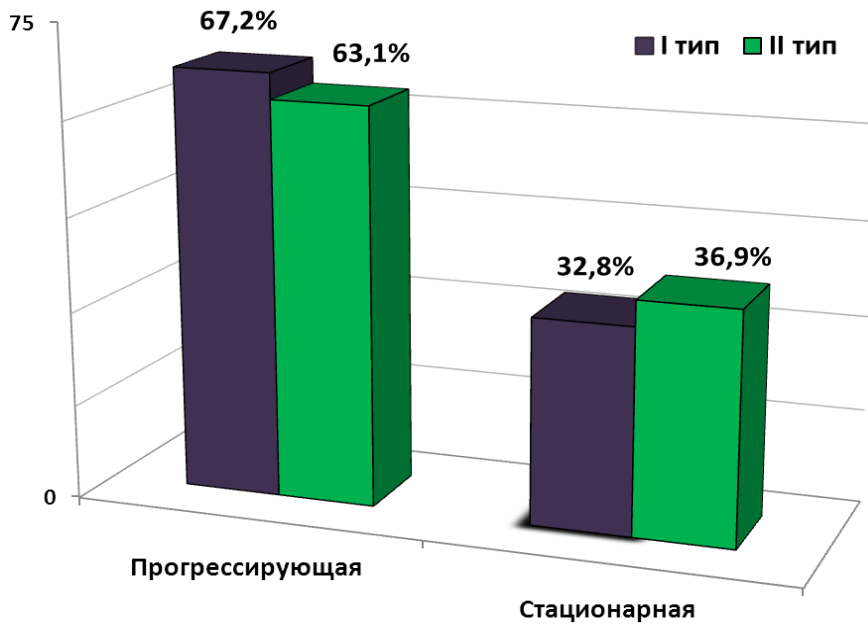


Рисунок 3.7. - Распределение больных с I и II типами псориаза в зависимости от стадии заболевания

Частота клинических форм псориаза у больных обеих групп была следующей (рисунок 3.8.).

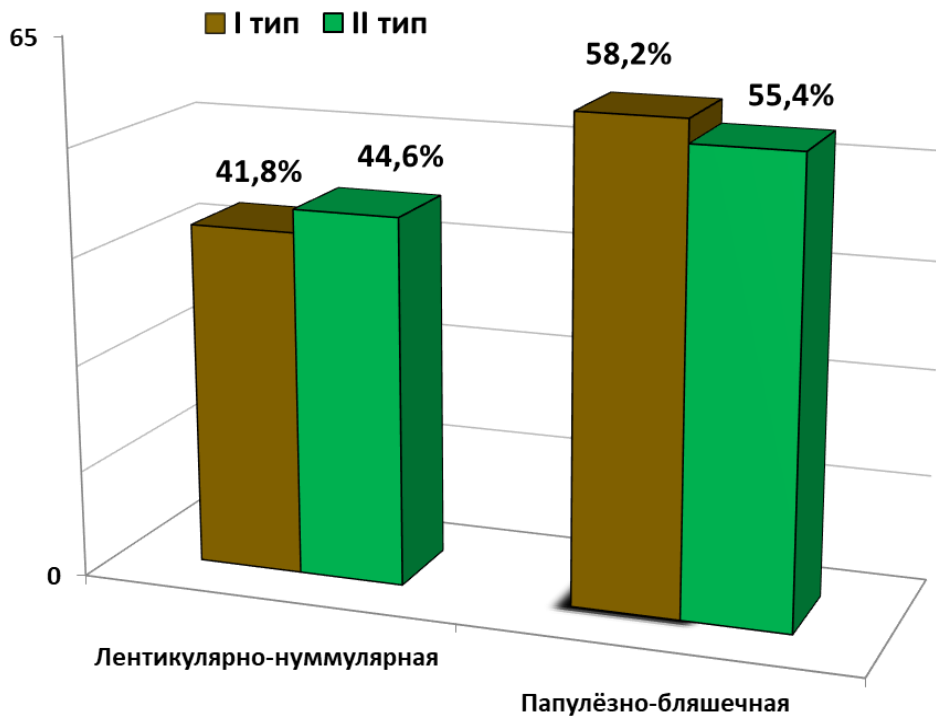


Рисунок 3.8. - Частота разных клинических форм псориаза у больных

Из данных рисунка 3.8. видно, что среди больных генетически-отягощенным типом псориаза папулезно-бляшечная клиническая форма дерматоза наблюдалась у 32 (58,2%) больных, лентикулярно-нуммулярная – у 23 (41,8%), среди больных спорадическим типом заболевания – соответственно у 36 (55,4%) и 29 (44,6%).

Оценка клинической картины заболевания у больных псориазом проведена с учетом выраженности и площади псориатических поражений (индекс PASI), что приведено в таблице 3.8

Таблица 3.8. - Значение индекса PASI у больных I и II типами псориаза

Значение индекса PASI	Больные с I типом		Больные с II типом		P
	абс	%	абс	%	
2-4	5	9,1	9	13,8	<0,05
5-7	12	21,8	17	26,1	> 0,1
8-12	22	40	25	38,5	> 0,1
13-17	10	18,2	9	13,8	<0,05
18-22	4	7,3	4	6,1	> 0,1
23-27	2	3,6	1	1,5	<0,02
Всего	55	100	65	100	

p – статистическая значимость различия

Из данных таблицы 3.8. видно, что почти одинаковое количество [40% (n = 22) пациентов с семейным типом псориаза и 38,5% (n = 25) – спорадическим] страдали распространенными, протекающими со средней тяжестью клинического течения формами заболевания (значение индекса PASI от 8-12). Среди пациентов с I типом заболевания относительно тяжелые (значение индекса PASI от 13 до 17) и тяжелые (индекс PASI от 18 и выше) варианты заболевания встречались значимо чаще (в 1,37 раза, $p < 0,05$), чем среди пациентов II типом дерматоза [соответственно у 29,4% (n = 16) и 21,5% (n = 14), $p < 0,05$]. В среднем значение индекса PASI у обследованных

больных составил $10,1 \pm 0,8$, среди больных I типом псориаза, $11,2 \pm 1,0$, среди больных II типом – $9,5 \pm 0,9$.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить некоторые особенности в клиническом течении псориатической болезни в Таджикистане:

- в структуре больных псориазом генетически-отягощенный вариант составляет 45,8%;
- у большинства больных первые клинические признаки (дебют) генетически-обусловленного псориаза начинаются в возрастном интервале 5 - 20 лет, спорадического – после 40 лет;
- длительность псориатической болезни у пациентов с I типом дерматоза продолжалась, в среднем, $15,8 \pm 1,3$ лет, II типом – достоверно меньше, $10,2 \pm 1,0$ лет ($p < 0,01$).
- 21-40 лет – возрастной период, в котором находятся большинство пациентов с наследственно-обусловленным псориазом, старше 40 лет – спорадическим;
- Клинически семейный тип псориаза протекает тяжелее, чем II тип: тяжелые и относительно тяжелые формы заболевания встречаются в 1,46 раза чаще ($p < 0,05$); ладонно-подошвенный псориаз и поражение ногтевых пластинок наблюдаются соответственно в 1,6 в 1,9 раза чаще; рецидивы дерматоза и длительно-непрерывное его течение встречаются в 1,3 раза больше ($p < 0,05$); к дерматологу больные обращаются в 1,4 раза чаще ($p < 0,05$), на 32% больше нуждаются в стационарном лечении ($p < 0,05$).

Глава 4. Результаты лабораторных исследований

В задачи диссертационной работы входило проведение иммунологических и биохимических исследований всем 120 пациентам псориазом в динамике лечения.

4.1. Результаты иммунологических исследований

Состояние исследованных у пациентов псориазом показателей клеточного и гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. – Иммунологические нарушения у больных псориазом

Показатель	Контрольная группа	Больные (n = 120)	p
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,75 \pm 0,15	1,67 \pm 0,12	>0,1
Лимфоциты, %	30,6 \pm 2,1	27,4 \pm 1,8	> 0,1
CD3-лимфоциты, %	72,4 \pm 3,3	58,8 \pm 2,3	<0,01
CD4-лимфоциты, %	44,7 \pm 2,2	34,7 \pm 1,9	<0,01
CD8-лимфоциты, %	27,8 \pm 1,8	22,2 \pm 1,6	<0,05
CD4 / CD8	1,61 \pm 0,13	1,56 \pm 0,12	> 0,1
CD19-лимфоциты, %	13,3 \pm 0,9	15,5 \pm 1,0	> 0,1
IgA, г/л	1,85 \pm 0,12	2,96 \pm 0,22	<0,001
IgM, г/л	1,66 \pm 0,12	2,42 \pm 0,18	<0,01
IgG, г/л	13,2 \pm 1,0	20,5 \pm 1,5	<0,001
ЦИК, г/л	2,67 \pm 0,19	3,89 \pm 0,22	<0,001
ФАЛ, %	77,5 \pm 5,8	56,3 \pm 4,5	< 0,01
ФЧ	6,2 \pm 0,5	4,2 \pm 0,4	<0,01
ФНО- α , пг/мл	7,96 \pm 0,51	12,66 \pm 0,83	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	2,47 \pm 0,17	4,65 \pm 0,29	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	6,88 \pm 0,45	4,97 \pm 0,31	<0,01

p – статистическая значимость различия (по критерию Стьюдента)

Как показывают данные таблицы 4.1., у больных псориазом в периферической крови отмечается подавление активности лимфоцитов – основных иммунокомпетентных клеток, что выявилось достоверным снижением в сравнении с данными здоровых людей содержания всех трех основных показателей клеточного иммунитета: CD3 (Т-общих) лимфоцитов ($p < 0,01$), CD4 (Т-хелперной, $p < 0,01$) и CD8 (Т-супрессорной, $p < 0,05$) субпопуляций Т- лимфоцитов.

Увеличение количества CD3– лимфоцитов выявлено у 19 (15,8%) пациентов, уменьшение - у 62 (51,7%), в пределах нормальных величин - у 39 (32,5%). Количество хелперной (CD4) субпопуляции лимфоцитов имело тенденцию к увеличению у 18 (15%) пациентов, находилось в пределах нормальных величин – у 38 (31,7%), уменьшено - у 64 (53,3%). Высокие цифры содержания CD8-супрессорных Т-лимфоцитов обнаружены у 23 (19,2%) больных, нормальный уровень - у 52 (43,3%), уменьшение - у 45 (37,5%).

Уровень показателей гуморального иммунитета у больных псориазом был достоверно увеличен, что указывает на повышение его активности. Количество сывороточного Ig A у больных дерматозом в 1,6 раза превышало данные здоровых людей, Ig M и Ig G - в 1,5 раза. Содержание Ig A было больше, чем в контрольной группе, у 63 (52,5%) пациентов, понижено - у 26 (21,7%), у 31 (25,8%) – соответствовало значениям здоровых людей. Повышение IgG зафиксировано у 66 (55%) пациентов, понижение – у 17 (14,7%), соответствовало нормальным величинам – у 37 (30,8%). Значительные изменения определены в содержании ЦИК, которые в 1,5 раза были больше, чем в контрольной группе. Высокие цифры содержания ЦИК выявлены у 69 (57,5%) пациентов, низкие – у 20 (16,7%), нормальные – у 31 (25,8%). Угнетение неспецифических факторов защиты у больных псориазом характеризовалось низкими результатами показателей активности нейтрофильных лейкоцитов и фагоцитарного числа. Количество ФАЛ и ФЧ было уменьшено соответственно у 62 (51,7%) и 56 (46,7%) больных, в

пределах нормальных величин – у 39 (32,5%) и 41 (34,2%), повышены – у 19 (15,8%) и 23 (19,2%).

Значительные нарушения у больных псориазом выявляются со стороны активности изученных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови больных псориазом в количественном содержании намного превышали данные контрольной группы: ФНО- α – в 1,6 раза ($p < 0,001$), ИЛ-6 – в 1,9 раза ($p < 0,001$). В тоже время, активность противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у больных дерматозом, наоборот, была значимо угнетена – в 1,4 раза ($p < 0,01$).

Выраженность иммунологических нарушений у больных псориазом зависела от стадии заболевания. Уровень показателей иммунологических показателей у пациентов в прогрессирующей и стационарной стадиях дерматоза отражен в таблице 4.2.

Таблица 4.2. - Состояние иммунологических показателей больных псориазом с разными стадиями заболевания

Показатель	Контр. группа	Стадии псориаза	
		Прогрессирующая (n = 78)	Стационарная (n = 42)
Лимфоциты, абс.	1,75 ± 0,15	1,59 ± 0,13	1,79 ± 0,14
Лимфоциты, %	30,6 ± 2,1	26,4 ± 1,9	28,8 ± 2,0
CD3 (Т-лимфоциты), %	72,4 ± 3,3	56,6 ± 2,5 ³	62,8 ± 2,6 ¹
CD4 (Т-хелперы), %	44,7 ± 2,2	32,3 ± 2,0 ⁴	37,1 ± 2,1 ¹
CD8 (Т супрессоры), %	27,8 ± 1,8	20,5 ± 1,7 ³	23,7 ± 1,8
CD4 / CD8	1,61 ± 0,13	1,58 ± 0,13	1,56 ± 0,14
CD19 (В-лимф.), %	13,3 ± 0,9	14,9 ± 1,1	16,2 ± 1,2
IgA, г/л	1,85 ± 0,12	3,17 ± 0,23 ⁴	2,63 ± 0,24 ²
IgM, г/л	1,66 ± 0,12	2,65 ± 0,19 ⁴	2,22 ± 0,20 ¹
IgG, г/л	13,2 ± 1,0	22,8 ± 1,6 ⁴⁽¹⁾	17,9 ± 1,7 ¹

Продолжение таблицы 4.2.

ЦИК, г/л	2,67 ± 0,19	4,18 ± 0,24 ⁴⁽¹⁾	3,48 ± 0,25 ²
ФАЛ, %	77,5 ± 5,8	54,2 ± 4,6 ³	58,3 ± 4,7 ²
ФЧ	6,2 ± 0,5	3,8 ± 0,4 ³	4,6 ± 0,5 ¹
ФНО-α пг/мл	7,96 ± 0,51	13,45 ± 0,86 ⁴	11,33 ± 0,88 ³
ИЛ-6 пг/мл	2,47 ± 0,17	5,22 ± 0,31 ⁴⁽³⁾	3,74 ± 0,33 ³
ИЛ-10 пг/мл	6,88 ± 0,45	4,57 ± 0,33 ⁴⁽¹⁾	5,65 ± 0,36 ²

Примечание: статистическая значимость различия к показателям здоровых людей: 1 – $p < 0,05$; 2 – $p < 0,02$; 3 – $p < 0,01$; 4 – $p < 0,001$; статистическая значимость различия к показателям больных стационарной стадией: (1) – $p < 0,05$, (3) – $p < 0,01$.

Данные таблицы 4.2. показывают, что в периферической крови больных с прогрессирующей стадией псориаза определяются выраженные относительно здоровых людей иммунологические нарушения, которые выразились изменением 12 из 16 исследованных показателей. Со стороны показателей клеточного иммунитета определяется уменьшение количества CD3 – лимфоцитов ($p < 0,01$), CD4 – хелперной ($p < 0,001$) и CD8 – супрессорной ($p < 0,01$) субпопуляций, ФАЛ ($p < 0,01$) и ФЧ снижены ($p < 0,01$). Активация гуморального иммунитета обозначилась высоким уровнем Ig A ($p < 0,001$), Ig M и Ig G ($p < 0,001$), ЦИК ($p < 0,001$). Наблюдалась высокая активность провоспалительных ФНО-α (в 1,7 раза выше нормальных данных, $p < 0,001$) и ИЛ-6 (в 2,1 раза, $p < 0,001$) и низкая – противовоспалительного ИЛ-10 ($p < 0,001$) цитокинов.

Менее выраженные иммунологические нарушения выявлены у больных со стационарной стадией псориаза, у которых были изменены 11 из 16 иммунологических показателей. Активность клеточного отдела иммунитета была подавлена за счет уменьшения количества CD3 ($p < 0,01$) лимфоцитов, их CD4 – хелперной субпопуляции ($p < 0,02$). Также наблюдались низкая ФАЛ ($p < 0,02$) и ФЧ ($p < 0,05$).

Гуморальный иммунитет проявил увеличение активности, что выразилось повышенным уровнем Ig A ($p < 0,02$), Ig M ($p < 0,05$) и Ig G ($p < 0,05$), а также ЦИК ($p < 0,02$).

Содержание ФНО- α в 1,4 раза превышало нормальные величины ($p < 0,001$), ИЛ-6 - в 1,5 раза ($p < 0,01$), а ИЛ-10, наоборот, в 1,2 раза – было ниже ($p < 0,02$),

Таким образом, у пациентов, как в стадии прогрессирования, так и стабилизации псориатической болезни выявленные иммунологические нарушения указывают на угнетение клеточного иммунитета, больше выраженное у больных с прогрессирующей стадией.

О более глубоких изменениях в иммунной системе у больных с прогрессирующей стадией псориаза указывает достоверное по сравнению с больными со стационарной стадией дерматоза увеличение у них содержания Ig G ($p < 0,05$), ЦИК ($p < 0,05$), ИЛ-6 ($p < 0,01$) и снижение - ИЛ-10 ($p < 0,05$).

Иммунологические нарушения при различных клинических формах заболевания выражены были по-разному, что отражено в таблице 4.3.

Таблица 4.3. - Состояние иммунологических показателей больных с разными клиническими формами псориаза

Показатель	Контрольная группа	Клинические формы	
		каплевидно-монетовидная (n = 52)	инфильтративно-бляшечная (n = 68)
Лимфоциты, $\times 10^9$	$1,75 \pm 0,15$	$1,76 \pm 0,14$	$1,60 \pm 0,13$
Лимфоциты, %	$30,6 \pm 2,1$	$28,3 \pm 2,1$	$26,7 \pm 2,0$
CD3 (Т-лимфоциты), %	$72,4 \pm 3,3$	$61,6 \pm 2,7^2$	$56,4 \pm 2,6^3$
CD4 (Т-хелперы), %	$44,7 \pm 2,2$	$36,3 \pm 2,2^2$	$32,8 \pm 2,1^4$
CD8 (Т-супрессоры), %	$27,8 \pm 1,8$	$23,5 \pm 1,8$	$20,9 \pm 1,7^2$
CD4 / CD8	$1,61 \pm 0,13$	$1,54 \pm 0,14$	$1,57 \pm 0,13$
CD19 (В-лимф.), %	$13,3 \pm 0,9$	$16,1 \pm 1,2$	$15,0 \pm 1,1$

Продолжение таблицы 4.3.

IgA, г/л	1,85 ± 0,12	2,51 ± 0,24 ¹	3,29 ± 0,25 ⁴⁽¹⁾
IgM, г/л	1,66 ± 0,12	2,18 ± 0,21 ¹	2,59 ± 0,20 ⁴
IgG, г/л	13,2 ± 1,0	18,3 ± 1,7 ²	22,5 ± 1,6 ⁴
ЦИК, г/л	2,67 ± 0,19	3,42 ± 0,25 ²	4,29 ± 0,24 ⁴⁽²⁾
ФАЛ, %	77,5 ± 5,8	59,3 ± 4,8 ¹	53,8 ± 4,7 ³
ФЧ	6,2 ± 0,5	4,8 ± 0,5	3,8 ± 0,4 ³
ФНО-α пг/мл	7,96 ± 0,51	11,14 ± 0,85 ³	13,92 ± 0,87 ⁴⁽¹⁾
ИЛ-6 пг/мл	2,47 ± 0,17	3,95 ± 0,32 ³	5,17 ± 0,33 ⁴⁽²⁾
ИЛ-10 пг/мл	6,88 ± 0,45	5,51 ± 0,34 ²	3,88 ± 0,32 ⁴⁽²⁾

Примечание: статистическая значимость различия к показателям контрольной группы: 1 – $p < 0,05$; 2 – $p < 0,02$; 3 – $p < 0,01$; 4 – $p < 0,001$; статистическая значимость различия между показателями обеих групп: (1) – $p < 0,05$, (2) – $p < 0,02$.

Как видно из данных таблицы 4.3., у пациентов с лентикулярно-нумулярной формой заболевания из 16 исследованных иммунологических показателей отмечается нарушение 10. Выявлено низкое по сравнению со здоровыми людьми количественное содержание CD3 ($p < 0,02$) и CD4 ($p < 0,02$) лимфоцитов, а также ФАЛ ($p < 0,05$). Обнаруженные нарушения, в первую очередь снижение уровня CD3 и CD4 лимфоцитов, указывают, что у больных каплевидно-монетовидной формой псориаза наблюдается подавление клеточного иммунитета. Со стороны гуморального иммунитета выявлено повышение его активности, о чем свидетельствуют повышенные цифры содержания Ig A ($p < 0,05$), Ig M ($p < 0,05$) и Ig G ($p < 0,02$), ЦИК ($p < 0,02$). Активность провоспалительных ФНО-α и ИЛ-6 была повышена (p соответственно $< 0,01$), а противовоспалительного ИЛ-10 - снижена ($p < 0,02$).

Более выраженные иммунологические нарушения наблюдались у больных, страдавших инфильтративно-бляшечным псориазом, при котором

были изменены 12 из 16 показателей. Содержание CD3 ($p < 0,01$), CD4 ($p < 0,001$) и CD8 ($p < 0,01$) лимфоцитов было низким, также, как и ФАЛ ($p < 0,01$), ФЧ ($p < 0,01$) и ИЛ-10 ($p < 0,001$). Уровень Ig A, Ig M, Ig G, ЦИК, ФНО- α и ИЛ-6 был высоким (p у всех показателей $< 0,001$). Подавление активности ФАЛ и ФЧ выражено сильнее, чем у больных с каплевидно – монетовидной формой псориаза.

На большую степень иммунологических нарушений у больных инфильтративно-бляшечным псориазом по сравнению с больными с каплевидно – монетовидной формой заболевания показывает достоверное у них увеличение содержания Ig A ($p < 0,05$), ЦИК ($p < 0,02$), ФНО- α ($p < 0,05$), ИЛ-6 ($p < 0,02$) и снижение - ИЛ-10 ($p < 0,02$).

Состояние иммунологических показателей больных псориазом в зависимости от длительности псориаза было следующим (таблица 4.4.).

Таблица 4.4. - Состояние иммунологических показателей больных псориазом в зависимости от давности заболевания

Показатель	Контрольная группа	Длительность болезни	
		До 10 лет (n = 63)	Свыше 10 лет (n = 57)
Лимфоциты, $\times 10^9$	1,75 \pm 0,15	1,72 \pm 0,14	1,62 \pm 0,13
Лимфоциты, %	30,6 \pm 2,1	28,1 \pm 2,0	27,1 \pm 1,9
CD3 (Т-лимфоциты), %	72,4 \pm 3,3	63,2 \pm 2,5 ¹	54,7 \pm 2,4 ³
CD4 (Т-хелперы), %	44,7 \pm 2,2	37,1 \pm 2,1 ¹	32,3 \pm 2,0 ⁴
CD8 (Т-супрессоры), %	27,8 \pm 1,8	24,1 \pm 1,6	20,1 \pm 1,5 ³
CD4 / CD8	1,61 \pm 0,13	1,54 \pm 0,14	1,61 \pm 0,13
CD19 (В-лимф.), %	13,3 \pm 0,9	15,8 \pm 1,2	15,0 \pm 1,1
IgA, г/л	1,85 \pm 0,12	2,63 \pm 0,25 ²	3,17 \pm 0,24 ⁴
IgM, г/л	1,66 \pm 0,12	2,16 \pm 0,20 ¹	2,65 \pm 0,19 ⁴
IgG, г/л	13,2 \pm 1,0	18,1 \pm 1,6 ¹	22,9 \pm 1,7 ⁴⁽¹⁾
ЦИК, г/л	2,67 \pm 0,19	3,35 \pm 0,25 ¹	4,45 \pm 0,26 ⁴⁽²⁾

Продолжение таблицы 4.4.

ФАЛ, %	77,5 ± 5,8	60,3 ± 4,7 ¹	52,2 ± 4,6 ³
ФЧ	6,2 ± 0,5	4,4 ± 0,5 ¹	3,9 ± 0,4 ³
ФНО-α пг/мл	7,96 ± 0,51	10,85 ± 0,87 ³	14,15 ± 0,89 ^{4 (2)}
ИЛ-6 пг/мл	2,47 ± 0,17	4,03 ± 0,32 ³	5,10 ± 0,31 ^{4 (3)}
ИЛ-10 пг/мл	6,88 ± 0,45	5,43 ± 0,34 ²	3,32 ± 0,33 ^{4 (3)}

Примечание: статистическая значимость различия к показателям контрольной группы: 1 – $p < 0,05$; 2 – $p < 0,02$; 3 – $p < 0,01$; 4 – $p < 0,001$; статистическая значимость различия между данными обеих групп: (1) – $p < 0,05$, (2) – $p < 0,02$, (3) – $p < 0,01$.

Из данных таблицы 4.4. видно, что нарушения в клеточном звене иммунитета у больных с продолжительностью псориатического процесса до 10 лет обнаруживались уменьшением количественного содержания CD3 ($p < 0,05$) и CD4 ($p < 0,05$) лимфоцитов, ФАЛ ($p < 0,05$), ФЧ ($p < 0,05$) и ИЛ-10 ($p < 0,02$) при одновременном увеличении содержания сывороточных иммуноглобулинов А ($P < 0,02$), М ($P < 0,05$), G ($P < 0,05$), а также ЦИК ($p < 0,05$), ФНО-α ($p < 0,01$) и ИЛ-6 ($p < 0,01$).

Значительно заметнее были нарушения у больных с длительностью патологического процесса свыше 10 лет. Констатировано дальнейшее понижение содержания CD3 ($p < 0,01$), CD4 ($p < 0,001$) и CD8 ($p < 0,01$) лимфоцитов, неспецифических факторов защиты – ФАЛ ($p < 0,01$) и ФЧ ($p < 0,01$) и противовоспалительного ИЛ-10 ($p < 0,001$), что указывает на возрастающее с годами угнетение клеточного иммунного ответа у больных псориазом. Со стороны показателей гуморального иммунитета зарегистрирован высокий уровень содержания IgA ($p < 0,001$), IgG ($p < 0,001$), IgM ($p < 0,005$), ЦИК ($p < 0,001$), а также провоспалительных цитокинов ФНО-α ($p < 0,001$) и ИЛ-6 ($p < 0,001$).

Важным вопросом является определение и сравнение иммунного статуса больных наследственно – обусловленным и спорадическим типами псориаза между собой, что отражено в таблице 4.5.

Таблица 4.5. - Состояние иммунологических показателей больных с разными типами псориаза

Показатель	Контроль- ная группа	Типы псориаза	
		I тип (n = 55)	II тип (n = 65)
Лимфоциты, $\times 10^9$	$1,75 \pm 0,15$	$1,53 \pm 0,14$	$1,83 \pm 0,15$
Лимфоциты, %	$30,6 \pm 2,1$	$25,8 \pm 2,0$	$29,1 \pm 2,1$
CD3 (Тлимфоциты), %	$72,4 \pm 3,3$	$55,3 \pm 2,5^4$	$62,1 \pm 2,4^2$
CD4 (Т-хелперы), %	$44,7 \pm 2,2$	$31,5 \pm 2,1^{4(1)}$	$37,9 \pm 2,2^1$
CD8 (Т-супрессоры), %	$27,8 \pm 1,8$	$19,9 \pm 1,7^3$	$24,2 \pm 1,8$
CD4 / CD8	$1,61 \pm 0,13$	$1,58 \pm 0,14$	$1,57 \pm 0,15$
CD19 (В-лимф.), %	$13,3 \pm 0,9$	$16,2 \pm 1,2$	$14,5 \pm 1,1$
IgA, г/л	$1,85 \pm 0,12$	$3,21 \pm 0,24^4$	$2,74 \pm 0,21^3$
IgM, г/л	$1,66 \pm 0,12$	$2,61 \pm 0,21^4$	$2,26 \pm 0,19^2$
IgG, г/л	$13,2 \pm 1,0$	$23,1 \pm 1,7^{4(2)}$	$18,1 \pm 1,4^2$
ЦИК, г/л	$2,67 \pm 0,19$	$4,18 \pm 0,24^{4(1)}$	$3,48 \pm 0,22^2$
ФАЛ, %	$77,5 \pm 5,8$	$53,6 \pm 4,6^3$	$58,9 \pm 4,8^2$
ФЧ	$6,2 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,4^3$	$4,8 \pm 0,5^1$
ФНО- α пг/мл	$7,96 \pm 0,51$	$13,75 \pm 0,86^{4(1)}$	$11,26 \pm 0,82^2$
ИЛ-6 пг/мл	$2,47 \pm 0,17$	$5,27 \pm 0,32^{4(1)}$	$4,13 \pm 0,28^4$
ИЛ-10 пг/мл	$6,88 \pm 0,45$	$4,37 \pm 0,33^{4(1)}$	$5,42 \pm 0,36^1$

Примечание: статистическая значимость различия к показателям контрольной группы: 1 – $p < 0,05$; 2 – $p < 0,02$; 3 – $p < 0,01$; 4 – $p < 0,001$; статистическая значимость различия между данными обеих групп: (1) – $p < 0,05$, (2) – $p < 0,02$.

Данные таблицы 4.5. свидетельствуют, что иммунологические нарушения у больных обоими типами псориаза схожи, однако у больных с I типом заболевания они более выражены, что определяется большей по сравнению с данными больных II типом степенью отклонения достоверно измененных иммунологических показателей от данных контрольной группы. Так, содержание CD3 – лимфоцитов у больных с I типом дерматоза по отношению к данным контрольной группы уменьшилось на 31%, CD4 лимфоцитов – на 42%, CD8 лимфоцитов – на 40%, ФАЛ – на 45%, ФЧ – на 72%, ИЛ-10 – на 57%. У пациентов спорадическим псориазом эти данные уменьшились менее значимо – соответственно на 16%, 18%, 14%, 32%, 29% и 25%. Количество IgA у больных с I типом псориаза было значительно увеличено - на 73%, IgM - на 57%, IgG – на 75%, ЦИК – на 57%, ФНО- α – на 73%, ИЛ-6 – на 113%, у больных II типом – менее (IgA - на 48%, IgM - на 36%, IgG – на 37%, ЦИК – на 30%, ФНО- α – на 41%, ИЛ-6 – на 63%).

О большей степени изменений в системе иммунитета у больных генетически-отягощенным типом псориаза показывает также достоверно меньшее у них в сравнении с данными пациентов II типом заболевания количество CD₄ лимфоцитов ($p < 0,05$), ИЛ-10 ($p < 0,01$) и повышенный в периферической крови уровень IgG ($p < 0,02$), ЦИК ($p < 0,05$), в том числе большая активность ФНО- α ($p < 0,05$) и ИЛ-6 ($p < 0,05$).

4.2. Результаты биохимических исследований

Изучение состояния показателей липидного обмена у 120 больных псориазом дало следующие результаты (таблица 4.6.)

Таблица 4.6. - Состояние показателей липидного обмена у больных псориазом

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Больные (n = 120)	p
Холестерин общий, ммоль/л	3,65 ± 0,25	4,97 ± 0,27	< 0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,15 ± 0,08	1,56 ± 0,09	< 0,01

Продолжение таблицы 4.6.

ЛПВП, ммоль/л	1,23 ± 0,07	1,34 ± 0,08	> 0,1
ЛПНП, ммоль/л	2,26 ± 0,17	3,62 ± 0,23	< 0,001
ЛПОНП, ммоль/л	0,76 ± 0,06	0,88 ± 0,05	>0,1

p – статистическая значимость различия по критерию Стьюдента

Как свидетельствуют данные таблицы 4.6., в сыворотке крови пациентов псориазом наблюдается дислипидемия, выражающаяся в значимом в сравнении с контрольной группой повышении содержания общего холестерина ($p < 0,01$), липопротеидов низкой плотности ($p < 0,001$) и триглицеридов ($p < 0,01$). Увеличение уровня общего холестерина констатировано у 62 (51,7%) пациентов, снижение – у 19 (15,8%), было в пределах нормальных величин – у 39 (32,5%). Количество триглицеридов выше данных здоровых людей было у 61 (50,8%) больного, в пределах нормальных величин – у 43 (35,8%), понижено – у 16 (13,31%). Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) был высоким у 69 (57,5%) больных, низким – у 15 (12,5%), соответствовал нормальным величинам – у 36 (30%).

Состояние показателей липидограммы у больных разными стадиями псориаза отличалось (таблица 4.7.).

Таблица 4.7. - Состояние показателей липидного обмена у больных с разными стадиями псориаза

Показатель	Контрольная группа	Стадии псориаза	
		Прогрессирующая (n = 78)	Стационарная (n = 42)
Холестерин общ., ммоль/л	3,65 ± 0,25	5,15 ± 0,29 ⁴	4,74 ± 0,30 ³
Триглицериды, ммоль/л	1,15 ± 0,08	1,68 ± 0,10 ³	1,43 ± 0,11 ¹
ЛПВП, ммоль/л	1,23 ± 0,07	1,43 ± 0,10	1,27 ± 0,11
ЛПНП, ммоль/л	2,26 ± 0,17	3,83 ± 0,25 ⁴	3,43 ± 0,26 ³

ЛПОНП, ммоль/л	0,76 ± 0,06	0,99 ± 0,08 ¹	0,79 ± 0,07
----------------	-------------	--------------------------	-------------

Примечание: статистическая значимость различий к данным контрольной группы: 1 – p < 0,05; 3 – p < 0,01; p < 0,001.

Из данных таблицы 4.7. видно, что у больных со стационарной стадией псориаза отмечается повышение количества общего холестерина (p < 0,01), триглицеридов (p < 0,05) и липопротеидов низкой плотности (p < 0,01). Значительно большие нарушения со стороны липидного обмена выявлено у больных с прогрессирующей стадией дерматоза, у которых, помимо значительного увеличения уровня общего холестерина (p < 0,001), триглицеридов (p < 0,01) и ЛПНП (p < 0,001), определено повышение количества ЛПОНП (p < 0,05). Разницы в содержании показателей липидов у больных обоими типами псориаза не выявлено (различия статистически не значимы).

Состояние показателей липидного обмена у больных с разными клиническими формами псориаза было следующим (таблица 4.8.).

Таблица 4.8. - Состояние показателей липидного обмена у больных с разными клиническими формами псориаза

Показатель	Контрольная группа	Клинические формы	
		Каплевидно – монетовидная (n = 52)	Папулезно – бляшечная (n = 68)
Холестерин общ., ммоль/л	3,65 ± 0,25	4,68 ± 0,29 ²	5,31 ± 0,30 ⁴
Триглицериды, ммоль/л	1,15 ± 0,08	1,45 ± 0,10 ³	1,66 ± 0,11 ³
ЛПВП, ммоль/л	1,23 ± 0,07	1,29 ± 0,10	1,37 ± 0,11
ЛПНП, ммоль/л	2,26 ± 0,17	3,20 ± 0,26 ³	3,98 ± 0,25 ⁴⁽¹⁾
ЛПОНП, ммоль/л	0,76 ± 0,06	0,78 ± 0,07	0,96 ± 0,08 ¹

Примечание: статистическая значимость различий к данным контрольной группы: 1 – p < 0,05; 2 – p < 0,02; 3 – p < 0,01, 4 – p < 0,001; статистическая значимость различий между данными обеих групп: (1) – p < 0,05.

Из приведенных данных таблицы 4.8. видно, что в сыворотке крови больных с каплевидно-монетовидной клинической формой псориаза зафиксировано увеличение содержания общего холестерина ($p < 0,02$), триглицеридов ($p < 0,01$) и ЛПНП ($p < 0,01$).

Более выраженные нарушения липидного обмена выявляются при папулезно – бляшечной форме псориаза, при которой у больных определено увеличение общего холестерина ($p < 0,001$), триглицеридов ($p < 0,01$), ЛПНП ($p < 0,001$), а также ЛПОНП ($p < 0,05$).

Следует отметить, что содержание ЛПНП в сыворотке крови больных с папулезно-бляшечным псориазом было достоверно больше ($p < 0,05$), чем у больных каплевидно – монетовидной формой заболевания, что свидетельствует о большей выраженности степени нарушения липидного обмена у них.

Содержание показателей липидных фракций у больных псориазом с продолжительностью заболевания изменялось, о чем демонстрируют данные таблицы 4.9.

Таблица 4.9. - Состояние показателей липидного обмена у больных псориазом в зависимости от длительности заболевания

Показатель	Контрольная группа	Длительность заболевания	
		До 10 лет (n = 56)	Свыше 10 лет (n = 74)
Холестерин общ., ммоль/л	3,65 ± 0,25	4,57 ± 0,30 ¹	5,26 ± 0,31 ⁴
Триглицериды, ммоль/л	1,15 ± 0,08	1,46 ± 0,10 ¹	1,62 ± 0,09 ³
ЛПВП, ммоль/л	1,23 ± 0,07	1,28 ± 0,09	1,38 ± 0,10
ЛПНП, ммоль/л	2,26 ± 0,17	3,39 ± 0,25 ³	3,79 ± 0,26 ⁴
ЛПОНП, ммоль/л	0,76 ± 0,06	0,81 ± 0,07	0,93 ± 0,06 ¹

Примечание: статистическая значимость различий к данным контрольной группы: 1 – $p < 0,05$; 2 – $p < 0,02$; 3 – $p < 0,01$; 4 – $p < 0,001$.

Результаты таблицы 4.9. показывают, что у пациентов, страдающих псориазом до 10 лет, в сравнении с данными контрольной группы,

определяется увеличение количества общего холестерина ($p < 0,05$), триглицеридов ($p < 0,05$) и ЛПНП ($p < 0,01$). Аналогичные, но более глубокие нарушения липидного обмена выявлены среди пациентов, болеющих дерматозом больше 10 лет. У них, дополнительно, отмечалось достоверное повышение содержания ЛПОНП ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между показателями обеих групп не выявлено.

Состояние ингредиентов липидного обмена у пациентов с I и II типами псориаза было следующим (таблица 4.10).

Таблица 4.10. - Состояние показателей липидного обмена у больных с разными типами псориаза

Показатель	Контрол. группа	Типы псориаза	
		I тип (n = 55)	II тип (n = 65)
Холестерин общий, ммоль/л	$3,65 \pm 0,25$	$4,55 \pm 0,26^2$	$5,33 \pm 0,25^{4(1)}$
Триглицериды, ммоль/л	$1,15 \pm 0,08$	$1,49 \pm 0,11^2$	$1,62 \pm 0,10^3$
ЛПВП, ммоль/л	$1,23 \pm 0,07$	$1,28 \pm 0,10$	$1,39 \pm 0,09$
ЛПНП, ммоль/л	$2,26 \pm 0,17$	$3,17 \pm 0,25^3$	$4,01 \pm 0,26^{4(1)}$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,76 \pm 0,06$	$0,85 \pm 0,07$	$0,90 \pm 0,06$

Примечание: статистическая значимость различий к данным контрольной группы: 2 – $p < 0,02$, 3 – $p < 0,01$, 4 – $p < 0,001$; статистическая значимость различий между данными обеих групп: (1) – $p < 0,05$

Данные таблицы 4.10. показывают, что у больных обоими типами псориаза по сравнению с контрольной группой были изменены одни и те же показатели липидного обмена: общий холестерин (p соответственно $< 0,02$ и $< 0,001$), триглицериды ($p < 0,02$ и $< 0,01$), ЛПНП ($p < 0,01$ и $< 0,001$). У больных II типом заболевания нарушения со стороны липидного обмена выражены больше, чем у пациентов с I типом, что выражается достоверным увеличением в сыворотке крови у них содержания общего холестерина ($p < 0,05$) и липопротеидов низкой плотности ($p < 0,05$).

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что у больных псориазом обнаруживаются нарушения со стороны иммунной

системы и липидного обмена, больше выраженные при тяжелых формах заболевания, в прогрессирующей стадии и при продолжительности болезни более 10 лет. У больных с генетически-отягощенным типом заболевания по сравнению с спорадическим иммунологические нарушения выражены больше, а липидные – меньше.

Глава 5. Лечение больных псориазом

При обследовании 120 больных псориазом, особенно у пациентов с тяжелым и средней степени тяжести течения заболевания нами были выявлены иммунологические расстройства, характеризовавшиеся снижением в периферической крови уровня основных показателей клеточного иммунитета, провоспалительных цитокинов, неспецифических факторов защиты и увеличением – показателей гуморального иммунитета и противовоспалительных цитокинов. Выявленные иммунологические нарушения, в первую очередь угнетение клеточного иммунитета, диктуют необходимость назначения иммуномодулирующих препаратов. Нами в комплексном лечении больных псориазом впервые использован иммуностимулятор тимогар, который нормализует уровень регуляторных Т-лимфоцитов и Т-хелперов, стимулирует реакции гуморального иммунитета, фагоцитоз, комплементзависимые реакции, при иммунодефицитных состояниях восстанавливает гематологические показатели крови.

Для объективной оценки эффективности использованных средств и методов лечения, обследованные пациенты были разделены на 2 группы, примерно одинаковые по клиническим формам, типам и давности заболевания.

Оценка эффективности примененных методов терапии проводилась путем определения значения стандартизированного индекса PASI у каждого больного до и после проведенного лечения с учетом изменения интенсивности эритемы, шелушения и инфильтрации, прекращение зуда, динамика иммунологических нарушений до и после (через 2-3 недели) лечения (непосредственные результаты); длительность периода ремиссии и количество рецидивов в течение 2 лет после лечения (отдаленные результаты).

Непосредственные результаты лечения оценивались по снижению после лечения данных уровня индекса PASI по отношению к данным до лечения следующим образом:

Положительный результат лечения:

клиническое выздоровление – снижение индекса PASI на 91-100%;

значительное клиническое улучшение – уменьшение на 75-90%;

Удовлетворительный:

улучшение – уменьшение на 50-74%;

Неудовлетворительный:

незначительное улучшение – снижение на 30-49%;

без изменений – уменьшение на 10-29%.

В настоящее время терминами «PASI-ответ» или «PASI-Response» отмечают показатель улучшения после лечения уровня PASI в процентах (например, PASI 50, PASI 75, PASI 90). Так, PASI 50 описывает улучшение состояния кожи на 50% в сравнении с исходным уровнем. С точки зрения целей терапии на сегодняшний день требуется достижение (минимум) PASI 75 (Воцель Г., 2010; Schmitt J., Wozel G., 2005).

5.1. Результаты лечения больных псориазом традиционными средствами

Первой группе больных (50 человек) проведено системное лечение препаратами дезинтоксикационного, гипосенсибилизирующего, седативного, противозудного, липолитического характера действия, физиотерапевтические процедуры и наружные средства согласно клиническим рекомендациям (Скрипкин Ю.К. и соавт., 2017). Возраст пациентов колебался от 16 до 64 лет, мужчины составили 32 человека, женщины - 18. Генетически-обусловленный псориаз выявлен у 22 (44%) пациентов, спорадический – у 28 (56%). 3 больных, из них 2 мужчин, 1 женщина с семейным псориазом и 1 мужчина с II типом - были в возрасте 16 - 20 лет. 7 пациентов (м – 5, ж – 2) с I типом дерматоза и 3 (м – 2, ж – 1) – с II состояли в возрасте 21 - 30 лет, 6 (соответственно 4 и 2) - с I типом и 6 (4 + 2) – с II – в возрасте 31 - 40 лет, соответственно 4 (3 + 1) и 8 (5 + 3) - 41 - 50 лет, в возрасте 51 - 60 лет – 2 (2 + 0) и 7 (2 + 5), старше 60 лет – 0 и 3 (2, 1). Возраст пациентов составил, в среднем, $35,3 \pm 1,8$ лет (с семейным псориазом

- $32,5 \pm 2,1$ лет, спорадическим – $38,6 \pm 1,9$ лет). Прогрессирующая стадия псориаза наблюдалась у 32 (64%) больных, из них 14 (28%) пациентов с I типом дерматоза, 18 (36%) – с II, стационарная стадия – у 18 (36%): у 8 (16%) больных с I типом и 10 (20%) - с II. 22 (44%) пациентов [10 (20%) - с I типом заболевания и у 12 (24%) – с II] имели каплевидно-монетовидный клинический вариант заболевания. Папулезно – бляшечный вариант дерматоза выявлен у 28 (56%) больных, соответственно у 12 (24%) и 16 (32%) - с I и II типом заболевания. Индекс PASI у больных I группы колебался от 2 до 31. У 19 (38%) больных индекс PASI был ниже 8, т.е. у этих пациентов была легкая степень тяжести течения псориаза (у 7 пациентов с I типом заболевания и 12 – с II). У 20 (40%) больных (9 пациентов с I типом дерматоза и 11 – с II) индекс PASI колебался от 8 до 12, что соответствовало средней степени тяжести течения псориатического процесса, у 11 (22%, соответственно у 6 и 5) – от 13 и выше, т.е. тяжелая степень течения псориаза. Индекс PASI у пациентов, получивших обычную терапию, до лечения составил, в среднем, $9,6 \pm 0,8$ (у больных с генетически-отягощенным псориазом – $10,1 \pm 1,0$, несемейным – $9,0 \pm 0,9$).

Стандартную терапию все пациенты перенесли хорошо, ни у одного больного побочных действий и осложнений от принятых препаратов не было отмечено. Основной субъективный симптом псориаза зуд, на который до лечения жаловались 26 (52%) больных, небольшое жжение и чувство стягивания кожи у 7 (14%) больных начали уменьшаться у 18 (36%) из них в среднем с 4 дня терапии, у 15 (30%) – с 5 – 6 дня. Полностью субъективные жалобы перестали беспокоить 14 (28%) больных в среднем к 10 дню терапии, 19 (38%) – к 13 дню. Обратное развитие (регресс) объективных проявлений псориаза у больных спорадическим типом заболевания происходило несколько быстрее, чем у больных наследственно-обусловленным. Так, у больных I типом дерматоза уменьшение эритемы началось в среднем с 6 дня лечения, полностью прошла – к 15 дню, у больных II типом – соответственно в 4 и 12 дни. Инфильтрация в области папул и бляшек у больных I типом

псориаза, выписавшихся из стационара с клиническим выздоровлением (PASI 90) или значительным улучшением (PASI 75) начала рассасываться в среднем с 6 дня лечения, полностью прошла к 24 дню, у больных II типом – соответственно в 4 и 20 дни. Сроки пребывания этих больных в стационаре в среднем составили $27,8 \pm 1,4$ дня (для пациентов наследственно-обусловленным псориазом – $29,2 \pm 1,7$ дня, для пациентов спорадическим – $26,4 \pm 1,6$ дня). Значение индекса PASI у больных псориазом, получивших традиционное лечение, изменилось следующим образом (рисунок 5.1.).

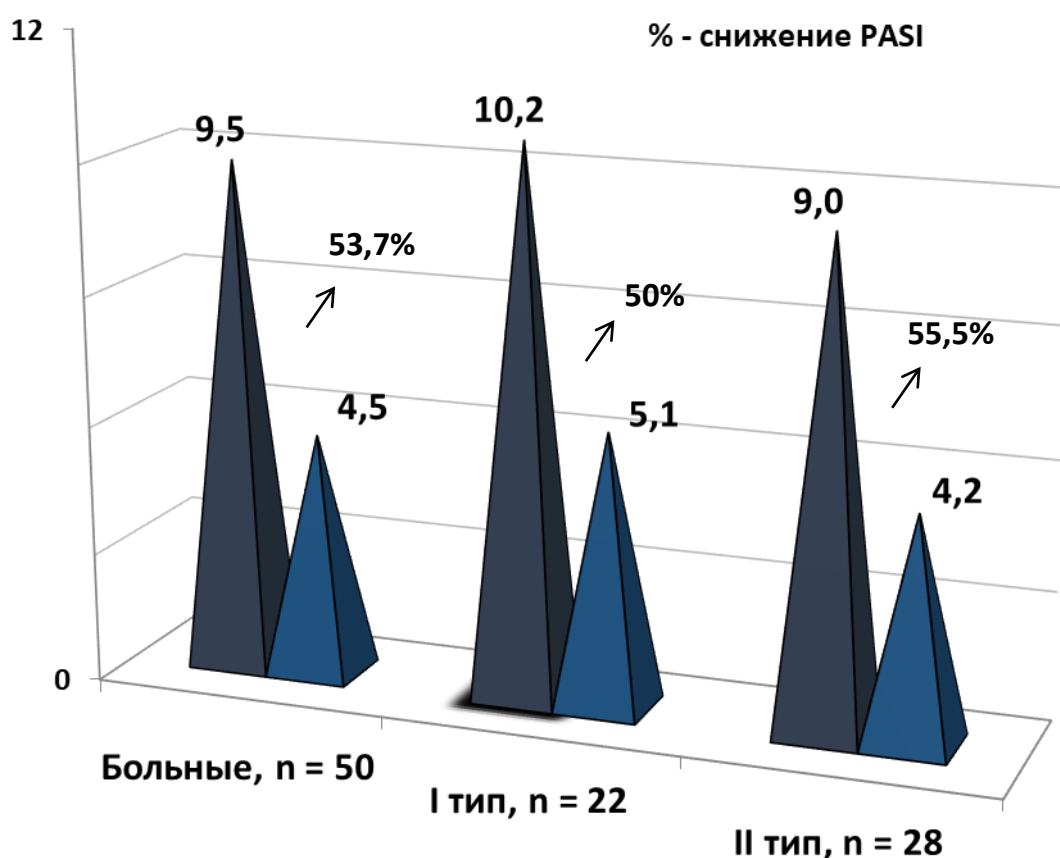


Рисунок 5.1. - Динамика индекса PASI у больных группы сравнения под влиянием стандартной терапии

Данные рисунка 5.1. показывают, что под влиянием традиционной терапии у больных псориазом положительная динамика клинических проявлений дерматоза сопровождалась снижением значения индекса PASI с $9,5 \pm 0,8$ до лечения до $4,5 \pm 0,5$ после лечения, т.е. уменьшение среднего значения индекса PASI отмечено на 53,7%. Среди 22 больных с семейным

псориазом после традиционного лечения на 50% уменьшилось среднее значение PASI, на 55,5% - у 28 пациентов со спорадическим.

Непосредственные результаты традиционной терапии и снижение значения индекса PASI у больных псориазом отражены в таблице 5.1.

Таблица 5.1. - Непосредственные результаты лечения больных псориазом, получивших стандартную терапию (группа сравнения).

Результаты лечения	Значения PASI	Количество больных, %			
		I тип	II тип	p	всего
Клиническое выздоровление	PASI \geq 90	3 (6%)	4 (8%)	> 0,1	7 (14%)
Значительное улучшение	PASI \geq 75	7 (14%)	8 (16%)	> 0,1	15 (30%)
Улучшение	PASI \geq 50	3 (6%)	6 (12%)	<0,05	9 (18%)
Незначительное улучшение	PASI \geq 30	4 (8%)	5 (10%)	> 0,1	9 (18%)
Без эффекта	PASI < 30	5 (10%)	5 (10%)	> 0,1	10 (20%)
Всего		22 (44%)	28 (56%)	> 0,1	50 (100%)

Примечание: p - статистическая значимость различий

Как свидетельствуют данные таблицы 5.1., клиническое выздоровление в группе больных, получивших обычную терапию, при которой значение PASI снизилось в среднем на 90% и более, достигнуто только у 7 (14%) пациентов, значительное улучшение (уменьшение значения индекса PASI на 75% и более) – у 15 (30%), улучшение (индекс PASI снизился на 50%) – у 9 (18%). Отсутствие эффекта и незначительное улучшение (индекс PASI <30%) отмечено у 19 (38%) больных.

Результаты лечения зависели от степени тяжести псориазического процесса, что отражено в таблице 5.2.

Данные таблицы 5.2. показывают, что традиционный метод лечения лучшие результаты показал у больных с легкой степенью тяжести псориазической болезни: среди 19 пациентов у 17 (89,5%) получены положительные результаты (клиническое выздоровление и значительное улучшение). При средних формах тяжести заболевания ни у одного из 20

Таблица 5.2. - Результаты традиционной терапии у больных с разными степенями тяжести псориаза

Степень тяжести процесса (PASI)	Типы псориаза	Результаты лечения (количество больных, %)				
		Клинич. выздор.	Значит. улучш.	Улучш.	Незнач. улуч. + БЭ	Всего
Легкая (<8)	I тип	3 (15,8%)	4 (21%)		-	7 (36,8%)
	II тип	4 (21%)	6 (31,6%)	2 (10,6%)	-	12 (63,2%)
	Всего	7 (36,8%)	10 (52,6%)	2 (10,6%)	-	19 (100%)
Средняя (8-12)	I тип		3 (15%)	3 (15%)	3 (15%)	9 (45%)
	II тип		2 (10%)	4 (20%)	5 (25%)	11 (55%)
	Всего		5 (25%)	7 (35%)	8 (40%)	20 (100%)
Тяжелая (>12)	I тип	-	-		6 (54,5%)	6 (54,5%)
	II тип	-	-		5 (45,5%)	5 (45,5%)
	Всего	-	-		11(100%)	11 (100%)

пациентов отличных результатов (клиническое выздоровление) от проведенного лечения не отмечено, хорошие результаты (значительное улучшение) наблюдались лишь у 5 (25%) пациентов, удовлетворительные (улучшение) – у 7 (35%). Стандартное лечение оказалось неэффективным больным с тяжелым течением псориазической болезни: среди 11 больных только у 1 больного наблюдалось незначительное улучшение.

Эффективность традиционной терапии среди пациентов с семейным и спорадическим псориазом была примерно одинаковой (различия статистически недостоверны).

Динамика значения индекса PASI у больных с разной степенью тяжести псориазической болезни под воздействием обычных средств была следующей (таблица 5.3.).

Из данных таблицы 5.3. видно, что значение индекса PASI у всех больных псориазом под влиянием традиционной терапии уменьшилось, в среднем, на 46,3% (с 9,5 до 5,1): среди больных с легким течением

Таблица 5.3. - Динамика значения индекса PASI под влиянием традиционной терапии у больных с разной степенью тяжести псориаза

Степень тяжести процесса (PASI)	Типы псориаза	Значение PASI до лечения	Значение PASI после лечения	Снижение PASI (%)	Кол-во больных, %
Легкая (<8)	I тип	5,0±0,6	0,8±0,10 ⁴	84	7 (14%)
	II тип	4,7±0,5	0,7±0,09 ⁴	85,2	12 (24%)
	Всего	4,8±0,4	0,74±0,08 ⁴	84,6	19 (38%)
Средняя (8-12)	I тип	10,2±1,2	5,3±0,7 ³	48,1	9 (18%)
	II тип	9,8±1,1	4,9±0,6 ³	50	11 (22%)
	Всего	10,0±0,9	5,1±0,5 ⁴	49	20 (40%)
Тяжелая (>12)	I тип	17,1±1,8	13,2±1,4	22,8	6 (12%)
	II тип	16,5±1,6	12,2±1,3	26,1	5 (10%)
	Всего	16,8±1,5	12,7±1,1	24,4	11 (22%)
	Итого	9,5±0,6	5,1±0,4 ⁴	46,3	50 (100%)

Примечание: статистическая значимость различий между данными до и после лечения: 3 – $p < 0,01$, 4 – $p < 0,001$;

заболевания – на 84,6% (с 4,8 до 0,74), у пациентов со средней степенью тяжести процесса – на 49% (с 10 до 5,1), у больных с тяжелым течением – с 16,8 до 12,7 (на 24,4%). Снижение индекса PASI под влиянием стандартной терапии у больных разными типами псориаза существенно не отличалось (различия статистически незначимы).

В динамике лечения стандартными средствами у больных произведены были иммунологические и биохимические исследования, результаты которых отражены в таблице 5.4.

Как показывают данные таблицы 5.4., у пациентов с I и II типами псориаза под воздействием традиционных средств лечения произошла незначительная положительная динамика измененных иммунологических и липидных показателей (различия с данными до лечения, кроме ИЛ-6,

Таблица 5.4. - Состояние иммунологических и липидных показателей у больных, получивших стандартное лечение

Показатель	I тип (n = 22)		II тип (n = 28)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лимфоциты, $\times 10^9$	1,61 \pm 0,15	1,67 \pm 0,16	1,88 \pm 0,17	1,91 \pm 0,18
Лимфоциты, %	26,3 \pm 2,1	27,6 \pm 2,2	30,4 \pm 2,3	30,1 \pm 2,3
CD3, %	56,7 \pm 2,6 ³	59,5 \pm 2,7 ¹	62,3 \pm 3,0 ¹	63,2 \pm 3,1 ¹
CD4, %	32,7 \pm 2,2 ³	37,8 \pm 2,3 ¹	38,8 \pm 2,4	39,8 \pm 2,5
CD8, %	21,3 \pm 1,7 ²	24,3 \pm 1,9	24,9 \pm 1,9	25,7 \pm 2,0
CD4 / CD8	1,53 \pm 0,15	1,55 \pm 0,16	1,56 \pm 0,15	1,55 \pm 0,15
CD19, %	15,7 \pm 1,3	14,7 \pm 1,5	13,9 \pm 1,2	13,4 \pm 1,1
IgA, г/л	3,12 \pm 0,25 ⁴	2,55 \pm 0,23 ²	2,62 \pm 0,24 ²	2,43 \pm 0,23 ¹
IgM, г/л	2,51 \pm 0,22 ³	2,03 \pm 0,19	2,17 \pm 0,21 ¹	2,05 \pm 0,20
IgG, г/л	21,6 \pm 1,9 ⁴	18,3 \pm 1,7 ²	17,7 \pm 1,7 ¹	16,8 \pm 1,6 ¹
ЦИК, г/л	3,97 \pm 0,25 ⁴	3,34 \pm 0,22 ¹	3,58 \pm 0,25 ²	3,27 \pm 0,23 ¹
ФАЛ, %	54,7 \pm 4,7 ³	59,8 \pm 4,9 ¹	59,7 \pm 4,8 ¹	62,3 \pm 4,9 ¹
ФЧ	3,8 \pm 0,4 ³	4,3 \pm 0,5 ¹	4,4 \pm 0,5 ¹	4,8 \pm 0,5
ФНО- α	12,88 \pm 0,9 ⁴	10,29 \pm 0,77 ²	11,86 \pm 0,85 ³	10,14 \pm 0,8 ¹
ИЛ-6	4,95 \pm 0,37 ⁴	3,94 \pm 0,28 ⁴⁽¹⁾	3,93 \pm 0,31 ³	3,25 \pm 0,28 ¹
ИЛ-10	4,22 \pm 0,35 ⁴	4,95 \pm 0,37 ⁴	5,66 \pm 0,38 ¹	5,96 \pm 0,39
Холестерин общий	4,43 \pm 0,28 ¹	4,15 \pm 0,27	5,22 \pm 0,26 ⁴	4,65 \pm 0,25 ²
Триглицериды	1,53 \pm 0,13 ¹	1,44 \pm 0,12 ¹	1,57 \pm 0,11 ³	1,36 \pm 0,10
ЛПВП, ммоль/мл	1,32 \pm 0,11	1,28 \pm 0,10	1,43 \pm 0,10	1,32 \pm 0,09
ЛПНП, ммоль/мл	3,10 \pm 0,26 ²	2,88 \pm 0,25 ¹	3,93 \pm 0,27 ⁴	3,35 \pm 0,26 ³
ЛПОНП	0,88 \pm 0,08	0,83 \pm 0,07	0,93 \pm 0,07 ¹	0,85 \pm 0,06

Примечание: статистическая значимость различий к данным контрольной группы: 1 - $p < 0,05$, 2 - $p < 0,02$, 3 - $p < 0,01$, 4 - $p < 0,001$; статистическая значимость различий между данными до и после лечения: (1) - $p < 0,05$.

статистически незначимы). До лечения у больных наследственно-обусловленным псориазом были изменены 12 показателей иммунной системы (CD3-, CD4-, CD8- лимфоциты, IgA, IgM, IgG, ЦИК, ФАЛ, ФЧ, ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10). После лечения к нормальным параметрам вернулись лишь 2 показателя (CD8-лимфоциты и IgM). Из 3 измененных показателей липидного обмена (холестерин общий, триглицериды, ЛПНП) после стандартного лечения нормализовался один (холестерин общий). У больных спорадическим псориазом до лечения были нарушены 10 показателей иммунного ответа (CD8- лимфоциты, IgA, IgM, IgG, ЦИК, ФАЛ, ФЧ, ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10), из которых после лечения нормализовались только 3, а из 4 измененных липидных показателей – 2

Отдаленные результаты традиционного лечения в течение 2-3-летнего наблюдения изучены у 37 больных: у 19 с наследственно-обусловленным типом псориаза и 18 – спорадическим. В течение первого года наблюдения рецидивы псориазической болезни отмечены у 28 (75,7%) больных [у 15 (78,9%) больных – с I типом заболевания и 13 (72,2%) – с II]. Частота обострений псориаза в течение года среди 28 больных с рецидивирующим течением заболевания составила, в среднем, 1,6. В течение 2 лет наблюдений обострения дерматоза зафиксированы у 34 (91,9%) больных: у всех 100% пациентов семейным псориазом и 88,8% - спорадическим.

5.2. Результаты иммуностимулирующей терапии больных псориазом

Комбинированное лечение с использованием обычных средств и иммуностимулятора тимогара (методика лечения описана в главе 2) получили 70 больных, из них 33 (47,1%) пациентов наследственно-обусловленным псориазом, 37 (52,9%) – спорадическим. Мужчины среди больных основной группы составили 42 человека, из них 21 пациент с семейным типом заболевания, 21 – с II). Женщин было 28 больных (12 с I типом псориаза, 16 – с II). Возраст больных колебался от 16 до 64 лет, составив, в среднем, $35,5 \pm 1,6$ лет. Возраст пациентов с I типом дерматоза

составил, в среднем, $31,2 \pm 1,9$ лет, II типом – $37,2 \pm 1,7$ лет. 4 пациентов (мужчин и женщин по 2 человека) с I типом псориаза и 2 (м – 2, ж – 0) – с II типом – были в возрасте 16 – 20 лет, 11 (соответственно 6 и 5) – с I типом и 5 (3 + 2) – с II – в возрасте 21 – 30 лет, соответственно 7 (4 + 3) и 8 (5 + 3) – 31 – 40 лет, 6 (5 + 1) и 11 (5 + 6) – 41 – 50 лет, 4 (2 + 2) и 8 (5 + 3) – 51 – 60 лет, старше 60 лет – 1 (1 + 0) и 3 (2 + 1). Прогрессирующая стадия заболевания была выявлена у 46 (65,7%) пациентов, из них у 22 (31,4%) – наследственно-обусловленный тип псориаза, у 24 (34,3%) – спорадический, стационарной стадией – 24 (34,3%), соответственно – 11 (15,7%) и 13 (18,6%). Лентикулярно-нуммулярная форма дерматоза выявлена у 30 (42,9%) больных, у 14 (20%) – I типом псориаза и 16 (22,9%) – II, папулезно-бляшечная – у 40 (57,1%), соответственно – у 19 (27,1%) и 21 (30%).

Индекс PASI у больных 2 группы колебался от 2 до 27, составив в среднем $10,7 \pm 0,9$; у больных I типом – $11,7 \pm 1,1$, у больных II типом – $9,9 \pm 1,0$. 24 (34,3%) пациентов (10 – с I типом и 14 – с II) болели легкой формой псориатического процесса (индекс PASI у них был ниже 8), 27 (38,6%), соответственно 13 и 14, имея индекс PASI от 8 до 12, страдали средней степенью тяжести заболевания, 19 (27,1%), 10 и 9 соответственно – тяжелой формой (индекс PASI > 12).

Иммуномодулирующую терапию все больные второй группы перенесли хорошо. Субъективные ощущения (зуд различной интенсивности, чувство стягивания и жжения кожи), которые до лечения беспокоили 40 (57,1%) больных, у 27 (38,6%) постепенно стали меньше их беспокоить, в среднем, с 3 дня, у 13 (18,6%) – с 5 дня терапии. Полная негативация субъективных ощущений у 24 (34,3%) пациентов произошла, в среднем, к 9 дню лечения, у 16 (22,9%) – к 12 дню. Рассасывание псориатических папул и бляшек у больных I типом псориаза, лечение которым принесло клиническое выздоровление (PASI 90) или значительное улучшение (PASI 75), началось, в среднем, с 5 дня лечения, у больных 2 типом – с 4 дня, полностью элементы рассосались, в среднем, соответственно к 21 и 19 дням. Продолжительность

стационарного лечения больных с положительным результатом терапии в среднем составила $22,6 + 1,3$ дней (у больных наследственно-обусловленным псориазом – $23,8 + 1,5$ дней, у больных спорадическим – $21,5 + 1,4$ дней).

Значение индекса PASI в процессе иммуностимулирующей терапии изменилось следующим образом (рисунок 5.2.).

Как видно из рисунка 5.2., индекс PASI у больных основной группы под влиянием комплексного лечения с использованием иммуностимулятора тимогара уменьшился на 69,6% - с $10,5 \pm 0,8$ до $3,2 \pm 0,3$: у пациентов генетически-отягощенным типом заболевания – на 68,7%, у больных спорадическим типом дерматоза – на 69,9%.

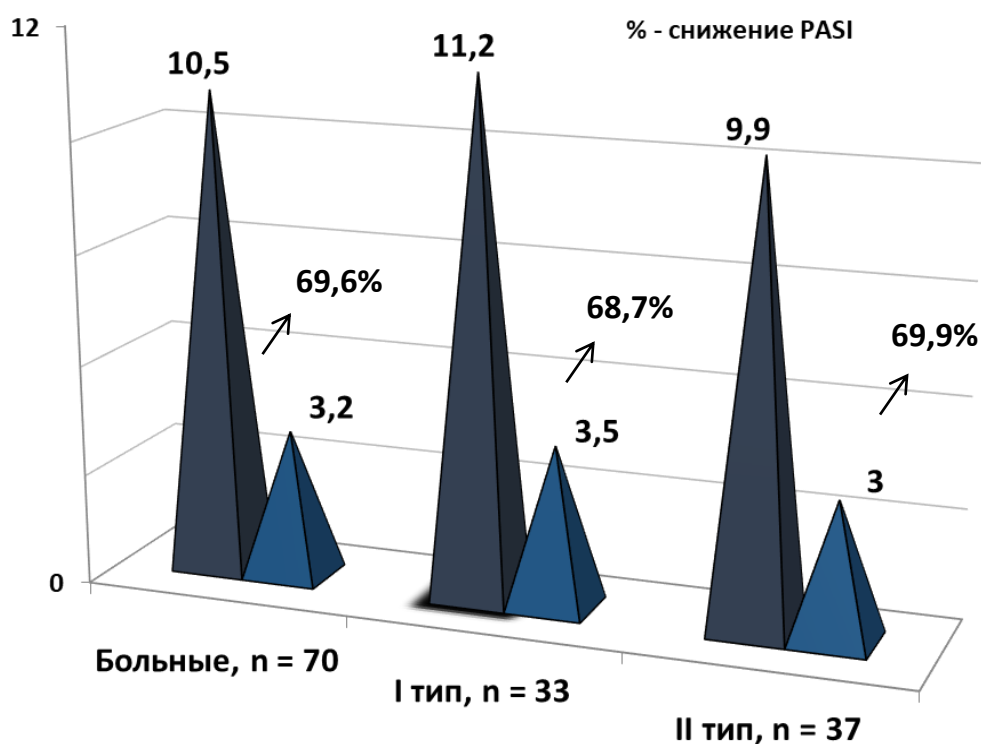


Рисунок 5.2. - Динамика индекса PASI у больных основной группы под влиянием иммуностимулирующей терапии

Непосредственные результаты иммуномодулирующего лечения в основной группе больных были следующими (таблица 5.5.).

Данные таблицы 5.5. показывают, что клиническое выздоровление (снижение индекса PASI на 90% и более) под влиянием иммуностимулирующей терапии достигнуто у 28 (40%) больных основной

Таблица 5.5. - Непосредственные результаты иммуномодулирующего лечения больных псориазом (основная группа)

Результаты лечения	Значение PASI	Количество больных, %			
		I тип	II тип	p	Всего
Клиническое выздоровление	PASI \geq 90	13 (18,6%)	15 (21,4%)	> 0,1	28 (40%)
Значительное улучшение	PASI \geq 75	9 (14,3%)	12 (15,7%)	> 0,1	21 (30%)
Улучшение	PASI \geq 50	5 (7,2%)	2 (2,8%)	<0,02	7 (10%)
Незначительное улучшение	PASI \geq 30	2 (2,8%)	4 (5,7%)	<0,05	6 (8,6%)
Без эффекта	PASI < 30	4 (5,7%)	4 (5,7%)	> 0,1	8 (11,4%)
Всего		33 (47,1%)	37 (52,9%)	> 0,1	70 (100%)

Примечание: p - статистическая значимость различий

группы, значительное улучшение (снижение индекса PASI на 75-89%) – у 21 (30%), улучшение (снижение индекса PASI на 50-74%) – у 7 (10%).

Неэффективность или слабая результативность комплексного лечения (значение индекса PASI \geq 30 или <30) наблюдалась среди 14 (20%) больных. Лучшие результаты под влиянием комплексного лечения получены у пациентов с II типом псориаза. Из 37 больных с II типом дерматоза положительные результаты были получены у 27 (73%), в то время как среди 33 больных с I типом заболевания – у 22 (66,7%), что на 11% меньше.

Степень тяжести псориазической болезни отразилась на результатах лечения у больных основной группы (таблица 5.6.).

Как свидетельствуют данные таблицы 5.6., лучшие результаты под влиянием иммуностимулирующей терапии получено у больных с относительно легкой степенью тяжести течения псориаза. У всех 100% больных (24 человека) достигнуто клиническое выздоровление и значительное улучшение. У 22 (81,5%) из 27 пациентов со среднетяжелым течением псориазического процесса получено клиническое выздоровление и

Таблица 5.6. - Результаты комплексной терапии больных псориазом в зависимости от тяжести процесса

Степень тяжести процесса (PASI)	Типы псориаза	Результаты лечения (количество больных, %)				
		Клинич. выздоров.	Значит. улучшение	Улучшение	Незнач. улучш. + без эффекта	Всего
Легкая (<8)	I тип	8 (33,3%)	2 (8,4%)	-	-	10(41,7%)
	II тип	9 (37,5%)	5(20,8%)	-	-	14(58,3%)
	всего	17 (70,8%)	7(29,2%)	-	-	24 (100%)
Средняя (8-12)	I тип	5 (18,5%)	5(18,5%)	1 (3,7%)	2 (7,4%)	13(48,1%)
	II тип	6 (22,2%)	6(22,2%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	14(61,9%)
	всего	11 (40,7%)	11(40,7%)	2 (13,7%)	3 (13,7%)	27 (100%)
Тяжелая (> 12)	I тип	0	1 (5,3%)	3 (15,9%)	6 (31,6%)	10(38,9%)
	II тип	0	2 (10,6%)	2 (10,6%)	5 (26,5%)	9 (60,1%)
	всего	0	3 (15,9%)	5 (26,5%)	1 (57,1%)	19 (100%)

значительное улучшение. Комплексное лечение оказало положительное влияние 15,9% пациентам с тяжелой формой заболевания, которым оно принесло значительное улучшение.

У больных с различной степенью тяжести псориаза динамика индекса PASI под влиянием комплексной терапии была разной (таблица 5.7.).

Данные таблицы 5.7. показывают, что среднее значение PASI у больных псориазом под влиянием иммуностимулирующего лечения уменьшилось на 69,6% (с 10,5 до 3,2): у пациентов с относительно легкими

Таблица 5.7. - Динамика индекса PASI у больных основной группы с разной степенью тяжести псориаза под влиянием комплексной терапии

Степень тяжести процесса (PASI)	Типы псориаза	Значение PASI до лечения	Значение PASI после лечения	Снижение индекса PASI (%)	Количество больных, %
Легкая (<8)	I тип	5,2±0,7	0,8±0,10 ³	84,6	10 (14,3%)
	II тип	4,8±0,6	0,6±0,09 ⁴	87,5	14 (20%)

Продолжение таблицы 5.7.

	всего	5,1±0,5	0,7±0,07 ⁴	86,3	24 (34,3%)
Средняя (8 - 12)	I тип	10,8±1,2	3,3±0,4 ⁴	69,5	13 (18,6%)
	II тип	10,3±1,2	2,8±0,3 ⁴	72,8	14 (20%)
	всего	10,5±0,9	3,0±0,3 ⁴	71,5	27 (38,6%)
Тяжелая (>12)	I тип	17,6±2,0	9,6±1,0 ³	45,5	10 (14,3%)
	II тип	16,9±1,9	9,1±1,1 ³	46,2	9 (12,9%)
	всего	17,3±1,7	9,4±0,9 ⁴	45,8	19 (27,2%)
	Итого	10,5±0,6	3,2±0,2 ⁴	69,6	70 (100%)

Примечание: статистическая значимость различий между данными до и после лечения: 3 – $p < 0,01$, 4 – $p < 0,001$

формами заболевания - на 86,3% (с 5,1 до 0,7), среди пациентов со средним течением – на 71,5% (с 10,5 до 3,0), среди пациентов с тяжелыми формами дерматоза – на 45,8% (с 17,2 до 9,5). Среди больных с I и II типами псориаза уменьшение значения индекса PASI под влиянием комплексной терапии не отличалось (различия статистически незначимы).

Состояние исследованных показателей иммунологической реактивности и липидного обмена в динамике комплексного лечения отражено в таблице 5.8.

Таблица 5.8. - Состояние иммунологических и липидных показателей у больных псориазом, получивших иммуностимулирующее лечение

Показатель	Основная группа (n = 70)			
	I тип (n = 33)		II тип (n = 37)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лимфоциты, $\times 10^9$	1,48±0,16	1,58 ± 0,17	1,79±0,17	1,84±0,18
Лимфоциты, %	25,4±2,2	27,6 ± 2,3	28,0 ± 2,2	29,7 ± 2,2
CD3, %	54,7±2,7 ⁴	63,5 ± 2,8 ¹⁽¹⁾	61,1 ± 2,8 ²	66,5 ± 2,9
CD4, %	30,7±2,2 ⁴	38,8 ± 2,3 ⁽²⁾	37,2±2,3 ¹	40,5 ± 2,4

Продолжение таблицы 5.8.

CD8, %	19,3±1,8 ³	23,7 ± 1,8	23,6±2,0	25,6 ± 2,1
CD4/CD8	1,59±0,16	1,64 ± 0,16	1,58±0,16	1,58±0,16
CD19, %	16,6±1,4	15,3±1,4	15,0±1,3	13,7±1,2
Ig A, г/л	3,28 ± 0,26 ⁴	2,35±0,24 ⁽²⁾	2,83±0,25 ³	2,28±0,23
Ig M, г/л	2,71±0,23 ⁴	2,10±0,21 ⁽¹⁾	2,33±0,22 ²	2,05±0,20
Ig G, г/л	24,3±1,8 ⁴	17,5±1,6 ¹⁽²⁾	18,6±1,8 ²	15,7±1,5
ЦИК, г/л	4,38±0,26 ⁴	3,24±0,24 ⁽³⁾	3,40±0,27 ¹	3,04±0,24
ФАЛ, %	52,8±4,7 ³	64,5±5,0	58,3±4,8 ²	65,8±4,9
ФЧ	4,0±0,4 ³	4,9±0,5	5,1±0,6	5,5±0,6
ФНО-α	14,41±0,87 ⁴	9,65±0,84 ⁽⁴⁾	10,56±0,86 ²	9,99±0,83 ¹
ИЛ-6	5,49±0,36 ⁴	3,36±0,33 ¹⁽⁴⁾	4,25±0,32 ⁴	3,18±0,29 ¹⁽¹⁾
ИЛ-10	3,98±0,36 ⁴	5,47±0,38 ¹⁽⁴⁾	5,61±0,33 ¹	6,15±0,36
Холестерин общий	4,69±0,29 ²	4,33±0,27	5,40±0,27 ⁴	4,45±0,25 ¹⁽²⁾
Триглицериды	1,45±0,14 ²	1,32±0,12	1,66±0,12 ²	1,35±0,10 ⁽¹⁾
ЛПВП, ммоль/мл	1,25±0,12	1,18±0,11	1,36±0,11	1,28±0,10
ЛПНП, ммоль/мл	3,25±0,27 ³	2,88±0,24 ¹	4,07±0,28 ⁴	2,96±0,26 ¹⁽²⁾
ЛПОНП ммоль/мл	0,81±0,09	0,79±0,08	0,88±0,08	0,83±0,07

Примечание: статистическая значимость различий к данным контрольной группы: 1- $p < 0,05$, 2 – $p < 0,02$, 3 – $p < 0,01$, 4 - $p < 0,001$; статистическая значимость различий между данными до и после лечения: (1) - $p < 0,05$, (2) - $p < 0,02$, (3) - $p < 0,01$, (4) - $p < 0,001$

Данные таблицы 5.8. показывают, что комбинированная терапия с применением иммуностимулятора тимогара положительно отразилась на иммунологические и биохимические нарушения у больных псориазом. Под его воздействием в крови больных наследственно-обусловленным типом болезни нормализовалось содержание 8 (CD4, CD8 лимфоциты, IgA, IgM, ЦИК, ФАЛ, ФЧ и ФНО-α) из 12 нарушенных иммунологических показателей и 2 (общий холестерин и триглицериды) из 3 показателей липидного обмена.

У больных спорадическим типом псориаза использование иммуностимулятора тимогара позволило нормализовать 8 из 10 измененных до лечения показателей иммунитета (CD4, CD8 лимфоциты, IgA, IgM, IgG, ЦИК, ФАЛ и ИЛ 10), а также 1 из 3 - липидных (триглицериды).

Отдаленные результаты лечения изучены у 45 больных (19 – с I типом болезни, 26 – с II). Безрецидивное течение заболевания более 2 лет зарегистрировано у 11 (24,4%) пациентов, от 1 до 2 лет – у 15 (33,3%). Одно обострение псориаза в год отмечено у 11 (24,4%) больных, 2 и более – у 8 (17,8%). У 24,4% пациентов, принимавших иммуностимулирующее лечение, ремиссия дерматоза продолжалась свыше 2 лет, у 33,3% - более 1 года. Лишь у 19 (42,2%) больных рецидивы псориатической болезни отмечались ежегодно, что в 2 раза меньше по отношению к данным до лечения. Частота рецидивов в течение одного года среди этих пациентов составила, в среднем, 1,3 - в 1,4 раза меньше, чем до лечения.

Использованные способы лечения больных псориазом дали следующие непосредственные результаты (таблица 5.9).

Таблица 5.9. - Непосредственные результаты разных методов лечения больных псориазом.

Результаты лечения	Методы лечения				p
	Традиционный		Комплексный		
	абс.	%	абс	%	
Клиническое выздоровление	7	14	28	40	<0,02
Значительное улучшение	15	30	21	30	> 0,1
Улучшение	9	18	7	10	<0,05
Незначительное улучшение	9	18	6	8,6	<0,02
Без эффекта	10	20	8	11,4	<0,05
Всего	50	100	70	100	

Примечание: p - статистическая значимость различий

Данные таблицы 5.9 свидетельствуют, что иммуностимулятор тимогар значительно повысил эффективность комплексной терапии больных псориазом. При иммуностимулирующем лечении положительные результаты (клиническое выздоровление и значительное улучшение) получены у в 1,6 раза большего количества пациентов, чем при терапии традиционными средствами (соответственно у 70% и 40% больных, различия статистически значимы, $p < 0,05$).

Продолжительность стационарного лечения пациентов, принимавших комплексную терапию, в сравнении с больными, которым было проведено традиционное лечение, сократилась, в среднем, на 5,2 дня ($p < 0,05$).

Имуностимулирующая терапия пациентам с отличными и хорошими результатами лечения положительно отразилась на измененные до лечения показатели липидного обмена и иммунного ответа, особенно его клеточного звена. После лечения активность 8 иммунологических показателей из 12 измененных вернулась к нормальным величинам, среди показателей липидного обмена – 2 из 3 (у больных, получавших традиционное лечение, соответственно только 2 из 12 и 1 из 3).

Отдаленные результаты лечения больных приведены в таблице 5.10.

Таблица 5.10. - Отдаленные результаты лечения больных псориазом

Результаты	Методы лечения				p
	Комплексный		Традиционный		
	абс.	%	абс.	%	
Ремиссия до 2 лет	11	24,4	3	8,1	<0,01
Ремиссия до 1 года	26	57,8	9	24,3	<0,02
Рецидивы в течение 1-го года после лечения	19	42,2	28	75,7	<0,05
Всего	45	100	37	100	

Примечание: p - статистическая значимость различий

Данные таблицы 5.10. показывают, что у большинства больных псориазом, получивших иммуностимулирующее лечение, отмечался стойкий терапевтический эффект. Об этом свидетельствует удлинение периода ремиссии псориаза до 2 лет у в 3 раза большего количества пациентов, принимавших комплексное лечение, чем число больных, леченных традиционными средствами (соответственно 24,4% и 8,1% больных, $p < 0,01$), а количество больных с продолжительностью ремиссии до 1 года – в 2,4 раза больше (соответственно 57,8% и 24,3% пациентов, $p < 0,02$). Рецидивы псориаза в течение первого года диспансерного наблюдения отмечались у 28 (75,7%) больных, получивших традиционное лечение и у 19 (42,2%) – принимавших комплексное лечение - в 1,8 раза меньше, $p < 0,05$.

Таким образом, исследования показали целесообразность включения иммуностимулятора тимогара в комплексную терапию больных псориазом, что способствует повышению эффективности ближайших и отдаленных клинических и параклинических показателей лечения.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Установлено, что I тип псориаза (генетически-отягощенный) в жарком климате Таджикистана имеет удельный вес 45,8%; первые признаки заболевания начинаются, преимущественно, в возрастном промежутке 5 - 20 лет; большинство (70,9%) составляют пациенты в возрасте до 40 лет. У больных II типом дерматоза (спорадическим) дебют его происходит, в основном, в возрасте старше 40 лет [2-А, 5-А, 8-А]

2. I тип псориаза по сравнению с II имеет более тяжелое клиническое течение: тяжелые и относительно тяжелые формы заболевания встречается в 1,46 раза чаще, длительно-непрерывные и часто-рецидивирующие формы дерматоза встречаются в 1,3 раза больше, пациенты к дерматологу в течение года обращаются в 1,3 раза чаще, в стационарном лечении нуждаются на 32% больше [2-А, 5-А, 6-А]

3. В периферической крови больных псориазом определяется высокий уровень провоспалительных (ФНО- α и ИЛ-6) и низкий – противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, который развивается на фоне снижения содержания всех трех основных показателей клеточного иммунитета (CD3, CD4 и CD8 лимфоциты), увеличения количества общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности. Уровень исследованных показателей зависит от тяжести, стадии и продолжительности заболевания [2-А, 4-А, 8-А]

4. У больных наследственно-обусловленным псориазом по сравнению со спорадическим отмечаются более выраженные иммунологические и липидные нарушения: достоверно меньшее содержание CD4-лимфоцитов, ИЛ-10, ОХ, ЛПНП, достоверно большее – IgG, ЦИК, ФНО- α и ИЛ-6 [2-А, 4-А, 7-А]

5. Комплексная терапия с иммуностимулятором тимогаром в 1,6 раза эффективнее, чем традиционная: положительные результаты (клиническое выздоровление и значительное улучшение) получены соответственно у 70%

и 44% больных псориазом. Комплексный метод лечения уменьшил сроки терапии пациентов, в среднем, на 5,2 дня, нормализовал уровень 8 из 12 измененных до лечения показателей иммунитета (при традиционном лечении - только 2 из 12) и 2 из 3 - липидного обмена (при традиционном лечении - лишь 1 из 3) [1-А, 3-А]

6. Иммуностимулирующее лечение оказало положительное влияние на клиническое течение псориаза: пациентов с продолжительностью ремиссии до 1 года и от 1 до 2 и более лет отмечено в 2,4 раза больше, чем среди больных, получивших традиционное лечение (соответственно 57,8% и 24,3%) [3-А, 7-А]

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для повышения эффективности лечения больных псориазом иммуностимулятор тимогар рекомендуется применять по 1,0 мл ежедневно, внутримышечно, в течение 8-10 дней.

2. Наличие у больных псориазом иммунологических и липидных нарушений диктует необходимость включения в план их обследования исследование основных показателей иммунитета (CD3, CD4 и CD8-лимфоциты), провоспалительных (ФНО-а, ИЛ-6) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) и липидов (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП и ЛПОНП)

3. Результаты диссертационной работы использовать как учебный материал при последипломном образовании дерматовенерологов, косметологов и семейных врачей, а также обучении студентов медицинских ВУЗов.

Список литературы

Список использованных источников

- [1] Адаскевич, В.П. Кожные и венерические болезни [Текст] / В.П. Адаскевич, В.М. Козин // М: Мед. Литература. – 2006: 356 с.
- [2] Адаскевич, В.П. Применение адалимумаба у детей с осложненным псориазом: обзор клинических случаев / В.П. Адаскевич, В.Е. Спиридонов, В.В. Саларев // Клиническая дерматология и венерология. 2018. Т. 17. № 3. С. 114-118.
- [3] Адильгожина, С.М. Иммунологические и биохимические нарушения у больных псориазом и их коррекция [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.36 / С.М. Адильгожина - Семей, 2009. - 21 с.
- [4] Азарова, В.Н. Генетика псориаза [Текст] / В.И. Азарова, И.В. Хамаганова, А.В. Поляков. // Рос. Журнал кожных и вен. болезней. - 2003. 3: 34-40.
- [5] Баев, А.И. Опыт применения метотрексата в терапии среднетяжелых форм псориаза / А.И. Баев, И.Ш. Дорофеева, З.И. Ашуева // Медицина. (Алматы). 2018. № 11 (197). С. 78-82.
- [6] Бакулев, А.Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии / А.Л. Бакулев // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 5. С. 32-38.
- [7] Бакулев, А.Л. Селективное внутриклеточное ингибирование сигнальных путей - новое направление системной терапии больных псориазом / А.Л. Бакулев. // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 5. С. 55-62.
- [8] Баткаева, Н.В. Распространенность псориазического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты / Н.В. Баткаева, Т.В. Коротаяева, Э.А. Баткаев // Современная ревматология. 2017. Т. 11. № 1. С. 19-22.

- [9] Бахлыкова, Е.А. Ретроспективный анализ и клинико-anamнестическая характеристика больных пустулезным и вульгарным псориазом в тюменской области / Е.А. Бахлыкова, Н.Н. Филимонкова, С.Л. Матусевич, П.Н. Жвавый, Г.Ю. Ковкова и др. // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18. № 4 (92). С. 110-114.
- [10] Бельтюкова, А.С. Уровень основных цитокинов в крови больных псориазом / А.С. Бельтюкова, М.М. Хобейш, Е.В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 5. С. 66-72.
- [11] Бердникова, Э.Р. Современные клинико-anamнестические, иммунологические особенности вульгарного псориаза II типа [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.11 / Екатеринбург, 2005. - 21 с.
- [12] Бобиев, Г.М. Применение нового иммуномодулирующего препарата тимогар при лечении псориаза и нейродермита / Г.М. Бобиев, П.Т. Зоиров, А.А. Хусейнов // Иммунология. 1999. 2. С. 46-49.
- [13] Болевич, С.Б. Псориаз: современный взгляд на этиопатогенез. С.Б., Болевич, А.А. Уразалина / Вестник Российской военно-медицинской академии // 2013; (2): 202-6.
- [14] Бурханова, Н.Р. Медико-географическая характеристика псориаза в Республике Башкортостан. 2-й Всерос конгр дерматовенерологов [Текст] / Н.Р. Бурханова, Х.С. Фахретдинова и др. // Тезисы науч. раб. Санкт-Петербург, 2007; 6.
- [15] Возняк, И.Я. Анализ особенностей ряда цитокиновых, иммунологических и иммуноморфологических изменений у больных псориазом / И.Я. Возняк, О.О. Сызон // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2016. № 3 (62). С. 9-17.
- [16] Воцель, Г. Стратегия лечения вульгарного псориаза и псориазического артрита. / Г. Воцель // Дерматолог, 2010; 1: С. 047-056.
- [17] Горланов, И.А. Опыт применения 0,1% мази гидрокортизона-17-бутирата в лечении псориаза у детей / И.А. Горланов, Л.М. Леина, И.Р.

- Милявская, С.Ю. Куликова // Клин. дерматол. и венерол. 2010; 6: С. 105-108.
- [18] Голдсмит, Л.А. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / Л.А. Голдсмит, С.И. Кац, Б.И. Джилкрест [и др.]. // –М: ГЭОТАР, 2015. – Т 1. – 1072 с.
- [19] Довжанский, С.И. Псориаз или псориагическая болезнь [Текст] / С.И. Довжанский, С.Р. Утц // - Саратов, 1992. - 75 с.
- [20] Донцова, Е.В. Современные подходы к физиотерапии и профилактике псориаза (обзор литературы). / Е.В. Донцова, Л.А. Новикова, Т.М. Бахметьева, Л.Н. Борзунова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 2. С. 54-62.
- [21] Дворянкова, Е.В. Эпидемиология псориаза у детей по данным Чеченской республики / Е.В. Дворянкова, М.И. Дениева, И.М. Корсунская, Ф.Г. Балабекова // Медицинский алфавит. 2018. Т. 2. № 35 (372). С. 27-28.
- [22] Жуков, А.С. Влияние терапии нетакимабом на качество жизни пациентов с бляшечным псориазом / А.С. Жуков, В.Р. Хайрутдинов, А.В. Самцов, Р.А. Иванов // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 35. С. 8-13.
- [23] Зоиров, П.Т. Тимогар при лечении псориаза и нейродермита / П.Т. Зоиров, А. Хусейнов, Х.М. Собиров, Н.П. Зоирова // Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии: сб. матер. круг. стола. – Душанбе, 2016. – С. 85-86.
- [24] Зоиров, П.Т. Тимоцин при лечении псориаза и нейродермита / П.Т. Зоиров, А. Хусейнов, Х.М. Собиров, Н.П. Зоирова // Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии: сб. матер. круг. стола. – Душанбе, 2016. – С. 87-88.
- [25] Зоирова, Н.П. Сравнительная оценка эффективности применения тимогара и тимоцина при лечении алопеции / Н.П. Зоирова, Г.М.

- Бобиев, А.А. Хусейнов, А.Н. Шахматов // Здоровоохранение Таджикистана. – 2011. – 3. – С. 52-57.
- [26] Зоирова, Н.П. Лечение гнездной алопеции 1-силантраном и тимогаром / Н.П. Зоирова, А.А. Хусейнов, М.М. Расулов, Г.М. Бобиев, М.М. Файзуллоева // Здоровоохранение Таджикистана. - 2012. – 4. С. 44-49.
- [27] Кактурский, Л.В. Поражение сердца при псориазе / Л.В. Кактурский, Е.В. Белова, Т.А. Полосова, Л.М. Михалева // Архив патологии. - 2004. - № 36. - С. 22-24.
- [28] Камилов, Ф.Х. Цитокиновый дисбаланс в иммунопатогенезе псориаза / Ф.Х. Камилов, Н.А. Муфазалова, О.М. Капулер, Ф.Г. Разумная, Л.Ф. Муфазалова // Ж. Фундаментальные исследования. - 2015. 1 (5): 1065-1071.
- [29] Карапетян, Ш.В. Патогенетическая роль цитокинов при псориазе. / Ш.В. Карапетян, Х.М. Хачикян // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2018. Т. 21. № 2. С. 90-93.
- [30] Карпов, В.В. О феномене и болезни Кебнера / В.В. Карпов, В.Г. Исламов, И.В. Елистратова // Клиническая дерматол. и венерол. 2010; 6: 125-130.
- [31] Касымов, Ф.О. Влияние хронических рецидивирующих заболеваний кожи и степени её пигментации на функциональные исходы рефракционных операций. [Текст]: автореф. дисс... канд. мед. наук. 14.00.08. - СПб., 2008.- 19 с.
- [32] Катунина, О.Р. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО- α в очагах пораженной кожи больных псориазом / О.Р. Катунина, А.В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 25–30.
- [33] Кацамбас, А.Д. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти // М: медпрессинформ, 2008.- 727 с.

- [34] Кашперова, О.Г. Клиническая эффективность и переносимость тимодепрессина в терапии детей с псориазом. / Клиническая дерматол. и венерол. 2009; 3: 41-45.
- [35] Корсакова, Ю.Л. Апремиласт: обновленные данные об эффективности и безопасности при длительном лечении больных псориазом / Ю.Л., Корсакова, Т.В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 5. С. 649-654.
- [36] Кочергин, Н.Г. Последние тренды в лечении псориаза / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова // Лечащий врач. 2011; 5: 42-4.
- [37] Кочергин, Н.Г. Наш первый опыт применения адалимумаба при псориазе. / Н.Г. Кочергин, Н.Н. Потекаев, Л.М. Смирнова и др. // Росс. журнал кожных и венер. болезней, 2012; 15 (5): 37-41.
- [38] Кроучук, Д.П., Манчини А.Д. Детская дерматология. Справочник. Пер. с англ. М: Практическая медицина, - 2010; 608 с.
- [39] Круглова, Л.С. Оценка эффективности применения циклоспорина при псориазе / Л.С. Круглова, Е.С. Пониц, А.В. Осина, Н.В. Грязева // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т. 13. № 3. С. 673-678.
- [40] Кубанова, А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Дж.Ф. Николас, Л. Пьюиг // Вестн. дерматол. и венерол. – 2010. – № 1. – С. 35–47.
- [41] Кубанова, А.А. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):22–33.
- [42] Кунгуров, Н.В. Псориазная болезнь [Текст] / Н.В. Кунгуров, Н.Н. Филимонкова, И.А. Тузанкина. - Екатеринбург, 2001. -200 с.
- [43] Курдина, М.И. Новое в системной терапии псориаза [Текст]:

- Клин. дерматол. и венерол. 2011; 5; 54-59
- [44] Лукьянов, А.М. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза / А.М. Лукьянов, В.А. Малютин, Т.А. Сикорская // Здоровоохранение (Минск). – 2013. – № 6. – С. 19–24.
- [45] Малькевич, Л.А. Влияние общей газовой криотерапии на психоэмоциональное состояние пациентов с псориатическим артритом. / Л.А. Малькевич, М.Л. Левин, В.Г. Крючок, А.В. Малькевич // В сборнике: Криотерапия в России Материалы IX Международной научно-практической конференции. 2017. С. 29-34.
- [46] Мельниченко, О.О. Современные подходы к терапии тяжелых форм псориаза. Медицинский совет, 2017, 11
- [47] Мирзоев, М.Ш. Комплексное лечение одонтогенных гнилостно-некротических флегмон в условиях жаркого климата Республики Таджикистан / М.Ш. Мирзоев М.Ш., М.Н. Шакиров, Ш.М. Мирзозода, Б.А. Салимов // Вестник последипл. образов. в сфере здравоох., 2016, 1, 38-43.
- [48] Олисова, О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. Consilium medicum. Дерматология, 2010, 4: 3-8.
- [49] Петров, Р.В. Полиоксидоний: современные представления о механизме действия [Текст] / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.В. Некрасов, Б.В. Пинегин // Аллергология и иммунология. - 2000. - Т. 1, № 2. - С. 17.
- [50] Перламутров, Ю.Н. Современные возможности системной терапии псориаза / Ю.Н. Перламутров, Т.В. Айвазова, К.Б. Ольховская, А.М. Соловьев // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18. № 4. С. 486-490.
- [51] Пинегин, Б.В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза / Б.В. Пинегин, О.Л. Иванов, В.Б. Пинегин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 3. – С. 19–25.

- [52] Понич, Е.С. Фотодинамическая и системная биологическая терапия тяжелых форм псориаза / Е.С. Понич, Л.С. Круглова, Н.Б. Корчажкина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015. Т. 14. № 6. С. 17-20.
- [53] Потекаев, Н.Н. Патогенетически обусловленная терапия псориаза и псориатического артрита [Текст] / Н.Н. Потекаев, Д.Н. Серов // Клин. дерматол. и венерол. 2012; 4: 4-9.
- [54] Родионов, А.Н. Дерматология для косметологов / А.Н. Родионов, И.О. Смирнова, В.Г. Корнишева // СПб: Наука и техника, 2014. 768 с.
- [55] Садретдинов, Р.А. Комплексная терапия хронических дерматозов у детей / Р.А. Садретдинов, И.А. Ерина // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. С. 184.
- [56] Самцов, А.В., Барбинов, В.В. Дерматовенерология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 432 с.
- [57] Симбирцев, А.С. Новые возможности применения цитокинов в дерматологии и косметологии / А.С. Симбирцев // Вестник эстетической медицины. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 44–50.
- [58] Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. Из-во Фолиант. М. 2018; 567 с.
- [59] Скрипкин, Ю.К. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей / Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева // М. 2009; 2.
- [60] Скрипкин, Ю.К. Дерматовенерология. Национальное руководство / Ю.К. Скрипкин, Ю.С. Бутов, О.Л. Иванов [и др.]. – М.: ГЭОТАР, 2017. – 895 с.
- [61] Соколовский, Е.В. Болевые точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе / Е.В. Соколовский, Л.С. Круглова, Е.С. Понич // Росс. журнал кожных и венер. болезней, 2015; 18 (6): 32-38.
- [62] Суханова, Е.В. Тенденции заболеваемости псориазом у детей, подростков и взрослых в Самарской области / Е.В. Суханова, С.В.

- Арнольдov // В сборнике: аспирантские чтения 2016, ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России. 2016. С. 65-67.
- [63] Тарадин, Г.Г. Современные представления о фармакотерапии псориатического артрита / Г.Г. Тарадин, Н.Т. Ватулин, Д.В. Антоненко, А.С. Смирнова // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 4. С. 83-91.
- [64] Тухбатуллина, Р.Г. Современные подходы к терапии псориаза / Р.Г. Тухбатуллина, А.Ф. Латыпова, Е.В. Файзуллина // Тенденции развития науки и образования. 2019. № 50-3. С. 25-32.
- [65] Тухбатуллина, Р.Г. Некоторые аспекты применения генно-инженерных биологических препаратов для лечения псориаза / Р.Г. Тухбатуллина, А.Ф. Латыпова // Тенденции развития науки и образования. 2019. № 49-10. С. 59-63.
- [66] Хайрутдинов, В.Р. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза (обзор литер.) / В.Р. Хайрутдинов, А.В. Самцов // Вестник дерматол. и венерол. - 2007; № 1. - С. 3-7.
- [67] Хайрутдинов, В.Р. Роль CD11c-позитивных дендритных клеток в патогенезе псориаза / В.Р. Хайрутдинов // Вестник дерматол. и венерол. – 2012. - № 3. - С. 58-64.
- [68] Хэбиф, Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение. Пер. с англ. М: Медпресс-информ 2006; 672.
- [69] Шортанбаева, Ж.А. Псориатическая болезнь: этиология, патогенез, течение на современном этапе / Ж.А. Шортанбаева, Л.Т. Альменова, У.Т. Бейсебаева, А.Б. Хабижанов и др. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2017. № 4. С. 483-485.
- [70] Alenius, G.M. Interleukin-6 and soluble Interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis / G.M. Alenius, C. Eriksson, S. Rantapaa Dahlqvist // Clin. Exp. Rheumatol., 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 120–123.

- [71] Allen, M. The Major Psoriasis Susceptibility Locus psors1 Is not a Risk Factor for Late-Onset Psoriasis [Text] / M. Allen, H. Ameen, C. Veal, J. Evans // *J Invest Dermatol.* -2005, -Vol. 124, №1.-P. 103-106.
- [72] Amin, M. Review of IL-17 inhibitors for psoriasis / M. Amin, K. Darji, D.J. No, T. Bhutani, J.J. Wu // *J Dermatolog Treat.* 2018 Jun;29(4):347-352.
- [73] Ammar, M. Psoriasis: physiopathology and immunogenetics. [Review] [French] / M. Ammar, C. Souissi-Bouchlaka, A. Gati [et al] // *Pathologie Biologie.* – 2014. – Vol. 62, № 1. – P. 10–23.
- [74] Armstrong, A.W. Initiation, Switching, and Cessation of Psoriasis Treatments Among Patients with Moderate to Severe Psoriasis in the United States / A.W. Armstrong, J.W. Koning, S. Rowse, H. Tan, C. Mamolo, M. Kaur // *Clin Drug Investig.* 2017 May; 37(5): 493-501.
- [75] Armstrong, A. Safety of Ixekizumab Treatment for up to 5 Years in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Greater Than 17,000 Patient-Years of Exposure / A. Armstrong, C. Paul, L. Puig, W.H. Boehncke, M. Freeman // *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019 Nov 20.
- [76] Arnone, M. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis - Brazilian Society of Dermatology / M. Arnone, M.D. Takahashi, A.V. de Carvalho, W.M. Bernardo, A.L. Bressan // *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2019 Mar-Apr; 94(2 Suppl 1): 76-107.
- [77] Ashbaugh, A.G. Psoriatic Disease in the US Latino Population: A Comprehensive Review. / A.G. Ashbaugh, C. Ekelem, Y. Landaverde, N.A. Mesinkovska // *Am J Clin Dermatol.* 2019 Dec 16.
- [78] Ayala-Fontánez, N. Psoriasis (Auckland, N.Z.) / N. Ayala-Fontánez, D.C. Soler, T.S. Mc Cormick // *Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases.* 2016 Feb 22; 6: 7-32.
- [79] Baker, B.S. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions [Текст] / B.S. Baker, J.D. Laman, A. Powles et al. // *J Pathol.* 2006; 209:174-181.

- [80] Barbieri, M.A. cost-effectiveness and budget impact analysis of apremilast in patients with psoriasis in the Italian setting / M. Barbieri, F. Loconsole, A. Migliore, S. Capri // *J Med Econ.* 2020 Jan 20:1-9.
- [81] Bardazzi, F. Socio-economic status and severity of plaque psoriasis: a cross-sectional study in the metropolitan city of Bologna / F. Bardazzi, V. Tengattini, P. Rucci, M. Iommi et al. // *Eur J Dermatol.* 2019 Apr 1;29(2):197-202.
- [82] Barry, K. A retrospective review of dupilumab and psoriasis biologic combination therapy. K. Barry, P. Zancanaro, R. Casseres, et al. // *J Dermatolog Treat.* 2019 Sep 2:1-2.
- [83] Blegvad, C. Cohort profile: the clinical 'Psoriasis in Adolescents' (PIA) cohort in Denmark. / C. Blegvad, A.N. Andersen, J. Groot et al. // *BMJ Open.* 2019 Sep 24;9(9): e031448.
- [84] Blumberg, H. Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation / H. Blumberg, H. Dinh, E.S. Trueblood et al. // *J. Exp. Med.*, 2007, Vol. 204, no. 11, pp. 2603-2614.
- [85] Boca, A.N. The first nation-wide study revealing epidemiologic data and life quality aspects of psoriasis in Romania / A.N. Boca, R.F. Ilies, S. Vesa et al. // *Exp Ther Med.* 2019 Aug;18(2):900-904.
- [86] Boehncke, W.H. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Frontiers in Immunology.* 2018 Apr 5; 9: 579.
- [87] Boehncke, W.H. Psoriasis- a systemic inflammatory disorder: clinic, pathogenesis and therapeutic perspectives / W.H. Boehncke, W. Sterry // *JDDG* 2009; 11:7: 946-952.
- [88] Boehner, A. Generalized pustular psoriasis - a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review / A. Boehner, A.A. Navarini, K. Eyerich // *Exp Dermatol.* 2018 Oct;27(10):1067-1077.

- [89] Brandon, A. Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review / A. Brandon, A. Mufti, R. Gary Sibbald et al. // *Adv Skin Wound Care*. 2019. Feb;32(2):58-69.
- [90] Brauchli, Y.B. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study [Text] / Y.B. Brauchli, S.S. Jick et al. // *Br J Dermatol.* – 2008; 158:1299-13.
- [91] Bronckers, I.M. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities / I.M. Bronckers, A.S. Paller, M.J. van Geel et al. // *Paediatric Drugs*. 2015 Jun 14; 17: 373-384.
- [92] Brown, G. Anti-IL-17 phase II data for psoriasis: A review. / G. Brown, M. Malakouti, E. Wang et al. // *J Dermatolog Treat*. 2015; 26:32-6.
- [93] Bulur, I. The efficacy and safety of phototherapy in geriatric patients: a retrospective study / I. Bulur, H.K. Erdogan, A.E. Aksu et al. // *An Bras Dermatol*. 2018 Jan-Feb;93(1):33-38.
- [94] Burlando, M. Biological therapy in genital psoriasis in women / M. Burlando, A. Herzum, L. Carmisciano et al. // *Dermatol Ther*. 2019 Oct 8: e13110.
- [95] Cai, Y. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis / Y. Cai, C. Fleming, J. Yan // *Cellular & Molecular Immunology*. – 2012. – Vol. 9, № 4. – P. 302–309.
- [96] Chen, K. Clinic characteristics of psoriasis in China: a nationwide survey in over 12000 patients / K. Chen, G. Wang, H. Jin et al. // *Oncotarget*. 2017 Jun 12; 8(28): 46381-46389.
- [97] Chi, C.C. Risk of Uveitis Among People With Psoriasis: A Nationwide Cohort Study / C.C. Chi, T.H. Tung, J. Wang et al. // *JAMA Ophthalmology*. 2017 Apr 13; 135(5): 415-422.
- [98] Chiricozzi, A. Role of IL-23 in the pathogenesis of psoriasis: a novel potential therapeutic target? / A. Chiricozzi, R. Saraceno, M.S. Chimenti et al. // *Expert Opin Ther Targets*. 2014;18: 513-25.

- [99] Christophers, E. Recent advances in psoriasis [Text] / E. Christophers // JEADV - 1997. - Vol.9 (Suppl.1). - P. 1.
- [100] Clark R.A: Skin-resident T cells: The ups and downs of onsite immunity. *J Invest Dermatol* 130 (2):362-370, 2010.
- [101] Coimbra, S. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis [Review] / S. Coimbra, A. Figueiredo, E. Castro, P. Rocha-Pereira // *International Journal of Dermatology*. 2012. – Vol. 51(4). – P. 389–395.
- [102] Collamer, A.N. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis [Text] / A.N. Collamer, D.F. Battafarano // *Semin. Arthr. Rheum.* 2010; 40; 233-240.
- [103] Conrad, C. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies / C. Conrad, M. Gilliet // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Feb;54(1):102-113.
- [104] Cools, N. Dendritic cells in the pathogenesis and treatment of human diseases: a Janus Bifrons? // N. Cools., A. Petrizzo, E. Smits et al. // *Immunotherapy*. – 2011. – Vol. 3 (10). – P. 1203–1222.
- [105] Cozzani, E. Serial biologic therapies in psoriasis patients: A 12-year, single-center, retrospective observational study / E. Cozzani, Y. Wei, M. Burlando. et al. // *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jan; 82(1): 37-44.
- [106] D'Adamio, S. The safety of anti-interleukins monoclonal antibodies for the treatment of psoriasis. / S. D'Adamio, D. Silvaggio, P. Lombardo et al. // *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Nov;18(11):1031-1041.
- [107] Damiani, G. Nanodermatology-based solutions for psoriasis: State-of-the art and future prospects / G. Damiani, A. Pacifico, D.M. Linder et al. // *Dermatol Ther.* 2019 Nov;32(6): e13113.
- [108] Dattola, A. A novel vehicle for the treatment of psoriasis / A. Dattola, M. Silvestri, L. Bennardo et al. // *Dermatol Ther.* 2019 Dec 12: e13185.
- [109] D'Erme, A.M. IL-36 gamma (IL1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions / A.M. D'Erme, D. Wilsmann-Theis, J. Wagenpfeil et al // *J. Invest. Dermatol.*, 2015, Vol. 135, no. 4, pp. 1025-1032.

- [110] Di Bonaventura, M. The association between psoriasis and health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use in Brazil / M. Di Bonaventura, A.V. de Carvalho, C.D. Souza et al // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018 Mar-Apr; 93(2): 197-204.
- [111] Diels, J. Adjusted treatment COMP Arisons between guselkumab and ustekinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: the COMPASS Analysis / J. Diels, P. Thilakarathne, C. Cameron, D.L. Drvar, T. Vlahinić, Z. Maleš, P. Turčić, R. Čeović // *Br J Dermatol*. 2019 Oct 25.
- [112] Di Lernia, V. Adalimumab in severe plaque psoriasis of childhood: A multi-center, retrospective real-life study up to 52 weeks observation / V. Di Lernia, L. Bianchi, C. Guerriero et al. // *Dermatol Ther*. 2019 Nov; 32(6): e13091.
- [113] Di Meglio, P. Psoriasis / P. Di Meglio, F. Villanova, F.O. Nestle // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2014 Aug; 4(8): a015354.
- [114] Drvar, D.L. A modern approach to the treatment of plaque psoriasis / D.L. Drvar, T. Vlahinić, Z. Maleš et al. // *Acta Pharm*. 2019 Dec 1;69(4):511-523.
- [115] Duarte, G.V. Epidemiology and treatment of psoriasis: a Brazilian perspective / G.V. Duarte, L. Porto-Silva, M.D. de Oliveira et al. // *Psoriasis (Auckland, N.Z.)*. 2015 Apr 17; 5: 55-64.
- [116] Duffin, K.C. Evaluation of the Physician Global Assessment and Body Surface Area Composite Tool for Assessing Psoriasis Response to Apremilast Therapy: Results from ESTEEM 1 and ESTEEM 2 / K.C. Duffin, K.A. Papp, J. Bagel et al. // *J Drugs Dermatol*. 2017 Feb 1;16(2):147-153.
- [117] Egeberg, A. Validation of psoriasis severity classification based on use of topical or systemic treatment / A. Egeberg, M. Gyldenløve, C. Zachariae, L. Skov // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jan;32(1): e4-e5.

- [118] Egeberg, A. Prevalence and characteristics of psoriasis in Denmark: findings from the Danish skin cohort / A. Egeberg, Y.M.F. Andersen, J.P. Thyssen // *BMJ Open*. 2019 Mar 20;9(3): e028116.
- [119] Elmets, C.A. National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy / C.A. Elmets, H.W. Lim, B. Stoff et. al. // *J Am Acad Dermatol*. 2019 Sep; 81(3): 775-804.
- [120] Falagas, M.E. Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group a beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis of randomized trials. [Text] / M.E. Falagas, E.K. Vouloumanou, D.K. Matthaiou et al // *Mayo Clin Proc.*-2008; 83:880-889.
- [121] Falto-Aizpurua, L.A. Biological therapy for pustular psoriasis: a systematic review / L.A. Falto-Aizpurua, R.F. Martin-Garcia, O.Y. Carrasquillo et al // *Int J Dermatol*. 2019 Oct 15.
- [122] Farkas, A. Monocyte-derived interferon-alpha primed dendritic cells in the pathogenesis of psoriasis: new pieces in the puzzle [Review] / A. Farkas, L. Kemeny // *International Immunopharmacology*. – 2012. – Vol. 13, № 2. – P. 215–218.
- [123] Fernández-Armenteros, J.M. Epidemiology of Psoriasis. A Population-Based Study / J.M. Fernández-Armenteros, X. Gómez-Arbonés, M. Buti-Solé et al. // *Actas Dermosifiliogr*. 2019 Jun;110(5):385-392.
- [124] Ferrières, L. Long-term continuation with secukinumab in psoriasis: association with patient profile and initial psoriasis clearance / L. Ferrières, M.P. Konstantinou, C. Bulai Livideanu et al. // *Clin Exp Dermatol*. 2019 Oct; 44(7): e230-e234.
- [125] Frleta, M. The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment [Review] / M. Frleta, S. Siebert, I.B. McInnes // *Current Rheumatology Reports*. – 2014. – Vol. 16(4). – P. 414.

- [126] Furue, K. Autoimmunity and autoimmune comorbidities in psoriasis / K. Furue, T. Ito, G. Tsuji et al. // *Immunology*. 2018 Feb 6;154(1):21-27.
- [127] Galluzzo, M. In which patients the best efficacy of secukinumab? Update of a real-life analysis after 136 weeks of treatment with secukinumab in moderate-to-severe plaque psoriasis / M. Galluzzo, S. D'Adamio, D. Silvaggio et al. // *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Feb;20(2):173-182.
- [128] Georgesen, C. Pediatric pustular psoriasis responsive to cyclosporine / C. Georgesen, H. Wildman, X. Wang et al. // *Dermatology Online Journal*. 2017. Volume 23 (11): 14.
- [129] Girolomoni, G. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17 / G. Girolomoni, U. Mrowietz, C. Paul // *Br J Dermatol*. 2012; 167:717-24.
- [130] Gisondi, P. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study [Text] / P. Gisondi, G. Tessari, A. Conti // *Br J Dermatol*. –2007:68.
- [131] Gisondi, P. Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis / P. Gisondi, M. Del Giglio, G. Girolomoni et al. // *Int. J. Mol. Sci*. 2017, 18, 2427.
- [132] Golden, J.B. IL-17 in psoriasis: Implications for therapy and cardiovascular co-morbidities / J.B. Golden, T.S. McCormick, N.L. Ward // *Cytokine*. 2013 Apr 4; 62(2): 195-201.
- [133] Gooderham, M.J. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders / M.J. Gooderham, K.A. Papp, C.W. Lynde et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jul;32(7):1111-1119.
- [134] Gooderham, M.J. An update on generalized pustular psoriasis / M.J. Gooderham, A.S. Van Voorhees, M.G. Lebwohl et al. // *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Sep;15(9):907-919.
- [135] Griffiths, C.E. The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report / C.E. Griffiths, J.M. van der Walt, D.M. Ashcroft et al. // *The British Journal of Dermatology*. 2017 May 28; 177(1): e4-e7.

- [136] Groth-Tittmann, G. Die Retro virus hypothese der psoriasis und Kein Ende [Text] / G. Groth-Tittmann // Akt. Dermatol. - 1989. - Vol. 15. - S. 272.
- [137] Gu, C. Risankizumab for the treatment of psoriasis / C. Gu, J. Yang // Expert Rev Clin Pharmacol. 2019 Sep;12(9):851-857.
- [138] Gudjonson, J.E. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6- negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features / J.E. Gudjonson, A. Karason, A.A. Antonsdottir, et al. // J Invest Dermatol. 2002. 118: 362-365.
- [139] Gudjonsson, J.E. Mouse models of psoriasis / J.E. Gudjonsson et al. // J Invest Dermatol. 2007. 127 (6):1292-1308.
- [140] Gudjonsson, J.E. Global gene expression analysis reveals evidence for decreased lipid biosynthesis and increased innate immunity in uninvolved psoriatic skin / J.E. Gudjonsson et al. // J Invest Dermatol 2009. - 129 (12):2795-2804.
- [141] Gupta, R. Genetic Epidemiology of Psoriasis / R. Gupta, M.G. Debbaneh, W. Liao // Current dermatology reports. 2014 Jan 19; 3(1): 61-78.
- [142] Han, J.H. Epidemiology and Medication Trends in Patients with Psoriasis: A Nationwide Population-based Cohort Study from Korea / J.H. Han, J.H. Lee, K.D. Han et al. // Acta Derm Venereol. 2018 Apr 16;98(4):396-400.
- [143] Han, G. What's new in topical treatments for psoriasis. Cutis. 2019 Feb;103(2):65-66.
- [144] Hao, J.Q. Targeting interleukin-22 in psoriasis. [Review] / J.Q. Hao // Inflammation. – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 94–99.
- [145] Hegazy, S. Efficacy of ustekinumab in palmoplantar pustulosis. / S. Hegazy, M.P. Konstantinou, C. Bulai Livideanu et al. // Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 May;32(5): e204-e206.

- [146] Helmick, C.G. Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Public Health Agenda / C.G. Helmick, J.J. Sacks, J.M. Gelfand et al. // American journal of preventive medicine. 2013 Apr; 44(4): 424-426.
- [147] Henseler, T. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris [Text] / T. Henseler, E. Christophers // J. Acad. Dermatol. -1985.-Vol. 13. -P. 450-456.
- [148] Henseler, T. Disease concomitance in psoriasis [Text] / T. Henseler, E. Christophers // J. Am. Acad. Dermatol. - 1995. - Vol. 32. - P. 982-986.
- [149] Hesselvig, J.H. Correlation Between Dermatology Life Quality Index and Psoriasis Area and Severity Index in Patients with Psoriasis Treated with Ustekinumab / J.H. Hesselvig, A. Egeberg, N.D. Loft et al. // Acta Derm Venereol. 2018 Mar. 13;98(3):335-339.
- [150] Hoegler, K.M. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment / K.M. Hoegler, A.M. John, M.Z. Handler et al. // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Oct;32(10):1645-1651.
- [151] Hong, C.H. Patients with psoriasis have different preferences for topical therapy, highlighting the importance of individualized treatment approaches: randomized phase iiib PSO-INSIGHTFUL study / C.H. Hong, K.A. Papp, K.W. Lophaven et al. // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Nov;31(11):1876-1883.
- [152] Horton, D.B. Antibiotic Exposure, Infection, and the Development of Pediatric Psoriasis: A Nested Case-Control Study / D.B. Horton, F.I. Scott, K. Haynes et al. // JAMA dermatology. 2016 Feb 1; 152(2): 191-199.
- [153] Hu, S.C. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. / S.C. Hu, C.C. Lan // International Journal of Molecular Sciences. 2017 Oct 21; 18(10): 2211.
- [154] Jabbari, A. Role of the immune system and immunological circuits in psoriasis. [Review] / A. Jabbari, L.M. Johnson-Huang, J.G. Krueger et al. //

- Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia. – 2011. – Vol. 146 (1). – P. 17–30.
- [155] Jabbar-Lopez, Z.K. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / Z.K. Jabbar-Lopez, Z.Z. Yiu, V. Ward // *J Invest Dermatol.* 2017 Aug;137(8):1646-1654.
- [156] James, W.D. *Andrews diseases of the skin: clinical dermatology* / W.D. James, T. Berger, D. Elston // Elsevier; 2015.
- [157] Jeon, C. Monoclonal antibodies inhibiting IL-12, -23, and -17 for the treatment of psoriasis / C. Jeon, S. Sekhon, D. Yan // *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2017 Aug 21; 13(10): 2247-2259.
- [158] Jingjing, L. Quantitative evaluation to efficacy and safety of therapies for psoriasis: A network meta-analysis / L. Jingjing, Z. Dongmei, W. Yan et al. // *Molecular Pain.* 2018; 14: 1-19.
- [159] Kalb, R.E. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009. 60 (5):824-837.
- [160] Kerdel, F. The Importance of Early Treatment in Psoriasis and Management of Disease Progression / F. Kerdel, F. Don // *J Drugs Dermatol.* 2018 Jul 1;17(7):737-742.
- [161] Kim, J. Molecular Phenotyping Small (Asian) versus Large (Western) Plaque Psoriasis Shows Common Activation of IL-17 Pathway Genes, but Different Regulatory Gene Sets / J. Kim, C.H. Oh, J. Jeon et al. // *The Journal of investigative dermatology.* 2016 Jan; 136(1): 161-172.
- [162] Kim, T.G. The pathophysiological role of dendritic cell subsets in psoriasis. [Review] / T.G. Kim, D.S. Kim, H.P. Kim [et al.] // *BMB reports.* – 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 60–68.
- [163] Kim, W.B. Diagnosis and management of psoriasis / W.B. Kim, D. Jerome, J. Yeung // *Can Fam Physician.* 2017 Apr; 63(4): 278-285.

- [164] Kimball, A.B. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening [Text] / A.B. Kimball, D.D. Gladman, J.M. Gelfand et al // *J Am Acad Dermatol.* – 2008; 58:1031-1042.
- [165] Kimball, A. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR) / A. Kimball, C. Leonardi, M. Stahle et al // *The British Journal of Dermatology.* 2014 Jul 16; 171(1): 137-147.
- [166] Kishimoto, M. Drug survival of biologic agents for psoriatic patients in a real-world setting in Japan / M. Kishimoto, M. Komine, K. Kamiya et al // *J Dermatol.* 2020 Jan; 47(1): 33-40.
- [167] Kollipara, R. Interleukin-23 in the pathogenesis and treatment of psoriasis / R. Kollipara, C. Downing, R. Gordon, S. Tying // *Skin Therapy Lett.* 2015; 20 (2): 1-4. 2010 130 (11) 25-34.
- [168] Krueger, J.G. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis / J.G. Krueger, A. Bowcock // *Ann Rheumat Dis* 2005; 64: 1130-1136.
- [169] Krueger, J.G. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis / J.G. Krueger, S. Fretzin, M. Suarez-Farinas [et al.] // *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* – 2012. – Vol. 130, № 1. – P. 145–154.
- [170] Lee, J.Y. Prevalence of Psoriasis in Korea: A Population-Based Epidemiological Study Using the Korean National Health Insurance Database / J.Y. Lee, S. Kang, J.S. Park // *Ann Dermatol.* 2017 Dec;29(6):761-767.
- [171] Leonardi, C.L. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

- (PHOENIX1) [Text] / A.B. Kimball, K.A. Papp et al // *Lancet*. 2008; 371:1665-1674.
- [172] Levin, A.A. Specific targeting of interleukin-23p19 as effective treatment for psoriasis / A.A. Levin, A.B. Gottlieb // *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 555-61.
- [173] Lima Ede, A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. [Review] / A. Lima Ede, A. Lima Mde // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2011. – Vol. 86 (6). – P. 1151–1158.
- [174] Lindqvist, T. Methotrexate Management in Psoriasis: Are We Following the Guidelines? / T. Lindqvist, L.A. Salah, M. Gillstedt et al // *Acta Derm Venereol*. 2018 Apr 16;98(4):449-451.
- [175] Llamas-Velasco, M. Moderate Psoriasis: A Proposed Definition / M. Llamas-Velasco, P. de la Cueva, J. Notario // *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Dec;108(10):911-917.
- [176] Lomholt, G. Psoriasis: prevalence, spontaneous course, and genetics; a census study on the prevalence of skin diseases on the Faroe Islands [Text] / G. Lomholt. - Copenhagen, Denmark: G.E.C.-Gad., 1963.-295 p.
- [177] Lowes, M.A. Immunology of psoriasis [Review] / M.A. Lowes, M. Suarez-Farinas, J.G. Krueger // *Annual Review of Immunology*. – 2014. – Vol. 32. – P. 227–255.
- [178] Ludwig, R.J. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification / R.J. Ludwig, C. Herzog, A. Rostock et al. // *Br J Dermatol*. 2007; 156:271-276.
- [179] Lynde, C.W. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis / C.W. Lynde, Y. Poulin, R. Vender et al. // *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71:141-50.
- [180] Mallbris, L. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients / L. Mallbris, O. Akre, F. Granath et al. // *Eur J Epidemiol*. - 2004.- 19:225-230.

- [181] Mallbris, L. Psoriasis phenotype at disease onset clinical characterization of 400 adult cases / L. Mallbris, P. Larsson, S. Bergqvist // *J Invest Dermatol.* 2005; 124:499-504.
- [182] Mallbris, L. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease / L. Mallbris, F. Granath, A. Hamsten, M. Stahle // *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54:614-621.
- [183] Martin, D.A. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings / D.A. Martin, J.E. Towne, G. Kricorian [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol.133, № 1. – P. 17–26.
- [184] Mateu-Puchades, A. Erythrodermic psoriasis and secukinumab: Our clinical experience / A. Mateu-Puchades, S. Santos-Alarcón, A. Martorell-Calatayud et al. // *Dermatol. Ther.* 2018 Jul; 31(4): e12607.
- [185] Mattozzi, C. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature [Review] / C. Mattozzi, M. Salvi, S. D'Epiro [et al.] // *Dermatology.* – 2013. – Vol. 227, № 2. – P. 134–145.
- [186] Menter, A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics / A. Menter et al. / *J Am Acad Dermatol.* 2008. 58 (5): 826-850.
- [187] Menter, A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 3. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with topical therapies / A. Menter et al. // *J Am Acad Dermatol.* 2009. 60 (4): 643-659.
- [188] Menter, A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 4. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with traditional systemic agents / A. Menter et al. // *J Am Acad Dermatol.* 2009. 61 (3): 451-485.
- [189] Menter, A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis

- with phototherapy and photochemotherapy / A. Menter et al. // *J Am Acad Dermatol.* 2010. 62 (1):114-135.
- [190] Merola, J.F. Prevalence of psoriasis phenotypes among men and women in the USA / J.F. Merola, T. Li, W.Q. Li et al. // *Clinical and experimental dermatology.* 2016 Feb 18; 41(5): 486-489.
- [191] Mezones-Holguin, E. Efficacy and Safety in the Continued Treatment with a Biosimilar Drug in Patients Receiving Infliximab: A Systematic Review in the Context of Decision-Making from a Latin-American Country / E. Mezones-Holguin, R.V. Gamboa-Cardenas, G. Sanchez-Felix et al // *Front Pharmacol.* 2019 Nov 15; 10: 1010.
- [192] Michalak-Stoma, A. Cytokine network in psoriasis revisited [Review] / A. Michalak-Stoma, A. Pietrzak, J.C. Szepietowski, A. Zalewska-Janowska // *European Cytokine Network.* – 2011. – Vol. 22(4). – P. 160–168.
- [193] Mihara, M. IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions / M. Mihara, M. Hashizume, H. Yoshida [et al.] // *Clinical Sci (Lond).* – 2012. – Vol. 122, № 4. – P. 143–159.
- [194] Milčić, D. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based cross-sectional study / D. Milčić, S. Janković, S. Vesić et al // *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2017 Jan-Feb; 92(1): 46-51.
- [195] Mitoma, H. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents of transmembrane tumor necrosis factor alpha-expressing cells: comparison among infliximab, etanercept, and adalimumab [Text] / H. Mitoma, T. Horiuchi, H. Tsukamoto // *Arthr. Rheum* – 2008; 58: 5: 1248 – 1257.
- [196] Mohd Affandi, A. Epidemiology and Clinical Features of Adult Patients with Psoriasis in Malaysia: 10-Year Review from the Malaysian Psoriasis Registry (2007–2016) / A. Mohd Affandi, I. Khan, N. Ngah Saaya // *Dermatology Research and Practice.* 2018 Apr 23; 2018: 4371471.

- [197] Mrowietz, U. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus / U. Mrowietz, K. Kragballe, K. Reich et al // *Arch Dermatol Res.* 2011; 303:1-10.
- [198] Muhamadeeva, O.R. The morbidity of diseases of skin and subcutaneous cellular tissue in population of the Republic of Bashkortostan / O.R. Muhamadeeva, N.K. Sharafutdinova, M.I. Pavlova et al // *Probl Sotsialnoi Gig, Zdravookhranennii i Istor Med.* 2019 May; 27(3): 252-256.
- [199] Nair, R.P. Psoriasis bench to bedside: Genetics meets immunology. *Arch Dermatol.* 2009. 145 (4): 462-464.
- [200] Nast, A. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC / A. Nast, P. Gisondi, A.D. Ormerod et al // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015, 29, 2277–2294.
- [201] Nestle, F.O. Skin immune sentinels in health and disease / F.O. Nestle et al. // *Nat Rev Immunol* 9 (10):679-691, 2009.
- [202] Nestle, F.O. Psoriasis / F.O. Nestle, D.H. Kaplan, J. Barker // *N Engl J Med.* 2009; 361: 496-509.
- [203] Nickoloff, B.J. The immunologic and genetic basis of psoriasis [Text] / B.J. Nickoloff // *Arch. Dermatol.* - 1999. -Vol. 135. -P. 1104-1110.
- [204] Nickoloff, B.J. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities [Text] / B.J. Nickoloff, F.O. Nestle // *J. Of Clinical Invest* - 2004. - Vol.113, № 13. - P. 1664-1675.
- [205] Nograles, K.E. Anti-cytokine therapies for psoriasis [Review] / K.E. Nograles, J.G. Krueger // *Experimental Cell Research.* – 2011. – Vol. 317(9). – P. 1293–1300.
- [206] Obeid, G. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis / G. Obeid, G. Do, L. Kirby // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 20;1:CD011628.
- [207] Okasha, E.F. Effect of Topical Application of Black Seed Oil on Imiquimod-Induced Psoriasis-like Lesions in the Thin Skin of Adult Male

- Albino Rats / E.F. Okasha, N.A. Bayomy, E.Z. Abdelaziz // *Anat Rec (Hoboken)* 2018 Jan;301(1):166-174.
- [208] Ortonne, N. Psoriasis: Pathogenesis [Text] / N. Ortonne, J.P. Ortonne // *Presse Med.* - 1999. - Vol. 28, № 23. - P. 1259-1265.
- [209] Owczarczyk-Saczonek, A. The role of regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in psoriasis / A. Owczarczyk-Saczonek, J. Czerwińska, W. Placek // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018 Mar;27(1):17-23. Review.
- [210] Ozkur, M. Association of insertion / deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with psoriasis [Text] / M. Ozkur, Z. Erbagci, M. Nacak, A.A. Tuncel // *Br J Dermatol.* - 2004. - Vol. 151, № 4. - P. 792-795.
- [211] Papp, K. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population [Text] / K. Papp, Y. Poulin, R. Bissonnette et al // *J Am Acad Dermatol.* - 2012; 66; 2; c 33-45.
- [212] Parisi, R. Global epidemiology of psoriasis a systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi, D.P. Symmons, C.E. Griffiths // *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133 (2): 377-85.
- [213] Patel, R. Tumor necrosis factor biologics beyond psoriasis in dermatology. [Review] / R. Patel, J.M. Cafardi, N. Patel // *Expert Opinion on Biological Therapy.* - 2011. - Vol. 11(10). - P. 1341-1359.
- [214] Patel, D.D. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases / D.D. Patel, D.M. Lee, F. Kolbinger, C. Antoni // *Ann Rheum Dis.* - 2013. - Vol. 72 (Suppl. 2). - P. 116-123.
- [215] Pathirana, D. European S3- Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris / D. Pathirana, A.D. Ormerod, P. Saiag et al // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23:1-70.
- [216] Péter, I. Balneotherapy in Psoriasis Rehabilitation / I. Péter, A. Jagicza, Z. Ajtay et al // *In Vivo.* 2017 Nov-Dec;31(6):1163-1168.

- [217] Pezzolo, E. Epidemiology of major chronic inflammatory immune-related skin diseases in 2019 / E. Pezzolo, L. Naldi // *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Jan 21.
- [218] Phan, C. Biological treatments for paediatric psoriasis: a retrospective observational study on biological drug survival in daily practice in childhood psoriasis / C. Phan, A. Beauchet, A.C. Burztejn et al // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Oct; 33(10): 1984-1992.
- [219] Puig, L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017 Dec 25; 19(1): 58.
- [220] Qu, N. Oivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases / N. Qu, M. Xu, I. Mizoguchi [et al.] // *Clin Devel Immunol*. – 2013.
- [221] Quatresooz, P. Ustekinumab in psoriasis immunopathology with emphasis on the Th17-IL23 axis: a primer / P. Quatresooz, T. Hermanns-Le, G.E. Pierard // *Journal of Biomedicine & Biotechnology*. – 2012. – P. 147–413.
- [222] Rahamathulla, M.P. Prevalence of skin disorders and associated socio-economic factors among primary school children in the Eastern region of Saudi Arabia. *J Pak Med Assoc*. 2019 Aug;69(8):1175-1180.
- [223] Rahman, P. Comparison of clinical and immunogenetic features in familial versus sporadic psoriatic arthritis [Text] // P. Rahman, C.T. Schentag, M. Beaton, D.D. Gladman // *Clin Exp Rheumatol*. - 2000. - Vol. 18, № 1. - P. 7-12.
- [224] Raju, S.S. Psoriasis and lasting implications / S.S. Raju // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 10, № 21. – P. 75–77.
- [225] Reich, K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:3-11.

- [226] Rendon, A. Psoriasis Pathogenesis and Treatment / A. Rendon, K. Schäkel // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Mar 23; 20(6): 1475.
- [227] Salame, N. Systematic Review of Treatment Satisfaction Measures in Psoriasis / N. Salame, L.M. Perez-Chada, S. Singh et al // *Dermatology*. 2018; 234(5-6):157-165.
- [228] Sano, S. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study / S. Sano, H. Kubo, H. Morishima et al // *J Dermatol*. 2018 May;45(5):529-539.
- [229] Sbidian, E. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis / E. Sbidian, A. Chaimani, S. Afach et al // *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 9;1:CD011535.
- [230] Shah, R.A. Brief Update on Dermatologic Uses of Methotrexate / R.A. Shah, C.E. Nwannunu, A.L. Limmer et al // *Skin Therapy Lett*. 2019 Nov; 24(6): 5-8.
- [231] Shivers, L. Verrucous psoriasis treated with methotrexate and acitretin combination therapy / L. Shivers, M.E. Montanez-Wiscovich // *Cutis*. 2019 Dec;104(6): E10-E12.
- [232] Shlyankevich, J. Accumulating Evidence for the Association and Shared Pathogenic Mechanisms between Psoriasis and Cardiovascular-Related Co-morbidities / J. Shlyankevich, N.N. Mehta, J.G. Krueger et al // *The American journal of medicine*. 2014 Aug 19; 127(12): 1148-1153.
- [233] Skillen, L.A. The management of moderate to severe psoriasis: a biologic revolution / L.A. Skillen, K. McKenna // *Ulster Med J*. 2018 May;87(2):125.
- [234] Sondermann, W. Dermatological complications of therapy with biologics in inflammatory autoimmune diseases / W. Sondermann, S. Herz, E. Sody et al // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019 Oct;17(10):1029-1037.

- [235] Staubach, P. Management of psoriasis / P. Staubach, S. Zimmer // *Med Monatsschr Pharm.* 2017 Jun;40(6):238-44.
- [236] Strober, B. Characterization of disease burden, comorbidities, and treatment use in a large, US-based cohort: Results from the Corrona Psoriasis Registry / B. Strober, C. Karki, M. Mason et al // *J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb;78(2):323-332.
- [237] Strohal, R. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in randomized, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial) / R. Strohal, L. Puig, E. Chouela et al. // *J Dermatol Treat* 2012;1; 175-194
- [238] Stuart, P. Analysis of phenotypic variation in psoriasis as a function of age at onset and family history [Text] / P. Stuart, F. Malick, R.P. Nair, T. Hensler // *Arch Dermatol Res.* - 2002. - Vol. 294, № 5. - P. 207-213.
- [239] Suarez-Farinas, M. Evaluation of psoriasis transcriptome across different studies by gene set enrichment analysis (GSEA) / M. Suarez-Farinas et al // *Plos One* 5 (4): e10247, 2010.
- [240] Suárez-Fariñas, M. Immunology of Psoriasis / M.A. Lowes, M. Suárez-Fariñas, J.G. Krueger // *Annual review of immunology.* 2014; 32: 227-255.
- [241] Takeshita, J. Comparative Effectiveness of Less Commonly Used Systemic Monotherapies and Common Combination Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis in the Clinical Setting / J. Takeshita, S. Wang, D.B. Shin et al // *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014 Sep 24; 71(6): 1167-1175.
- [242] Takeshita, J. Psoriasis in the U.S. Medicare population: prevalence, treatment, and factors associated with biologic use / J. Takeshita, J.M. Gelfand, P. Li et al // *The Journal of investigative dermatology.* 2015 Jul 27; 135(12): 2955-2963.

- [243] Takeshita, J. Psoriasis and Comorbid Diseases. Part I. Epidemiology. / J. Takeshita, S. Grewal, S.M. Langan et al // Journal of the American Academy of Dermatology. 2017 Mar; 76(3): 377-390.
- [244] Takeshita, J. Psoriasis and Comorbid Diseases Part II. Implications for Management / J. Takeshita, S. Grewal, S.M. Langan et al // Journal of the American Academy of Dermatology. 2017 Mar; 76(3): 393-403.
- [245] Thibodaux, R.J. Ustekinumab for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: a drug evaluation and literature review / R.J. Thibodaux, M.W. Triche, L.R. Espinoza // Expert Opin Biol Ther. 2018 Jul;18(7):821-827.
- [246] Thibodeaux, Q. Dual biologic therapy for recalcitrant psoriasis and psoriatic arthritis / Q. Thibodeaux, K. Ly, V. Reddy et al // JAAD Case Rep. 2019 Oct 10; 5(10): 928-930.
- [247] Thomsen, S.F. Socioeconomic Costs and Health Inequalities from Psoriasis: A Cohort Study / S.F. Thomsen, L. Skov, R. Dodge et al // Dermatology. 2019; 235(5): 372-379.
- [248] Tollefson, M.M. Incidence of psoriasis in children: a population-based study / M.M. Tollefson, C.S. Crowson, M.T. McEvoy, H.M. Kremers // Journal of the American Academy of Dermatology. 2009 Dec 5; 62(6): 1010-1016.
- [249] Towne, J.E. IL-36 in psoriasis. [Review] / J.E. Towne, J.E. Sims // Current Opinion in Pharmacology. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 486–490.
- [250] Tsai, T.F. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan / T.F. Tsai, T.S. Wang, S.T. Hung et al // J Dermatol Sci. 2011 Jul;63(1):40-6.
- [251] Vide, J. Moderate to severe psoriasis treatment challenges through the era of biological drugs / J. Vide, S. Magina // An. Bras Dermatol. 2017; 92(5):668-74

- [252] Vigne, S. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells / S. Vigne, G. Palmer, C. Lamacchia et al // *Blood*, 2011, Vol. 118, no. 22, pp. 5813-5823.
- [253] Wada, Y. Apilimod inhibits the production of IL-12 and IL-23 and reduces dendritic cell infiltration in psoriasis. / Y. Wada, I. Cardinale, A. Khatcherian [et al.] // *plos ONE [Electronic Resource]*. – 2012. – Vol. 7, № 4: e35069.
- [254] Wan, M.T. Psoriasis and the Risk of Diabetes: A Prospective Population-Based Cohort Study / M.T. Wan, D.B. Shin, R.A. Hubbard, M.H. Noe, J.M. Gelfand // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017 Nov 8; 78(2): 315-322.
- [255] Wcisło-Dziadecka, D. Are new variants of psoriasis therapy (IL-17 inhibitors) safe? / D. Wcisło-Dziadecka, A. Kaźmierczak, B. Grabarek et al // *Int J Dermatol*. 2019 Dec;58(12):1360-1365.
- [256] Wellen, K.E. Inflammation, stress and diabete / K.E. Wellen, G.S. Hotamistigil // *J Clin Invest*. 2005; 115: 1111-1119.
- [257] Wing, K. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity / K. Wing, S. Sakaguchi // *Nat Immunol* 11 (1):7-13, 2010.
- [258] Wollina, U. Treatment of Psoriasis: Novel Approaches to Topical Delivery. Open Access Maced / U. Wollina, M. Tirant, A. Vojvodic, T. Lotti // *J Med Sci*. 2019 Sep 30; 7(18):3018-3025.
- [259] Wu, J.J. Contemporary management of moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Manag Care*. 2017 Dec;23(21 Suppl): S403-S416. Review.
- [260] Wu, Q. Seasonality and global public interest in psoriasis: an infodemiology study / Q. Wu, Z. Xu, Y.L. Dan et al // *Postgrad Med J*. 2019 Sep. 11.
- [261] Yiu, Z.Z.N. BADBIR Study Group. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions

- Register (BADBIR) / Z.Z.N Yiu, C.H. Smith, D.M. Ashcroft et al // J Invest Dermatol. 2018 Mar;138(3):534-541.
- [262] Yoshiki, R. IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing T cells / R. Yoshiki, K. Kabashima, T. Honda [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2014. – Vol. 134, № 7. – P. 1912–1921.
- [263] Yan, D. A cross-sectional study of the distribution of psoriasis subtypes in different ethno-racial groups / D. Yan, L. Afifi, C. Jeon, K.M. Cordoro, W. Liao // Dermatol Online J. 2018 Jul 15;24(7).
- [264] Yao, Y. Biologics for chronic inflammatory skin diseases: an update for the clinician / Y. Yao, A.H. Ravn Jørgensen, S.F. Thomsen // J Dermatolog Treat. 2020 Mar; 31(2): 108-130.
- [265] Yun, W.J. Role of CD4CD25FOXP3 Regulatory T Cells in Psoriasis / W.J. Yun // Ann dermatol. – 2010. – Vol. 22, № 4. – P. 397–403.
- [266] Zhang, P. A clinical review of phototherapy for psoriasis / P. Zhang, M.X. Wu // Lasers Med Sci. 2018 Jan;33(1):173-180.
- [267] Zhu, S. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential / S. Zhu, Y. Qian // Clin Sci (Lond). – 2012. – Vol. 122, № 11. – P. 487–511.

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в рецензируемых журналах

- [1-А] Эмомалиев Д. Г. К вопросу терапии больных псориазом /Касымов О.И. // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2018. № 3. – С. 33-37
- [2-А] Эмомалиев Д. Г. Особенности клиники и некоторых сторон патогенеза разных типов псориаза /Касымов О.И. // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - 2020, №1. С. 43-49.

[3-А] Эмомалиев Д. Г. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулирующей терапии больных псориазом/Касымов О.И. // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения, 2020, №4. С. 64-73

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[4-А] Эмомалиев Д. Г. Состояние некоторых цитокинов в сыворотке крови больных псориазом // В сб.: Материалы ежегодной научно-практической конференции ИПОСЗ РТ. Душанбе. 2017. С. 77-78.

[5-А] Эмомалиев Д. Г. Клинико-anamнестические особенности разных типов псориаза/Касымов О.И. Муниева С.Х. //Материалы международной научно-практической конференции (67 годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им.Абуали ибн Сино. 2019. С.91-92

[6-А] Эмомалиев Д. Г. Клинические особенности разных типов псориаза / Касымов О.И. Муниева С.Х. Касымов А.О. // Материалы XXV научно-практической конференции ИПОСЗ РТ. 2019. С. 90-91

[7-А] Эмомалиев Д. Г. Иммунологические нарушения у больных псориазом / Касымов О.И. // Материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-ая годичная). 2020. С. 116-118

[8-А] Эмомалиев Д. Г. Вазъи баъзе аз цитокинҳо дар зардобаи хуни беморон бо бемории псориаз / Қосимов О.И., Раззоқов Ҳ. // Мавадҳои конференсияи XXVI-ми солони илмӣ-амалии МДТ «ДТБКСТ ҚТ». 2020. С. 59-60.