

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. Г.Н.ГАБРИЧЕВСКОГО»
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

На правах рукописи

Сенникова Светлана Валерьевна

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В
КАПИЛЛЯРНОЙ И ВЕНОЗНОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ**

3.2.7. Иммунология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
Топтыгина Анна Павловна,
доктор медицинских наук

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

	С.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 – ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 – Псориаз	14
1.1.1 – Определение заболевания	14
1.1.2 – Эпидемиология псориаза	14
1.1.3 – Генетические и средовые факторы возникновения псориаза	16
1.1.4 – Классификация псориаза	18
1.1.5 – Клиническая картина различных форм псориаза	19
1.1.6 – Стадии течения псориаза	23
1.2 – Иммунопатогенез псориаза	23
1.2.1 – Микробиота и псориаз	23
1.2.2 – Роль врожденного иммунитета в старте заболевания	25
1.2.3 – Т-клеточный иммунитет при псориазе	26
1.2.4 – Роль других субпопуляций иммунокомпетентных клеток в патогенезе псориаза	28
1.2.5 – IL-36 и его роль в патогенезе псориаза	29
1.3 – Методы лечения псориаза	32
1.3.1 – Местное лечение	32
1.3.2 – Фототерапия псориаза	35
1.3.3 – Классические методы системного лечения	37
1.3.4 – Биологическая терапия псориаза	38
ГЛАВА 2 - МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1 – Общая характеристика когорты обследованных лиц	42
2.2 – Критерии оценки состояния пациентов	45
2.3 – Используемые препараты	48
2.4 – Сбор материала для микробиологического посева	50
2.5 – Проведение микробиологического исследования	50
2.6 – Сбор и обработка проб крови	50

2.7 – Определение показателей клинического анализа крови	51
2.8 – Определение численности субпопуляций мононуклеаров венозной и капиллярной крови	51
2.9 – Определение содержания цитокинов в плазме крови	55
2.10 – Методы статистической обработки полученных результатов	57
ГЛАВА 3 - РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	58
3.1 – Обследованные лица	58
3.2 – Сопоставление спектра микробиоты кожи рук у больных псориазом и группы здорового контроля	60
3.3 – Показатели иммунного статуса в венозной и капиллярной крови здоровых лиц	64
3.4 – Оценка параметров иммунного статуса в венозной крови и крови, взятой из пораженного пальца больных псориазом	68
3.5 – Цитокиновый профиль в плазме венозной и капиллярной крови здоровых и больных псориазом	76
3.6 – Оценка эффективности терапии пациентов с псориазом	78
3.7 – Динамика изменений параметров клеточного иммунитета в результате лечения	81
3.8 – Изменение цитокинового профиля в ответ на лечение	85
Список работ, опубликованных по материалам, изложенным в главе 3	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Образец информированного согласия	144
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Образец карты пациента	145
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Образец опросника для оценки индекса DLQI	163

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень научной разработанности темы

Псориаз – хроническое иммуноассоциированное воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы, с рецидивирующим течением и дебютом в трудоспособном возрасте. Частота встречаемости псориаза среди населения ежегодно увеличивается. К настоящему моменту около 125 миллионов человек во всем мире страдает псориазом. Общая заболеваемость псориазом составляет около 2–3 % населения мира [87, 327]. В 2021 г. распространенность псориаза среди взрослого населения Российской Федерации составила 280,3 на 100 тыс. населения, по сравнению с 260,8 на 100 тыс. населения в 2020 г. При этом заболеваемость псориазом среди взрослого населения увеличилась на 14%, с 58,8 до 66,9 на 100 тыс. [22].

Исследование иммунопатогенеза псориаза позволяет обеспечить рациональный терапевтический подход, проявляющийся в клиническом улучшении состояния кожного покрова и продолжительной ремиссии [9]. Псориазическое воспаление развивается в результате длительного взаимодействия между активно пролиферирующими кератиноцитами и инфильтрирующими активированными иммунными клетками [121]. Сдвиг кожного микробиома в зоне псориазического высыпания в сторону условно-патогенных микроорганизмов, активирующих иммунную систему, рассматривается как один из основных триггеров, провоцирующих заболевание [73]. Одни исследователи находят преобладание *Actinobacteria* и *Firmicutes* [53, 54], другие отмечают снижение *Firmicutes* [63]. Вероятно, такие разночтения связаны с разной локализацией псориазических высыпаний [190].

Ключевыми клетками, запускающими весь процесс формирования псориазической бляшки, являются эпителиальные клетки кожи – кератиноциты.

Из гибнущих из-за повреждающих факторов кератиноцитов в начале заболевания выделяются антимикробные пептиды, например, β -дефензины и S100 белки и активный пептид кателицидина LL37 [270]. LL37 связывает свободную ДНК и РНК, как чужеродную, так и собственную ДНК и РНК из гибнущих клеток. Комплекс LL37-ДНК активирует плазмациитоидные дендритные клетки (pDC) через TLR9 [194], что индуцирует продукцию интерферонов 1-го типа (IFN- α и IFN- β), а комплекс LL37/РНК активирует pDC через TLR7, и миелоидные DC (mDC) - через TLR8 [234, 270]. Сложный каскад цитокинов, обеспечивающий поддержание хронического воспаления в коже, инициируется и поддерживается взаимодействием клеток врожденного и адаптивного иммунитета, прежде всего дендритных клеток, Т-лимфоцитов и кератиноцитов [317]. Созревающие DC мигрируют в дренирующие лимфоузлы, где активируют и вовлекают в воспалительный процесс Т-лимфоциты [207, 281] и запускают продукцию цитокинов, вовлеченных в патогенез псориаза [151, 159]. Ведущая роль в патогенезе псориаза отведена CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеткам и оси интерлейкинов (IL)-23/IL-17 [180]. Зрелые DC продуцируют IL-12 и IL-23, которые направляют дифференцировку Т-хелперов в Th1, Th17 и Th22 [270]. Эти хелперы секретируют ряд провоспалительных цитокинов: IL2, IFN- γ , фактор некроза опухоли (TNF), IL-17 и IL-22 [210]. Провоспалительная цитокиновая среда индуцирует кератиноциты к продукции кателицидина, хемокинов, антимикробных пептидов и ростовых факторов, способствуя накоплению в очаге поражения нейтрофилов и mDC, а избыток ростовых факторов и цитокинов тормозит созревание кератиноцитов и способствует их активной пролиферации. Таким образом, формируется петля положительной обратной связи, которая усиливает процесс воспаления в коже [133, 330].

На сегодняшний день не существует методов, позволяющих излечить псориаз. Более достижимая цель терапии псориаза – контролируемая ремиссия, нормализация качества жизни пациента и уменьшение возможности развития коморбидных состояний [2]. Терапия наружными лекарственными средствами в местах воспалительного процесса кожи снижает риск развития нежелательных

явлений, в сравнении с системной терапией. Однако использование только топической терапии допустимо тогда, когда высыпания на коже занимают менее 10 % площади поверхности тела, при псориазе легкой степени тяжести [313]. Также актуально применение наружных лекарственных средств как дополнительного метода лечения при средней и тяжелой форме псориаза [134]. Около 75 % пациентов страдают псориазом легкой и умеренной степени тяжести, в этом случае стандартным терапевтическим подходом является подбор топических средств лечения, в частности, глюкокортикоидов. Преимущество этих средств в хорошей эффективности, высокой комплаентности лечения и минимальном риске системных побочных эффектов [52, 226]. Действие глюкокортикостероидов опосредуется связыванием с цитозольными глюкокортикоидными рецепторами, а последующая транслокация комплекса препарат-глюкокортикоидный рецептор в ядро клетки активирует экспрессию генов, отвечающих за синтез провоспалительных белков, таких как IL-10, антагонист рецептора IL-1, β -адренергический рецептор и протеинфосфатаза 1 [48, 312]. Комплексы глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор способны блокировать факторы транскрипции, активирующие воспаление. Такая блокировка снижает продукцию цитокинов: IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, TNF [95]. Однако при использовании топических глюкокортикостероидов возможно развитие побочных эффектов [93]. Отмечается тенденция к рецидивам псориазных элементов в очагах регресса после завершения терапии [108, 295]. Генно-инженерные биологические препараты избирательно связывают цитокиновые рецепторы или сами цитокины. Наиболее актуальными на данный момент являются ингибиторы IL-17 (секукинумаб, нетакимаб, иксекизумаб), TNF (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, цетролизумаб пэгол), IL-12/23 (устекинумаб) или IL-23 (гуселькумаб) [46]. Развитие фарминдустрии и целенаправленные исследования патогенетических механизмов псориаза способствуют развитию новых терапевтических подходов, специфично воздействующих на этиопатогенетические звенья при псориазе [96].

Персонализированный подход к лечению пациента с анализом локального иммунного статуса кожи позволяет достичь более выраженного клинического эффекта от терапии [42, 167].

Таким образом, исследование, направленное на изучение и анализ особенностей параметров иммунитета в капиллярной крови, взятой вблизи псориатической бляшки, в сравнении с венозной кровью, и реакции на применение топического глюкокортикоида, выявляющей действие препарата на различные звенья иммунопатогенеза псориаза, является, несомненно, весьма актуальным и своевременным.

Цель работы: исследование особенностей иммунопатогенеза заболевания у больных псориазом для обоснования топической терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности микробиоты в зоне псориатической бляшки в сравнении с микробиотой кожи рук здоровых добровольцев.

2. Исследовать возможность определения уровней основных и малых субпопуляций мононуклеаров и цитокинового профиля в капиллярной крови и сопоставить результаты с аналогичным определением в венозной крови на группе взрослых здоровых добровольцев.

3. Исследовать распределение основных и малых субпопуляций мононуклеаров периферической крови из венозной крови и капиллярной крови, взятой вблизи псориатической бляшки, с помощью поверхностных CD-маркеров у пациентов с псориазом в сравнении с аналогичными параметрами здоровых добровольцев.

4. Провести оценку цитокинового профиля в плазме венозной крови и капиллярной крови, взятой вблизи псориатической бляшки в сравнении с аналогичными параметрами здоровых добровольцев.

5. На примере местной терапии больных псориазом препаратом, содержащим глюкокортикоидный гормон, выявить пригодность разработанной методики определения субпопуляционного состава мононуклеаров и цитокинового профиля капиллярной крови, взятой вблизи псориатической

бляшки, для персонифицированного подхода к оценке ведущих иммунопатогенетических факторов и эффективности лечения у конкретного больного.

Научная новизна

Установлено, что у здоровых взрослых нет значимых различий между капиллярной и венозной кровью в субпопуляционном составе мононуклеаров и концентрации цитокинов, за исключением достоверно повышенного уровня Т- и В-клеток памяти в капиллярной крови.

Обнаружено, что определение субпопуляционного состава мононуклеаров у больных псориазом более информативно в капиллярной крови, взятой вблизи псориатической бляшки, чем в венозной крови. В капиллярной крови больных псориазом выявлено 15 из 22-х субпопуляций, значимо отличающихся от здорового контроля, тогда как в венозной крови такие отклонения обнаружены только в 12-и из 22-х исследованных субпопуляций мононуклеаров.

Показано, что изменения в цитокиновом профиле капиллярной крови, взятой вблизи псориатической бляшки, более информативны, чем в венозной крови. В капиллярной крови выявлены значимые отклонения от группы здоровых в уровнях 13-и из 15-и определявшихся цитокинов, тогда как в венозной крови обнаружены изменения в концентрации только 8-и цитокинов.

Доказано, что для наблюдения в динамике процесса лечения больных псориазом наиболее информативным является определение параметров субпопуляций мононуклеаров и концентраций цитокинов в капиллярной крови, взятой вблизи очага воспаления, по сравнению с венозной кровью. Так, в группе пациентов, леченных топическим стероидом, нормализация измененных параметров чаще выявлялась именно в капиллярной крови.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в получении новых знаний об иммунопатогенезе псориаза, участии различных субпопуляций мононуклеаров в работе местного иммунитета и активности синтеза ими различных цитокинов в псориатической бляшке. Показано, что на местном уровне в псориатический

процесс вовлечены практически все известные субпопуляции хелперов. Важно, что значимо повышенный уровень Treg и Breg не сопровождается усилением противовоспалительного звена, что объясняет хроническое прогрессирование аутовоспалительного процесса при псориазе.

Показана активная вовлеченность В-клеточного звена в иммунопатогенез псориаза. Привлечение в зону псориатического воспаления В1-клеток обусловлено, по-видимому, вовлеченностью этих клеток в очистку зоны воспаления от гибнущих клеток. С этой же функцией, очевидно, связано увеличение количества М2-моноцитов.

Выявлено активное участие эпителиальных клеток в поддержании воспаления в псориатической бляшке за счет синтеза ими IL-25 и IL-33, индуцирующими синтез провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками. IL-31, реализующий ощущения зуда при атопическом дерматите, не задействован при псориазе.

Доказано, что для изучения иммунопатогенеза псориаза и лабораторной оценки эффективности лечения более информативно использовать определение параметров иммунитета в капиллярной крови, взятой вблизи зоны псориатического воспаления, чем в венозной крови. При этом в группе здоровых людей не было выявлено значимых различий между венозной и капиллярной кровью, что свидетельствует о том, что различия, выявляемые в группе больных, связаны с активной миграцией различных субпопуляций мононуклеаров в зону псориатической бляшки и вовлеченности этих клеток в аутовоспалительный процесс.

Практическая значимость работы заключается в том, что предложен простой и удобный способ оценки локального иммунитета по анализу субпопуляционного состава мононуклеаров и цитокинового профиля капиллярной крови, взятой вблизи очага псориатического воспаления. Получен патент «Способ определения и оценки местного иммунитета у больных псориазом» (Патент RU 2804243).

Показано, что количества капиллярной крови, взятой в 2 микроветты по 200 мкл, достаточно для исследования клинического анализа крови, 22-х субпопуляций мононуклеаров и 15-и цитокинов.

Рассчитаны пороговые разделяющие значения (cut off) для параметров клеточного иммунитета и цитокинового профиля в капиллярной крови, взятой рядом с псориатической бляшкой (26 параметров), и венозной крови (13 параметров), что позволяет оценить активность вовлеченности иммунной системы в воспалительный ответ при псориазе.

На примере оценки субпопуляционного состава мононуклеаров и цитокинового профиля капиллярной крови, взятой вблизи очага псориатического воспаления, в процессе лечения топическим стероидом и после его отмены установлено, что предложенный метод оценки адекватно выявляет наличие терапевтического эффекта глюкокортикостероидного препарата только в процессе лечения и наблюдаемый эффект отмены препарата. Результаты проведенных лабораторных анализов в капиллярной крови, взятой вблизи псориатической бляшки, четко совпадают с результатами клинического наблюдения.

Методология и методы исследования. Выполнено простое открытое сравнительное проспективное исследование клинических проявлений и лабораторных показателей: субпопуляционного состава мононуклеаров и цитокинового профиля венозной и капиллярной крови, взятой вблизи псориатической бляшки у 40 пациентов с псориазом, в зависимости от проводимой терапии в сравнении с группой здорового контроля (20 человек). Получение биологического материала (венозная и капиллярная кровь, мазки с поверхности кистей рук или из зоны псориатического воспаления) проводилось согласно положениям Хельсинкской Декларации ВМА (2000) и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999), а также согласно ГОСТ Р. 52379-2005, GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP) «Российские и международные требованиями по надлежащей клинической практике», одобренными Российской академией медицинских наук. В соответствии с

заявленной целью исследования для решения поставленных задач использовали формально-логические методы для анализа научной литературы, клинико-анамнестические, иммунологические и статистические методы исследования.

Внедрение результатов работы. Результаты диссертационной работы внедрены в работу ФГБУЗ Центральная медико-санитарная часть №119 ФМБА России, Медико-санитарная часть № 93 (Москва) и в работу отдела подготовки кадров высшей квалификации ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (Москва).

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов проведенных исследований определяется достаточным объемом выборки пациентов, количеством проведенных исследований, выполненными современными методами, обладающими высокой чувствительностью и объективностью на высокоточных, автоматизированных диагностических приборах, оснащенных системами автоматизированного сбора, учета и анализа данных, и использованием корректных методов статистической обработки материала.

Материалы диссертационной работы были доложены на конференциях различного уровня: 14-м и 15-м Международном форуме дерматологов и косметологов IFDC (Москва, 2021 и 2022 гг.), где доклады заняли 1-е и 2-е место, соответственно, в конкурсе молодых ученых; 8-й Научно-практической школе-конференции «Аллергология и клиническая иммунология» (Сочи, 2022, 2-е место в конкурсе молодых ученых); Юбилейной научно-практической конференции «ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть № 119 ФМБА»: 50 лет на страже здоровья работников ракетно-космической отрасли» (Москва, 2022); XVII Всероссийском форуме с международным участием им. акад. В.И.Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2023); V Объединенном иммунологическом форуме (Пушкинские Горы, 2024); 14-м Всероссийском Форуме Национального альянса дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2024). Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании секции

Ученого совета ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора «Общая и прикладная иммунология», 14.11.2024 г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них статей в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований – 5, в том числе статей в журналах, включенных в базу Scopus и Web of Science – 5, тезисов в материалах конференций – 4, получен 1 патент.

Личный вклад автора. Автор лично вела пациентов, оценивала результаты лечения, собирала биологический материал, проводила пробоподготовку для определения показателей иммунного статуса с помощью цитофлуориметрии и концентрации цитокинов мультиплексным методом, проводила анализ литературы, статистическую обработку, анализ и описание полученных результатов. Определение параметров клинического анализа крови на гематологическом анализаторе и анализ субпопуляций мононуклеаров на проточном цитометре выполнен совместно с сотрудниками клинко-диагностической лаборатории ФГАУ «НМИЦ здоровья» детей Минздрава России (зав. лабораторным отделом д.м.н. Е.Л. Семикина). Микробиологические исследования выполнены совместно с сотрудниками отдела медицинской биотехнологии ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (руководитель отдела д.б.н. Е.А. Воропаева).

Положения, выносимые на защиту.

1. Параметры клинического анализа крови, субпопуляционного состава мононуклеаров и цитокинового профиля в капиллярной и венозной крови здоровых доноров значимо не различаются.

2. У больных псориазом определение субпопуляционного состава мононуклеаров и цитокинового профиля в капиллярной крови, взятой вблизи псориатической бляшки, более информативно, чем в венозной крови.

3. Разработанный метод оценки параметров субпопуляционного состава мононуклеаров и цитокинового профиля в капиллярной крови, взятой вблизи

псориатической бляшки, пригоден для выявления ключевого звена в иммунопатогенезе псориаза у конкретного больного для персонализированного подбора и контроля эффективности терапии псориаза.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 164 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 18 рисунками и 3 приложениями. Список литературы содержит 334 источника, из них работ отечественных авторов – 51, зарубежных авторов – 283.

ГЛАВА 1 – ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 – Псориаз

1.1.1 – Определение заболевания

Псориаз – распространенное системное хроническое мультифакториальное воспалительное заболевание, в основе патогенеза которого лежат генетические и иммунологические нарушения, проявляющиеся гиперпролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки и дисбалансом про- и противовоспалительных факторов иммунитета [90, 110]. Псориазическое воспаление развивается в результате длительного взаимодействия между активно пролиферирующими кератиноцитами и инфильтрирующими активированными иммунными клетками [121]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2014 году дала определение псориазу как серьезному неинфекционному заболеванию с обезображивающими и инвалидизирующими последствиями. В отчете за 2016 год указано на необходимость исследований псориаза для здравоохранения. Были проведены работы по созданию Глобального атласа псориаза [327].

1.1.2 – Эпидемиология псориаза

Распространенность псориаза в разных странах варьируется от 0,09 до 11,4 % [327]. Различными формами псориаза страдают более 125 миллионов человек во всем мире [60]. Национальная принадлежность и место проживания определяет распределение псориаза в мире, так в ряде африканских и азиатских популяций частота встречаемости псориаза снижена, однако в скандинавских популяциях распространённость псориаза составляет 11 % [115, 192]. Китай занимает третье место по числу пациентов с псориазом в мире с частотой встречаемости 2,3 миллиона человек [256]. Поскольку распространённость псориаза выше среди взрослого населения, учитывая глобальные тенденции роста и старения населения, показатели частоты встречаемости псориаза будут только

увеличиваться [167, 256]. В Российской Федерации в 2018 г. распространённость псориаза составила 242,4 среди всего населения, а заболеваемость – 66,5 на 100 тысяч населения. Во 2-м десятилетии XXI века частота встречаемости псориаза возросла на 11 % [20, 50]. В 2021 г. распространённость псориаза среди взрослого населения Российской Федерации составила 280,3 на 100 тыс. населения. За 2021 г., согласно регистра пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), было включено 3268 (95,2 %) пациентов в возрастном диапазоне от 18 лет и старше, из них пациенты мужского пола составили 60,5 % (1976 пациентов) [21].

Среди детей псориаз наиболее распространён в возрастной группе 15–17 лет. Однако установлена тенденция к снижению заболевания псориазом в данной возрастной группе, составившая 25 % за 7 лет [24]. На эпидемиологические данные и различия клинического течения псориаза может влиять неоднородное распределение населения и разнообразие национальной принадлежности [50]. При сопоставлении гендерно-возрастных критериев среди больных псориазом установлено два подъема вероятности дебюта псориаза: у мужчин это возрастной промежуток 30–39 и 60–69 или 70–79 лет, в свою очередь, у женщин чаще отмечают дебют в возрасте 18–29 и 50–59 или 60–69 лет [183]. Считают, что псориазу более подвержены мужчины, нежели женщины [65, 140]. Однако в ряде скандинавских и европейских стран получены обратные результаты, указывающие на увеличение частоты встречаемости среди женского населения [132, 137, 184, 288]. В течение последнего десятилетия наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости псориаза и псориатического артрита, которая может быть связана с увеличением доли пожилых людей в общей численности населения и увеличением продолжительности жизни [131]. Так, в группе стран Южной Азии и субсахарной Африки с молодым населением данные по заболеваемости псориазом были существенно ниже, чем в более развитых странах с высоким уровнем дохода, таких как Австралия, Западная и Центральная Европа, Северная Америка, где частота выявления псориаза высокая [256].

1.1.3 – Генетические и средовые факторы возникновения псориаза

Псориаз является генетически опосредованным заболеванием. Так, было показано, что заболеваемость псориазом увеличивается среди родственников первой и второй степени родства, по сравнению с населением в целом [138]. Более того, существенно повышен уровень конкордантности в группе монозиготных близнецов до 35-72 %, в сопоставлении с 12-30 % для дизиготных близнецов [122, 158]. Полногеномный скрининг ассоциаций полиморфных генетических локусов псориазных больных позволяет утверждать, что основные эпидемиологические варианты псориаза зависят от генетического фона пациентов [90, 102]. Показано, что у пациентов с отягощённой наследственностью по псориазу возникает большая вероятность развития псориазного артрита, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, системной красной волчанки, рассеянного склероза и увеита [182]. Родственники первой линии пациентов с рассеянным склерозом имеют высокий риск развития псориаза [222]. Однако ряд исследований сообщает об отсутствии взаимосвязи. Эта проблема требует дальнейшего исследования [56].

Известно, что аллель HLA-C*06:02 взаимосвязан с тяжелыми формами псориаза, и он чаще обнаруживается у пациентов с ранним дебютом и наследственным отягощенным анамнезом [280]. При этом в случае, если обнаруживается этот аллель, имеется положительная тенденция к ответу на лечение [85]. Носители этого аллеля, а также родственных аллелей HLA-C*07:01, HLA-C*07:02 и HLA-B*27 способны презентировать некоторые аутопептиды, закодированные в локусе PSORS1 (psoriasis susceptibility locus 1) на 6-ой хромосоме в положении бр21.3. [84, 103]. Такая презентация аутоантигенов CD8⁺ Т-клеткам способна запустить аутоиммунный процесс [169]. Была показана ключевая роль Т-клеток в патогенезе псориаза [173]. Ряд генов (*il12B*, *il23A*, *il23R* и локус *il4/il13*) ассоциированы с псориазом и отвечают за кодирование цитокинов и рецепторов цитокинов, участвующих в его патогенезе [173].

Помимо генетической предрасположенности, ряд триггерных факторов способствует дебюту псориаза. В качестве триггеров принято выделять

эндогенные и экзогенные факторы [275]. Инфекционное воздействие способно вызывать резистентность и сенсibilизацию и может быть рассмотрено в качестве такого триггера [29]. Воспалительные процессы ротоглотки и носа, ассоциированные со стрептококком, могут запустить или обострить псориаз [170, 304]. В последние годы выявлено, что такие разнообразные инфекционные агенты как *Helicobacter pylori*, грибы *Malassezia* и *Candida*, вирусы (ВИЧ, ВПЧ и гепатита С), клещи вида *Sarcoptidae* могут быть связаны с развитием и обострением псориаза [266]. Выявляемая у пациентов с COVID-19 гиперпродукция провоспалительных медиаторов может вызвать обострение псориаза [36, 101].

Лекарственные средства могут спровоцировать начало или привести к обострению ранее существовавшего псориаза. К таким препаратам следует отнести соли лития, антибиотики, β -блокаторы, антималярийные и нестероидные противовоспалительные препараты и тербинафин [68,147]. Также показано обострение течения псориаза при лечении гидроксихлорохином [310]. Установить взаимосвязь между началом приёма лекарственного препарата и псориаза сложно [68]. Процесс исследования эффекта от фармакологических препаратов продолжается, но известно о влиянии некоторых из них на гиперпролиферацию кератиноцитов и на ось IL-23 / IL-17 [68, 193].

Вредные привычки, а именно, употребление алкоголя [85] и курение [206], способствуют развитию и тяжёлому течению псориаза с частыми рецидивами и низкой ответной реакцией на терапию. Показано, что при злоупотреблении алкоголем и табаком запускается выраженный оксидативный стресс [329]. УФ-излучение, как фактор окружающей среды, преимущественно благоприятно влияет на течения псориаза. Однако существует светочувствительная подгруппа пациентов с обострением в летний сезон [128, 276].

Описаны единичные случаи, когда вакцинация против гриппа [171, 283], БЦЖ [196], столбняка и дифтерии [216], спровоцировала развитие или обострение псориаза. Ожирение часто связано с началом и течением псориаза [185] и распространено среди пациентов с псориазом [213]. Также выявлено, что в 31-88 % случаев психогенные факторы являются триггером псориаза [29, 277].

Стрессовый фактор способен воздействовать на кожу через продукцию провоспалительных цитокинов, а также путем активации тучных клеток, что способствует нарушению регуляции иммунитета и нейрогенному воспалению [58].

1.1.4 – Классификация псориаза

Дерматологические проявления псориаза классифицируют по степени поражения, морфологической особенности элементов и локализации [268]. Общепринятой классификации на текущий момент нет [42]. Традиционно принято выделять обыкновенный (вульгарный или бляшечный), себорейный, каплевидный, пустулезный (генерализованный Цумбуша; ладоней подошв Барбера; акродерматит стойкий гнойный Аллопо), инверсный псориаз, а также псориаз эритродермию и псориаз артрита (псориаз артропатический) [33, 46]. В то же время, А.А. Кубанова (2003) выделяет всего два типа псориаза. Тип 1 ассоциирован с антигенами HLA, так у носителей антигена HLA-Cw6 и HLA-Bw27 отмечается 20-кратное увеличение риска возникновения псориаза. Этот тип встречается у 65 % пациентов, заболевших псориазом в возрасте до 25 лет, он наследуем и ассоциирован с более тяжёлым течением. Тип 2 не связан с HLA и возникает в возрасте старше 50 лет, течение заболевания доброкачественное [42].

Типичная локализация псориазических элементов – локти, колени, волосистая часть головы, пупок и поясничная область. Очаги псориаза так же могут быть локализованными на ногтях (23–27 %), лице (49 %), ладонях и подошвах (12–16 %) или в интертригинозных областях (21–30 %) [117, 127]. Локально кожу ладоней и подошв поражает ладонно-подошвенная форма псориаза, частота встречаемости этой формы составляет 3-4 % от всех случаев псориаза [86]. Имеются данные, свидетельствующие о более тяжёлом течении псориаза при поражении лица. Псориаз области гениталий и паховых складок существенно влияет на психоэмоциональное состояние пациентов, вызывает половую дисфункцию, тем самым снижая качество жизни [94, 230, 328].

Больные псориазом испытывают постоянные трудности, связанные с несвоевременной постановкой диагноза и нерациональным терапевтическим подходом [327]. Также это заболевание ассоциировано с развитием психологических нарушений, таких как тревожность, депрессивное расстройство. Согласно международным исследованиям, до 84 % пациентов испытывают постоянный дискомфорт в социальной сфере, эмоциональную лабильность, а также ущемление в обществе [62, 305]. Развитие интенсивного зуда, согласно исследования, зарегистрировано у 60–90 % пациентов, что способствует их невротизации [298].

1.1.5 – Клиническая картина различных форм псориаза

В 90 % случаев встречается бляшечная форма псориаза, термин вульгарный псориаз используется как синоним бляшечного [209]. Клинически картина представлена папулёзными эритематозными элементами, склонными сливаться в бляшки, распространяющимися от центра к периферии. К поверхности элемента плотно прилегают обильные серебристо-белёые чешуйки [252]. Характерна симметричность областей поражения. Излюбленная локализация псориазных бляшек – разгибательная поверхность локтей и коленей суставов, волосистая часть кожи головы, область крестца, но возможны и любые другие участки кожи [267]. В острой фазе псориаза в местах внешней травматизации кожи активно развиваются псориазные элементы. Изоморфная реакция получила название феномена Кёбнера. Типичной для диагностики псориаза является псориазная триада: при поскабливании папул проявляются следующие симптомы – феномены «стеаринового пятна», «терминальной пленки» и «кровавой росы» Ауспитца-Полотебнова [37, 268].

Ярко выраженной симптоматикой и острым началом характеризуется каплевидный псориаз [268]. Эта форма довольно часто встречается среди детей и подростков, так как эта категория пациентов наиболее подвержена стрептококковой инфекции и острым инфекциям верхних дыхательных путей, что является триггером для данной формы заболевания. Морфологически высыпания мономорфны, каплевидной формы («гутта») с умеренным поверхностным

шелушением и инфильтрацией. Нередко заболевание разрешается самостоятельно, однако может переходить в вульгарный псориаз [199, 221, 244].

Пустулёзный псориаз является довольно тяжёлой разновидностью псориаза. В.Н. Мордовцев в 1995 г. выделил собственно пустулезный псориаз – генерализованный (Цумбуша) и ограниченный – ладонно-подошвенный (по типу Барбера), а также псориазиформные пустулезные дерматозы: хронический гнойный акродерматит Аллопо; пустулезный бактериид Эндрюса; генерализованный псориазиформный пустулез; герпетиформное импетиго Гебры; пустулезный псориаз, по типу центробежной кольцевидной эритемы. В свою очередь, зарубежные ученые и Т. Фицпатрик (1999) выделяют следующие пустулезные формы: ладонно-подошвенный пустулезный псориаз (пустулезный псориаз Барбера), пустулезный псориаз по типу центробежной кольцевидной эритемы и генерализованный пустулезный псориаз (пустулезный псориаз Цумбуша) [6, 42]. В основе развития пустулёзного псориаза лежит стерильная пустула с эритематозным основанием [268]. Генерализованный пустулёзный псориаз по типу Цумбуша характеризуется тяжёлым течением и нередко летальным исходом. Он сопровождается лихорадкой, ощущением чувства жжения и покалывания в очагах поражения. Эритематозные высыпания с пустулёзным компонентом склонны распространяться и сливаться, поражая все новые участки кожи, зачастую, по типу «гнойных озёр» с отслаиванием поверхностных слоев эпидермиса [5].

Ладонно-подошвенный псориаз (тип Барбера) проявляется на ладонной поверхности, поражая область тенора, гипотенора и свод стоп, преимущественно симметрично. Клинически этот тип на общем фоне эритемы представлен единичными везикуло-пустулезными стерильными элементами и псориазическими папулами и бляшками, на поверхности которых расположены множественные напряженные пустулы диаметром до 1-2 мм. Крупные полостные элементы образуются при слиянии пустул [38, 45]. Хронический гнойный акродерматит Аллопо локализован на дистальных фалангах пальцев и представлен эритематозно-сквамозными и везикуло-пустулезными высыпаниями.

Характерна яркая эритема, отечность, отмечается склонность пустул к слиянию с образованием «гнойных озер». Ногтевые пластинки чаще изменены по дистрофическому типу, дистальные фаланги утолщены [46].

Эритродермический псориаз поражает до 90 % площади тела, может развиваться на фоне любого вида псориаза, а также первично при быстро прогрессирующем псориазе [46]. Провоцирующим фактором к развитию псориазической эритродермии является отсутствие адекватной терапии псориаза, незапланированная отмена системных лекарств, инфекционные процессы и реакция на фармакологические препараты [69, 138]. Общее состояние при этой форме тяжелое, потоотделение снижено, происходит повышение температуры до 38-39°C, нарастают общие признаки интоксикации, увеличиваются лимфатические узлы, чаще паховые и бедренные, выпадают волосы и деформируются ногтевые пластины [46].

Псориазический артрит в среднем диагностируется у 0,05–1,2 % населения и у 5–42 % пациентов с псориазом. На территории Российской Федерации за 2014 г. заболеваемость псориазическим артритом составила 2,3 случая на 100 тыс. населения, распространенность – 12,6 случая на 100 тыс. населения [31]. Псориазический артрит может развиваться в любом возрасте, в том числе и в детстве, но чаще всего возникает в период 30-50 лет [28]. В целом, кожные проявления псориаза предшествуют псориазическому артриту за 10 лет [160], однако у 10–15 % больных на момент постановки диагноза проявления на коже отсутствуют [272, 326]. Чем больше участков тела поражено псориазом, тем выше вероятность развития псориазического артрита; 3 и более таких очагов увеличивают вероятность развития псориазического артрита в 2,24 раза [174, 326]. Изменение ногтевой пластины встречается у 80 % пациентов с псориазическим артритом, тогда как у больных без псориазического артрита – только в 40 % случаев. Считают, что поражение псориазом ногтевой пластины является предиктором развития артрита [174]. Псориазический артрит проявляется как хроническая воспалительная серонегативная спондилоартропатия, чаще с поражением дистальных межфаланговых суставов рук, плюснефаланговых

суставов стоп, а также суставов позвоночника в сочетании с кожными проявлениями псориаза [249, 316]. К основным клиническим проявлениям псориатического артрита относят периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит, сакроилиит, часто асимметричный. Неблагоприятными прогностическими критериями являются полиартрит, эрозии суставов, интенсивная терапия с первого визита к доктору, прием глюкокортикоидов в анамнезе, повышенные показатели СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ) [13, 184].

Воспалительное заболевание средней части глаза – увеит – наблюдается в 7-20 % случаев псориаза, как правило, значительно чаще у пациентов с псориазом и псориатическим артритом или только с псориатическим артритом. Клинически заболевание протекает тяжело, с хроническим течением, поражая симметрично оба глаза [145].

Обратный или инверсный псориаз поражает не разгибательные, а, наоборот, сгибательные поверхности и кожные складки, а именно, подмышечные впадины, перианальную область, межъягодичную зону, инфрамаммарную, паховые, брюшную и ретроаурикулярные складки [251]. Эта форма псориаза составляет от 3 до 36 % случаев и встречается во всех возрастных группах, оказывая значимое влияние на качество жизни [229]. Очаги инверсивного псориаза характеризуются блестящими, сглаженными, с чётко выраженными границами бляшками от розового до красного цвета, при этом поверхность бляшки не покрыта чешуйками за счёт потоотделения в складках [232].

На волосистой части головы, носогубных и заушных складках, на груди и в межлопаточной области проявляет себя себорейный псориаз. Зачастую дебют псориаза начинается с высыпаний на волосистой части головы. Для этой формы характерно обильное шелушение, возможен переход высыпаний с волосистой части и на кожу лба, образуя типичный симптом «псориатической короны» [27].

Псориатическое поражение ногтевых пластин характерно для 50-79 % пациентов с псориазом кожи и до 80 % пациентов с псориатическим артритом, являясь неблагоприятным прогностическим фактором [70]. Псориатические

изменения проявляются в ногтевом ложе, матрице ногтя, гипонихии и ногтевом валике. Красноватые или желто-бурые пятна до двух миллиметров в диаметре представляют симптом «масляного пятна», единичные точечные углубления – симптом «наперстка». Особенностью псориазного поражения ногтевой пластины также являются кровоизлияния в дистальную треть ногтевой пластины, подногтевой гиперкератоз с перспективой развитием онихогрифоза, онихолизис. Околоногтевой валик поражается по типу паранихий [46, 257].

1.1.6 – Стадии течения псориаза

Принято выделять три стадии течения псориаза. Для прогрессирующей стадии характерны появления новых элементов, склонных сливаться в бляшки. Псориазические элементы покрыты серебристо-белёсыми чешуйками, свободная зона от чешуек указывает на прогрессирование элемента по периферии (ободок Пильнова), выражен феномен Кёбнера (изоморфная реакция). Для стационарной стадии характерно отсутствие появления новых элементов, а ранее возникшие высыпания обильно покрыты чешуйками. Образуется узкий ободок псевдоатрофии (ободок Воронова). В стадии регресса происходит разрешение элементов от центра к периферии, постепенно исчезает шелушение, восстанавливается окраска кожи и, в завершение, рассасывается инфильтрат. Иногда в местах разрешившихся высыпаний вторично появляется гипопигментация [5, 41].

1.2 – Иммунопатогенез псориаза

Псориаз относят к аутоиммунным заболеваниям с Т-зависимым типом иммунопатогенеза. Однако для активации запуска адаптивного иммунитета необходима активация врожденного иммунитета.

1.2.1 – Микробиота и псориаз

Одним из основных триггерных факторов, инициирующих старт псориаза, является нарушение состава микробиоты кожи. Также, как микробиота кишечника, кожная микробиота играет важную роль в поддержании гомеостаза кератиноцитов и защите от вторжения патогенов [73]. Различные анатомические участки кожи отличаются по влажности, составу липидов и солей, рН, что

обуславливает различия в составе микробиоты. Показано, что здоровую кожу колонизируют четыре типа: *Actinobacteria* (51,8 %), *Firmicutes* (24,4%), *Proteobacteria* (16,5 %) и *Bacteroidetes* (6,3 %). Чаще всего встречаются *Corynebacterium spp.* (22,8 % от *Actinobacteria*), *Cutibacterium spp.* (23,0 % от *Actinobacteria*) и *Staphylococcus spp.* (16,8% от *Firmicutes*) [168]. Также было показано, что грибы рода *Malassezia* преобладают на здоровой коже [250]. Нормальная микробиота кожи препятствует проникновению патогенов за счет конкуренции и индукции выработки антимикробных пептидов, способствует поддержанию барьерных функций кожи путем воздействия на арилгидрокарбоновый рецептор кератиноцитов, а также обучения иммунной системы [239, 242, 309]. Наиболее хорошо известным представителем нормобиоты кожи является *Staphylococcus epidermidis*, который активно подавляет рост условно патогенной микрофлоры и индуцирует активность врожденного иммунитета через воздействие на TLR [111, 159]. На модели безмикробных мышей было показано, что колонизация их кожи *S. epidermidis* приводила к активации врожденного иммунитета за счет продукции IL-1 β и антимикробных пептидов и адаптивного иммунитета за счет активации резидентных CD8+ лимфоцитов и повышения продукции IL-17A и IFN- γ эффекторными Т-клетками [291].

Многие исследователи свидетельствуют о нарушении состава микробиоты при псориазе, однако представляют разные отклонения от нормобиоты. Одни исследователи находят преобладание *Actinobacteria* и *Firmicutes* [53, 54], другие, напротив, отмечают снижение *Firmicutes* [63]. Группа L. Drago показала, что при псориазе преобладают *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* [129]. Fahlen A. с соавторами утверждает, что при псориазе повышены *Proteobacteria* [136]. Тогда как Gao обнаруживает прямо противоположное [152]. Вероятно, такие разночтения связаны с разной локализацией псориатических высыпаний, тем не менее, все авторы сходятся во мнении, что дисбиоз кожи является триггерным фактором старта псориаза [190].

1.2.2 – Роль врожденного иммунитета в старте заболевания

Ключевыми клетками, запускающими весь процесс формирования псориатической бляшки, являются эпителиальные клетки кожи – кератиноциты (Рисунок 1.1). Из гибнущих из-за тех или иных повреждающих факторов кератиноцитов в начале заболевания выделяются антимикробные пептиды, например, β -дефензины и S100 белки и активный пептид кателицидина LL37 [270]. LL37 связывает свободную ДНК и РНК, как чужеродную, так и собственную ДНК и РНК из гибнущих клеток. Комплекс LL37-ДНК активирует плазмоцитоидные дендритные клетки (pDC) через TLR9 [194], что индуцирует продукцию интерферонов 1-го типа (IFN- α и IFN- β), а комплекс LL37/РНК активирует pDC через TLR7, и миелоидные DC (mDC) - через TLR8 [234, 270].

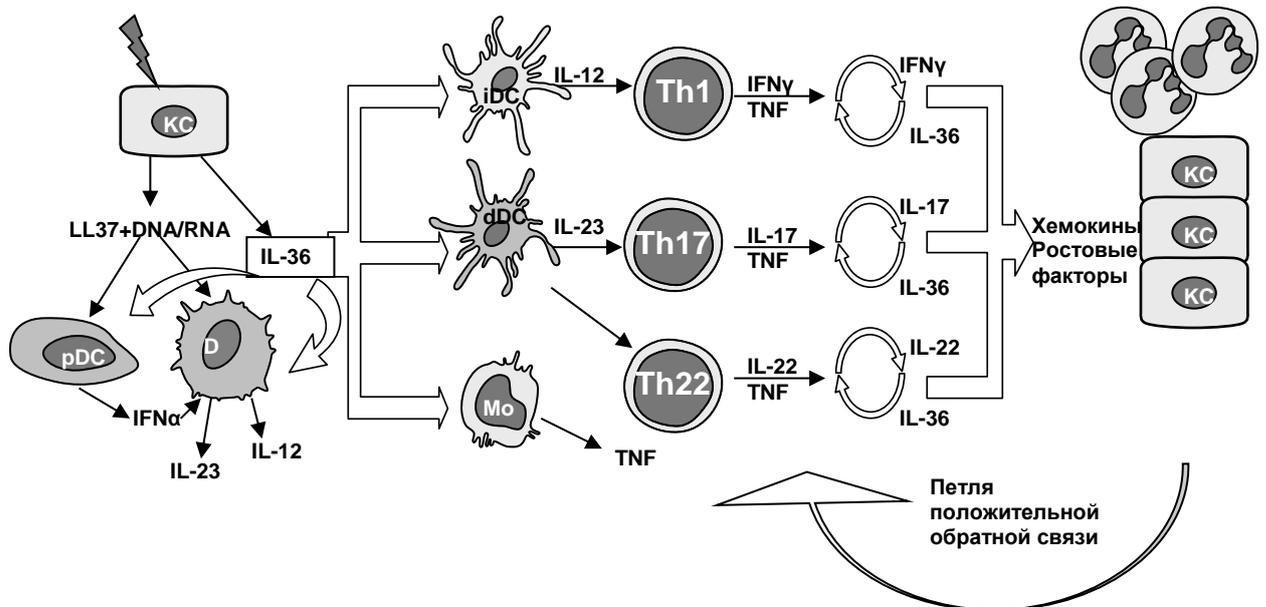


Рисунок 1.1 – Участие различных клеток и факторов в иммунопатогенезе псориаза

Примечание: KC – кератиноциты; LL37 – активный пептид кателицидина; IFN – интерферон; pDC – плазмоцитоидные дендритные клетки; IL – интерлейкины; TNF – фактор некроза опухолей; DC – миелоидные дендритные клетки; iDC – воспалительные дендритные клетки; dDC – дермальные дендритные клетки; Mo – активированные моноциты/макрофаги; Th1, Th17 и Th22 – Т-хелперы.

Сигналинг через эндосомальные TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 способствует первичной индукции синтеза молекул-предшественников провоспалительных цитокинов про-IL-1 β и про-IL-18, а также экспрессии генов инфламмосомных

комплексов NLRP1 и NLRP3, необходимых для их активации [30]. Это приводит к созреванию mDC и миграции их в регионарные лимфоузлы [44, 303, 321]. Созревшие DC активируют Т-клетки и запускают продукцию цитокинов, вовлеченных в патогенез псориаза [151, 159]. Зрелые DC, например, воспалительные DC и дермальные DC, продуцируют IL-12 и IL-23, которые направляют дифференцировку Т-хелперов в Th1, Th17 и Th22 [270]. Соответственно, эти хелперы секретируют ряд провоспалительных цитокинов, IL-2, интерферон- γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли (TNF), IL-17 и IL-22 [210].

1.2.3 – Т-клеточный иммунитет при псориазе

Созревающие DC мигрируют в дренирующие лимфоузлы, где активируют и вовлекают в воспалительный процесс Т-лимфоциты [164, 207, 246, 281]. Взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунными ответами в патогенезе псориаза опосредуется провоспалительными медиаторами [123].

Субпопуляции Т-клеток Th1, Th17 и Th22 продуцируют IFN- γ , IL-17 и IL-22, соответственно, а те, в свою очередь, играют ключевую роль в патогенезе псориаза [121, 246, 331]. Активированные моноциты и Th1 в псориазической бляшке продуцируют TNF, что дополнительно усиливает воспаление (*рисунок 1.1*) [105, 175]. Субпопуляции Tc1, Tc17 и Tc22, относящиеся к CD8⁺ лимфоцитам, также продуцируют эти цитокины.

Цитокины, продуцируемые различными субпопуляциями лимфоцитов, такие как IFN- γ , IL-17 и IL-22, способны индуцировать синтез других цитокинов, например, IL-36, образуя с ними петлю положительной обратной связи [92]. Такая цитокиновая среда индуцирует кератиноциты к продукции кателицидина, хемокинов, антимикробных пептидов и ростовых факторов, способствуя накоплению в очаге поражения нейтрофилов и mDC, а избыток ростовых факторов и цитокинов тормозит созревание кератиноцитов и способствует их активной пролиферации. В результате формируются изменения, типичные для псориазической бляшки: акантоз (утолщение эпидермиса за счет повышения пролиферации базальных и шиповидных клеток эпидермиса, опосредованный IL-22), гиперкератоз (утолщение рогового слоя), феномен Ауспица и увеличение

количества и размера дермальных кровеносных сосудов в ответ на повышение продукции ангиогенных факторов Т-клетками [44, 217, 302, 333]. Таким образом формируется петля обратной положительной связи, которая усиливает процесс воспаления в коже [133, 330].

При фенотипировании Т-клеток пациентов с псориазом обнаружены преимущественно активированные Т-клетки памяти с фенотипом $CD2^+CD3^+CD5^+CLA^+CD28^{lo}CD45RO^+$, большинство из которых экспрессируют маркеры активации HLA-DR, CD25 (IL-2R) как на CD4, так и на CD8 клетках [177]. Предполагают, что локализация Т-клеток памяти в коже ограничена участками пораженной кожи [176], а также границами прошлых рецидивов псориаза в предыдущих местах поражения [104]. Псориатическое воспаление удерживают хемокины благодаря миграции иммунных клеток, экспрессирующих рецепторы CXCR3 или CCR3, в очаги воспаления кожных покровов [255, 332].

Не менее важным моментом в патогенезе псориаза является нарушение регуляторного звена иммунитета. Для Treg характерна высокая экспрессия рецептора CD25 и фактора транскрипции forkhead box P3 (FOXP3) [107,246]. Активация Treg-клеток способствует продукции противовоспалительных цитокинов, а именно IL-10, IL-35 и TGF- β [154, 259]. Дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами поддерживает хронический аутовоспалительный процесс в пораженной псориазом коже. Показано, что при псориазе нарушена функция Treg, связанная с неспособностью подавить аутовоспаление [25, 88, 162]. Причиной такой неспособности может являться дисфункция Treg клеток при псориазе [296]. Более того, показано, что FOXP3⁺ Treg из очагов псориаза могут дифференцироваться в сильные провоспалительные IL-17A⁺ / Foxp3⁺ / CD4⁺ Th-17 клетки, способствуя усугублению воспалительного процесса [83]. Также обнаружено, что Treg способны контактным способом за счет супрессорной молекулы programmed death 1 (PD-1) активно участвовать в патогенезе хронического воспаления при псориазе [154].

1.2.4 – Роль других субпопуляций иммунокомпетентных клеток в патогенезе псориаза

Относительно роли НК- и НКТ-клеток в патогенезе псориаза данные противоречивы. Так, по мнению одних исследователей, процент НКТ-клеток повышен в псориазных бляшках в отличие от здоровой кожи, а в венозном русле количество НКТ-лимфоцитов у пациентов с псориазом значительно меньше и их уровень коррелирует с активностью заболевания [282, 315]. Другие авторы считают, что в коже, поражённой псориазом, концентрация НКТ снижена [253], однако указывают, что влияние их на формирования псориазного элемента обусловлено продукцией IFN- γ . НК- и НКТ-клетки продуцируют также TNF, повышая уровень IL-17 в воспаленной коже [262].

Хотя считается, что в основе псориаза лежат Т-зависимые механизмы, было показано также участие В-лимфоцитов в патогенезе псориаза [214]. В1 клетки участвуют в ликвидации погибших клеток организма, Вreg тормозят иммунное поражение кератиноцитов в очаге [227].

Тучные клетки, продуцируют провоспалительные факторы, включая IL-8, IL-22 и IL-17, их скопление наблюдается вокруг кровеносных сосудов с большим содержанием кателицидина в гранулах [186, 225, 299].

Также было показано, что моноциты/макрофаги вовлечены в патогенез псориаза [153, 261]. Они обладают выраженной фагоцитарной активностью, взаимодействуют с липопротеинами низкой плотности, способствуют устойчивой выработке воспалительных цитокинов [71, 161]. Провоспалительные S1an⁺ макрофаги псориазных очагов, поддерживают уровень активации LL37-РНК, увеличивая секрецию TNF, IL-12 и IL-23 [172].

Нейтрофилы также играют важную роль, оказывая влияние на клетки врожденного и адаптивного иммунитета и резидентные клетки кожи, включая кератиноциты [240]. Под призывом IL-8 и других хемокинов, выделяемых Th17 циркулирующие нейтрофилы привлекаются в пораженную псориазом кожу. Активация нейтрофилов сопровождается выраженным высвобождением активных форм кислорода, главными ферментами такой активации являются

НАДФН-оксидаза и миелопероксидаза [56, 72]. Кератиноциты и Т-клетки способны производить прайминг-агенты для нейтрофилов, приводящие к гиперпродукции активных форм кислорода нейтрофилами [76, 224, 320].

Также активированные нейтрофилы способны формировать внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET), повреждая эпидермис, и способствовать высвобождению воспалительных цитокинов, благодаря перекрестному воздействию рецепторов TLR4 и IL-36 [99, 289]. Преимущественно за счёт эпидермальных нейтрофилов образуются спонгиозформные пустулы Когоя и подкорнеальные микроабсцессы Мунро, патогномоничные для псориаза [75].

1.2.5 – Интерлекин-36 и его роль в патогенезе псориаза

Два десятка лет тому назад были описаны гены IL-1F6, IL-1F8, IL-1F9 и IL-1F5, относящиеся к суперсемейству IL-1, позднее обозначенные как IL-36 [236]. Оказалось, что семейство IL-36, входящее в суперсемейство IL-1, включает четыре известные изоформы, названные IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ и антагонист рецепторов IL-36 (Ra), соответственно [124]. Все гены IL-36 расположены у человека на 2-й хромосоме, в кластере, содержащем большинство других цитокинов суперсемейства IL-1 [130]. Цитокины семейства IL-36 связываются с единым рецептором IL-36 (IL-1R6). Первоначально этот рецептор называли Interleukin-1 Receptor-Related Protein 2 (IL-1Rrp2) или Interleukin 1 Receptor Like 2 (IL1RL2) [78]. Все члены семейства IL-36: IL-36 α , IL-36 β , IL36 γ и IL-36Ra являются его лигандами. Второй субъединицей рецептора для IL-36 является вспомогательный белок рецептора IL-1 (IL-1RAcP) [307].

Цитокины IL-36 α , IL-36 β и IL-36 γ действуют как агонисты рецептора и демонстрируют провоспалительные эффекты [307], тогда как IL-36Ra является противовоспалительным цитокином [118]. IL-1R6 экспрессирован в эпителиальных клетках барьерных тканей организма [307]. У здоровых людей IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ и IL-36Ra синтезируются кератиноцитами кожи [83]. При воспалении и других патологических состояниях плазматические клетки, Т-клетки, макрофаги и дендритные клетки продуцируют IL-36 [82, 318].

Как и другие представители суперсемейства IL-1, изоформы IL-36 продуцируются и секретируются в неактивной форме, но у них нет сайта расщепления каспазой. Активация IL-36 осуществляется за счет расщепления протеазами (катепсином G, эластазой и протеиназой-3) нейтрофилов [308]. Протеазы нейтрофилов способны расщеплять IL-36 как в виде свободных ферментов, так и в виде NET-связанных протеаз [108].

Для проведения сигнала через рецептор IL-36 необходимо связывание активированного IL-36 с гетеродимером IL-1R6 и IL-1RAcP, что индуцирует фосфорилирование TIR-доменов, входящих в состав обоих рецепторов (рисунки 1.2) [308].

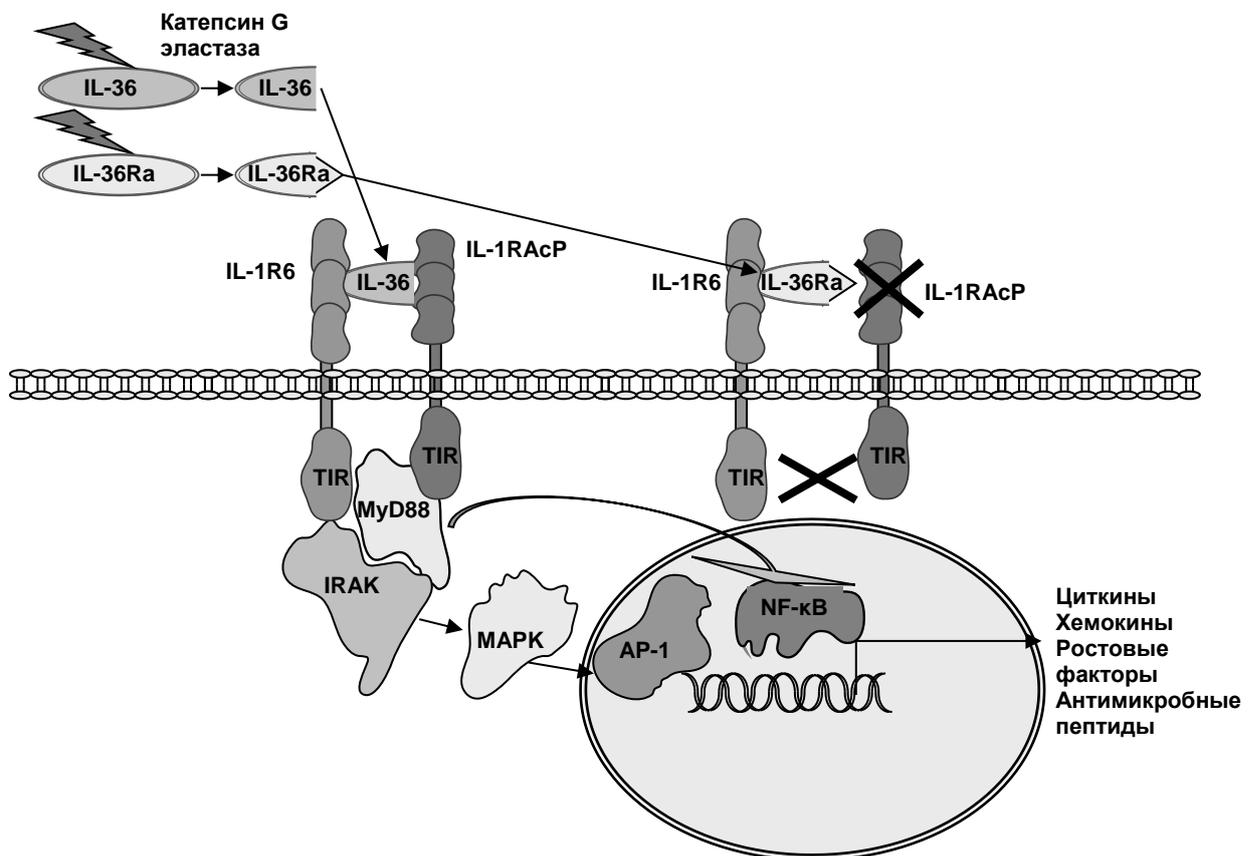


Рисунок 1.2 – Проведение сигнала рецептором цитокинов семейства IL-36

Примечание: TIR – Toll/Interleukin 1 receptor); MyD88 – myeloid differentiation primary response 88; IRAK – interleukin-1 receptor-associated kinases; MAPK – mitogen activated protein kinases; NFκB – nuclear factor “kappa-light-chain-enhancer” of activated B-cells; AP 1 - activator protein 1.

Каскад событий приводит к активации гена миелоидной дифференцировки 88 (MyD88) [297], а это индуцирует формирование ядерного фактора-κB (NFκB)

и активацию митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), что приводит к считыванию генов провоспалительных цитокинов и запуску синтеза IL-12, IL-6, TNF и IL-23 [118]. В кератиноцитах, инкубированных с IL-36 γ , выявлена активация генов NF κ B TNFAIP3, NFKB1A, NFKB2, CXCL8 и VIRC3 [297]. В структуре IL-36Ra имеется участок, препятствующий связыванию с IL-1RAcP. Это блокирует внутриклеточный сигналинг [118, 308] (рисунки 1.2).

Сигналинг через рецептор IL-1R6 способствует более высокой антимикробной активности клеток, проявляющейся в виде повышенного созревания и дифференцировки миелоидных клеток [144, 179, 318], повышенного бактериального клиренса макрофагами в мышинной модели сепсиса [301] и усиленной выработки антимикробных пептидов кератиноцитами человека [247]. IL-36 активирует в кератиноцитах, клетках Лангерганса и макрофагах продукцию провоспалительных медиаторов: TNF, IL-6 и IL-8 и хемокинов: CXCL1, CXCL2, CXCL8, CCL3, CCL5 и CCL20 [120, 189, 279]. IL-36 опосредует привлечение лейкоцитов в кожу человека и способствует пролиферации T-клеток [144], он помогает поляризовать наивные T-хелперы в сторону Th1 за счет усиления продукции IL-2 [179, 215, 319].

Оказалось, что генерализованный пустулезный псориаз, одна из тяжелейших форм псориаза, на самом деле является первичным иммунодефицитом. Была обнаружена миссенс-мутация в гене, кодирующем IL-36Ra, в результате формируется биохимически нестабильный белок, что приводит к нарушенной рецепторной активности [139]. При псориазе активирована экспрессия генов всех членов семейства IL-36 [189], но особенно IL-36 α и IL-36 γ [82]. Важно, что IL-36 γ патогномоничен для псориаза. Показана положительная корреляция экспрессии IL-36 γ с активностью заболевания и снижение уровня IL-36 γ во время лечения анти-TNF препаратами, что улучшает состояние больного. IL-36 γ рассматривают в качестве потенциального биомаркера для диагностики псориаза и мониторинга течения заболевания [119]. Как уже обсуждалось выше, цитокиновая ось IL-17 / IL-23 / IL-22 способствует воспалению кожи при псориазе и рассматривается в качестве ведущей в патогенезе псориаза [119]. Было показано,

что цитокины IL-36 не только регулируются осью IL-17 / IL-23 при псориазе [92], но и IL-36 индуцирует цитокины IL-17 / IL-23 и их биологическое действие [241] (*рисунок 1.1*). В результате формируются дополнительные петли положительной обратной связи, которая усиливает патогенетически значимые эффекты, характерные для псориаза: повышение пролиферации и замедление дифференцировки кератиноцитов, что способствует развитию гистологического признака псориаза – утолщению эпидермиса [258].

1.3 – Методы лечения псориаза

Основная цель в лечении псориаза – полное выздоровление, проявляющееся в разрешении кожных проявлений. Однако псориаз – хроническое заболевание с циклическим течением [237]. Более достижимая цель терапии псориаза – контролируемая ремиссия, нормализация качества жизни пациента и уменьшение возможности развития коморбидных состояний [2]. Основными направлениями в лечении псориаза являются местная терапия, фототерапия классическая системная терапия и терапия биоинженерными препаратами [43].

1.3.1 – Местное лечение

Около 75 % пациентов страдают псориазом легкой и умеренной степени тяжести, в этом случае стандартным терапевтическим подходом является подбор топических средств лечения. Преимущество этих средств в хорошей эффективности, высокой комплаентности лечения и минимальном риске системных побочных эффектов [52, 226]. Подбор терапии связан с особенностями пациента и зависит от типа, места и степени кожных проявлений псориаза, а также косметической приемлемости и времени нанесения [93].

На практике активно применяются топические ингибиторы кальциневрина, глюкокортикостероиды, препараты цинка, препараты на основе угольной смолы, кератолитики [15, 223]. Механизмы действия глюкокортикостероидов многообразны, выделяют противовоспалительное, антипролиферативное, иммунодепрессивное и сосудосуживающее воздействие [113, 299].

Действие глюкокортикостероидов опосредуется связыванием с цитозольными глюкокортикоидными рецепторами, а последующая транслокация

комплекса препарат-глюкокортикоидный рецептор в ядро клетки активирует экспрессию генов, отвечающих за синтез противовоспалительных генов, таких как тирозинаминотрансфераза, фосфоенолпируваткарбоксикиназа, IL-10, антагонист рецептора IL-1, β -адренергический рецептор и протеинфосфатаза 1 [48, 312]. Помимо этого, существует еще быстрый механизм действия: активация митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), аденилилциклазы (АС), протеинкиназы С (РКС) и гетеротримерных гуанозинтрифосфат-связывающих белков (G-белки) [95].

Комплексы глюкокортикоид—глюкокортикоидный рецептор способны блокировать факторы транскрипции, активирующие воспаление, такие как активирующий протеин 1 (AP1), ядерный фактор κ B (NF κ B) и другие. Такая блокировка снижает продукцию цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, TNF и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Также снижаются ферменты индуцибельной синтазы окиси азота, циклооксигеназы, фосфолипазы А, эндотелина-1, молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) [95].

При использовании топических глюкокортикостероидов в зависимости от длительности терапии и активности топических гормонов возможно развитие побочных эффектов. Местные побочные эффекты представляют собой атрофию кожи, развитие стрий, розацеа, периоральный дерматит, угри и пурпуру [93], тахифилаксию [112]. При длительном использовании сильнодействующих стероидов, нанесенных обширно или на тонкие участки эпидермиса, возможно развитие системных эффектов [93]: подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [205], глаукома, синдром Кушинга, гипертензия и гипергликемия [112]. Во избежание “эффекта отмены” при длительном курсовом лечении топическими глюкокортикостероидами отмену необходимо производить постепенно, возможен переход на интермиттирующую схему лечения [35].

Эффективным топическим средством зарекомендовал себя кальципотриол – синтетический аналог наиболее активного метаболита витамина D3. Он обеспечивает баланс между пролиферацией и дифференцировкой кератиноцитов,

подавляя активность Т-лимфоцитов [195]. Показано, что кальципотриол безопасен, быстро выводится из организма и положительно воздействует на кожу пациентов с легким течением псориаза. Однако комбинация кальципотриола и бетаметазона дипропионата гораздо эффективней [64, 118, 195, 226]. Местные побочные действия препаратов витамина D проявляются в виде реакций кожного раздражения [225]. Отмечается тенденция к рецидивам псориазных элементов в очагах регресса после завершения терапии. Возможно, это обусловлено реактивацией экспрессии воспалительных цитокинов в «выздоровевшей» коже при завершении терапии [108, 295]. Преимуществом комбинированной терапии является более благоприятное индуцирование Th2- и Treg клеток, а также препятствие активации и дифференцировке цитотоксических Т-клеток [212]. Недавние исследования показывают, что кальципотриол и глюкокортикоидные гормоны влияют на петлю обратной связи между IL-36 α или IL-36 γ и осью IL-23 / IL-17 [157].

Результативна монотерапия активным пиритионом цинка псориаза легкой степени тяжести (PASI<10). Препарат действует антибактериально, противовоспалительно и антипролиферативно. Эффект уменьшения зуда кожи достигается за счет подавления выделения гистамина тучными клетками [15]. За счёт прямого воздействия на регуляцию иммунокомпетентных клеток кожи увеличивается количество дермальных макрофагов, способных оказать влияние на пролиферацию и дифференцировку Т-клеток и снижение апоптоза кератиноцитов [125, 218, 273].

Для местной терапии псориаза традиционно применяют также кератолитики: салициловую кислоту, мази на основе серы и мочевины, гликолевые кислоты и их комбинации [204]. Применение кератолитических препаратов на начальном этапе улучшает абсорбцию и эффективность последующих топических лекарственных средств [202]. Эмоленты способны уменьшать субъективные ощущения, такие как зуд и стянутость кожи пациента, увеличивают гидратацию рогового слоя и восстанавливают барьерную функцию кожи, воздействуя на процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза [143,

211]. Солнечные и солевые ванны благоприятны в период стационарной стадии и регресса [81].

1.3.2 – Фототерапия псориаза

Действие фототерапии активно используется в дерматологии, основано на ультрафиолетовом (УФ) излучении спектра А (УФА) и Б (УФБ) и обладает ярко выраженными противовоспалительным, иммуномодулирующим и иммуносупрессивным эффектами [34]. Глубина проникновения УФ лучей зависит от спектра. УФВ-лучи воздействуют, в основном, на эпидермальные кератиноциты и клетки Лангерганса, УФА-лучи достигают дермальных фибробластов, дендритных клеток, эндотелиоцитов и клеток воспалительного инфильтрата: Т-лимфоцитов, тучных клеток, гранулоцитов [34]. Фотолечение включает широкополосную средневолновую УФ-терапию с длиной волны 280–320 нм (широкополосная УФВ-терапия), узкополосную средневолновую УФ-терапию (311 нм) и ПУВА-терапию [7]. Комбинация фототерапии с рядом лекарственных средств, таких как ретиноиды, глюкокортикостероиды, аналоги витамина D увеличивает положительную ответную реакцию от терапии [4].

Терапевтический эффект фототерапии направлен на уменьшение синтеза ДНК в кератиноцитах с дальнейшей супрессией митоза и апоптоза, что опосредует антипролиферативное действие фототерапии [200, 324]. Основному воздействию УФВ-излучения подвергается хромофор ДНК и экстрануклеарные компоненты клетки, а также оказывается влияние на РНК, уроканиновую кислоту, белки и липиды клеточных мембран [7, 322]. Замедление митоза и нарушение клеточного цикла происходит за счёт фотопродуктов: циклобутан-пиримидиновых димеров и пиримидин–пиримидона, образованию которых предшествует поглощение УФВ-излучения нуклеотидами ДНК с рядом дальнейших фотохимических реакций [233, 274]. Иммуносупрессивное действие ассоциировано с воздействием ультрафиолетового излучения на транс-уроканиновую кислоту, рогового слоя эпидермиса, которая изомеризуется в цис-уроканиновую кислоту, стимулируя образование Treg и продукцию ими цитокинов [311]. Подавление иммунных реакций связано с селективной

элиминацией мигрирующих в кожу активированных Т-клеток [287]. За счет пиримидиновых димеров происходит запуск апоптоза, сопровождающийся активацией белка p53 или активацией рецепторов CD95 [57, 201]. Снижение продукции IFN- γ и его индукторов: IL-12, IL-18 и IL-23, а также Th1/Th17-цитокинов, со снижением IL-12, IL-17, IL-20, IL-22 в коже пациентов обеспечивается УФВ-излучением с длиной волны 311 нм [187]. Противовоспалительный эффект обусловлен усилением продукции IL-10 под влиянием УФВ-излучения [165].

На фоне использования ПУВА-терапии возможно достичь ремиссии у 70-90 % пациентов [6]. ПУВА-терапию принято разделять по типу применения фотосенсибилизатора (псоралена) на системную и топическую [16]. Практикующему врачу доступно использование фотосенсибилизаторов, содержащих метоксален (8-метоксипсорален), бергаптен (5-метоксипсорален) или триоксален (4,5',8-триметилпсорален), в форме таблеток или капсул, крема, наружного раствора [4]. Гораздо эффективней системное использование фотосенсибилизатора, однако возможно развитие побочных эффектов: тошноты, рвоты, головокружения, головной боли [16].

Кроме повреждения ДНК клеток, облученные псоралены взаимодействуют с молекулярным кислородом, образуя активные формы кислорода. За счёт активных форм кислорода происходит повреждение клеточных мембран и митохондрий путем перекисного окисления липидов с активацией метаболических путей циклоксигеназы и арахидоновой кислоты [66, 176, 264]. В УФА-индуцированном апоптозе Т-лимфоцитов велика роль синглетных форм кислорода [188]. ПУВА-терапия обеспечивает восстановления баланса CD4⁺CD25⁺-клеток в периферической крови больных [148], снижение циркулирующих CD4⁺ Т клеток при лечении ПУВА-ваннами свидетельствует о системном воздействии [278]. Снижение продукции Т-лимфоцитами IL-2, подавление хемотаксиса, ингибирование тирозинкиназной активности рецептора эпидермального фактора роста также обусловлены воздействием ПУВА-терапии [135,231]. В результате экспрессии коллагеназы-1 в дермальных фибробластах и

уменьшения коллагена I и III обеспечивается антифибротический эффект [314]. Ингибирование синтеза нуклеиновых кислот, клеточного цикла и индукция апоптоза кератиноцитов оказывает антипролиферативный эффект [7].

Осложнениями продолжительной курсовой ПУВА-терапии является увеличение возможности развития плоскоклеточного рака кожи, реже – базальноклеточного рака кожи [292]. Ряд американских ученых сообщает о возможных рисках развития меланомы [293]. Так же возможно развитие эритемы, сухости кожи и зуда, реже диспептических явлений [16].

1.3.3 – Классические методы системного лечения

В терапии псориаза по-прежнему актуальны витаминные комплексы, гипосенсибилизирующие и антигистаминные препараты. Активно используют ферментные препараты, гепатопротекторы, энтеросорбенты, а также психотропные препараты [26, 47]. Первой линией традиционной терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза являются метотрексат, циклоспорин и ацитретин [323].

Метотрексат оказывает антипролиферативное и иммуномодулирующее действие. Терапевтический эффект осуществляется за счет подавления клеточного митоза и пролиферации [3] и реализуется за счет ингибирования ферментов дигидрофолатредуктазы и тимидилсинтетазы и воздействия на метаболизм фолиевой кислоты [59, 97, 323]. Недостатком препарата является развитие тяжёлых побочных эффектов, таких как гематологическая токсичность [32], изменения трансаминаз в крови, развитие интерстициальных заболеваний легких, а также тошнота, рвота, язвы во рту, инфекции верхних дыхательных путей [325].

Выраженным иммуносупрессивным действием обладает циклоспорин, способный блокировать сигнальные пути, опосредуемые NFκB. Это приводит к подавлению продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, IL-4, IL-7, IL-8, IFN-γ [55]. Положительный ответ достигается у 80-90 % в течение 12-16 недель [17]. К сожалению, препарат оказывает нефротоксическое действие, и при

приёме препарата более 2 лет возрастает риск необратимых изменений в почках [178].

Ацитретин, как препарат системного типа действия, не столь эффективен, как предыдущие два, препарат относят к ретиноидам второго поколения. Подавляя экспрессию STAT1 и STAT3, воздействуя на сигнальные пути JAK-STAT, ацитретин снижает пролиферацию кератиноцитов и экспрессию ряда провоспалительных цитокинов, в частности, IL-17 и IFN- γ , и вызывает супрессию Th1 и Th17 [248, 265]. Препарат более эффективен в комбинации с фототерапией [235, 243]. Ацитретин обладает тератогенным потенциалом, возможно развитие сухости во рту, зуда, гиперлипидемии, изменения уровня ферментов печени в сыворотке, гиперостоз, миалгии, артралгии и алопеции [107, 126].

1.3.4 – Биологическая терапия псориаза

Отсутствие положительного эффекта, развитие резистентности к лечению является показанием для перехода на генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и низкомолекулярные ингибиторы, направленные на блокирование основных патогенетически значимых молекул при псориазе, что повышает эффективность лечения и снижает риск развития неблагоприятных побочных явлений [254, 288]. ГИБП избирательно взаимодействуют с рецепторами или белками на клеточной мембране. Из широкого спектра таких препаратов при псориазе используют те, которые обеспечивают изменения в воспалительном каскаде, лежащем в основе формирования псориатического элемента [1, 89]. Наиболее актуальными на данный момент являются ингибиторы IL-17 (секукинумаб, нетакимаб, иксекизумаб), TNF (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, цетролизумаб пэгол), IL-12/23 (устекинумаб) или IL-23 (гуселькумаб) [46]. При высокой селективности воздействия и хорошей переносимости таких препаратов они имеют общий недостаток – формирование вторичной неэффективности ГИБП, или «эффект ускользания», который формируется, в частности, за счёт образования нейтрализующих аутоантител к биологическому агенту [1]. Это приводит к необходимости смены ГИБП на другой, с иным механизмом действия [269].

Рассмотрим подробнее некоторые ГИБП. Так, показано, что человеческие моноклональные антитела-антагонистам IL-17A (секукинумаб и иксекизумаб) подавляют воспалительные каскады при псориазе с хорошей переносимостью и терапевтическим эффектом [74, 114].

Известно, что у больных псориазом выявляется повышение уровня TNF в сыворотке крови [238, 289]. При этом степень тяжести заболевания и эффективность терапии коррелируют с уровнем TNF в сыворотке крови [238]. Поэтому для терапии псориаза применяют блокаторы TNF, такие как инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт. Показано, что использование этих препаратов приводит к уменьшению толщины эпидермиса и снижению его инфильтрации воспалительными клетками [181]. Поскольку цитокины оказывают влияние по сетевому принципу, показано, что анти-TNF терапия влияет на уровни других цитокинов. Так, лечение этанерцептом способно уменьшать сывороточный уровень IL-17 и IL-22 [91]. Также анти-TNF антитела способны воздействовать на ангиогенез, уменьшая уровень ангиопоэтина, фактора роста сосудов и его рецепторов, Tie2 [220]. Инфликсимаб более иммуногенен за счёт того, что является химерным моноклональным антителом IgG1, в сравнении с этанерцептом и адалимумабом, поэтому на него чаще формируются блокирующие антитела [149]. Особенностью ПЭГилированного ингибитора TNF - цетролизумаб пэгол является отсутствие Fc-фрагмента, а пэгилирование способствует более длительному присутствию препарата в организме пациента [219].

Известно, что в сыворотке крови и в коже псориатических очагов повышен уровень IL-23 [263]. Действие IL-23 направлено на дифференцировку и увеличение выживаемости Th17-лимфоцитов, продуцирующих IL-17 и другие цитокины. Ингибитор IL-12/23 устекинумаб направлен на единую белковую субъединицу p40 для IL-12 и IL-23, он является человеческим моноклональным антителом IgG1 субкласса [208]. Анти- IL-23 антитела гуселькумаб является человеческим антителом субкласса IgG1, его позиционируют как препарат выбора при «ускользании эффекта» от предыдущей генно-инженерной биологической

терапии [51]. Гуселькумаб создаёт комплекс с p19-субъединицей IL-23, блокируя возможность взаимодействия со своим специфическим рецептором, в результате IL-23-ассоциированный сигнальный путь оказывается заблокирован, и высвобождение провоспалительных цитокинов невозможно [98].

Учитывая серьезные преимущества ГИБП, продолжают исследования, направленные на поиск новых точек воздействия таких препаратов при псориазе. Так, проводят исследования инфламмасома-опосредованного воспаления в патогенезе псориаза с перспективой развития ранней диагностики, а также оценки эффекта терапии псориаза фармакологическими ингибиторами инфламмасом [30]. Активно проводится фаза-1 клинических испытаний моноклонального антитела против рецептора интерлейкина-36, с положительной динамикой в независимости мутации IL36RN продолжительностью 20-недель [67]. Однако системное введение антицитокиновых биопрепаратов может иметь серьезные побочные эффекты, поэтому все больше внимания уделяется местному применению препаратов. На моделях псориаза у мышей показано, что специфические антитела против мышиного и человеческого IL-1R6 и антагонисты рекомбинантного происхождения приводят к снижению активности воспаления в бляшке. Эти результаты были подтверждены *in vitro* по снижению продукции IL-17 кератиноцитами и *in vivo* при определении уменьшения утолщения пораженной псориазом кожи ушей мыши [12, 150, 197].

Развитие фарминдустрии и целенаправленные исследования патогенетических механизмах псориаза способствуют развитию новых терапевтических подходов, специфично воздействующих на этиопатогенетические звенья при псориазе [96]. В то же время, дороговизна, инъекционное введение, необходимость постоянного высококвалифицированного медицинского сопровождения и вероятность формирования блокирующих аутоантител, приводящих к неэффективности терапии, а также развитие нежелательных явлений, связанных с системным подавлением того или иного цитокина, оказывают воздействие на

приверженность лечению, снижая популярность биологических препаратов [203, 284].

К сожалению, по мнению пациентов, терапия псориаза не оправдывает ожидания. Так, 40–50 % псориатических больных прекращают использование рекомендованных схем лечения из-за их неэффективности [61, 271]. Длительное использование топических гормональных средств затруднено в связи с возможностью развития побочных явлений. В связи с этим возрастает потребность в новой удовлетворительной наружной терапии [10]. В настоящее время идет активная разработка новых препаратов, например, направленных против транскрипционного фактора RORC (PF-06763809), фосфолипазы A2 (AVX001), гидролаз (DZ2002), ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб), транскрипционного фактора STAT3 (rS3-PA), вторичного мессенджера сигналов (SIS3), фосфодиэстеразы-7 (ASB16165) и 4 (AN-2728/кризаборол). Однако блокировка внутриклеточных сигнальных путей, задействованных в нормальных физиологических процессах, может спровоцировать формирование нежелательных явлений [8]. Новые наружные лекарственные средства, с контролируемой дозой, с отсутствием возможности системного воздействия могут существенно повысить эффект лечения и мотивацию пациентов к терапии [77]. По мнению многих экспертов, необходимо продолжить разработку местных таргетных препаратов, экономически соответствующих требованиям пациента с минимальным количеством побочных эффектов [9, 62].

ГЛАВА 2 – МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 – Общая характеристика когорты обследованных лиц

В рамках простого открытого сравнительного проспективного исследования были обследованы 40 больных хроническим распространенным вульгарным псориазом с локализацией высыпаний на кистях рук легкой и средней степени тяжести (29 мужчин и 11 женщин), обратившихся в дерматологический кабинет медицинской санитарной части № 93. Диагноз установлен согласно клинико-anamнестическим критериям Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению псориаза [18], в которые вошли: сбор жалоб, анамнез заболевания и жизни, оценка локального статуса кожного покрова (группа 1). Средний возраст пациентов составил $44,3 \pm 2,35$ года. Продолжительность заболевания на момент обследования составила $18,68 \pm 2,25$ лет. У 14 пациентов (35 %) в анамнезе присутствовало заболевание псориазом у близких родственников, что расценено как наследственная предрасположенность. У 15 пациентов (37,5 %) помимо высыпаний на руках выявлено псориазическое повреждение ногтей. В группу сравнения вошли 20 практически здоровых взрослых (14 мужчин и 6 женщин), средний возраст $46,6 \pm 2,38$ года (группа 2).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН МНИИЭМ им Г.Н. Габричевского (*протокол № 52 от 29.01.2020*), обследованные подписывали информированное согласие на участие в исследовании (*Приложение 1*), согласно этическим принципам, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [156, 327], основами законодательства РФ об охране здоровья граждан, Правилами проведения клинической практики в РФ в соответствии с приказом [39, 40].

Критерии включения пациентов в исследование. В состав обследуемых включали пациентов мужского и женского пола, соответствующих следующим критериям:

- Возраст от 18 до 70 лет;
- Наличие информированного письменного согласия пациента на участие в исследовании;
- Соответствие диагноза одной из двух групп: псориаз, здоровые;
- Способность к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии исключения пациента из исследования. К исследованиям не допускали пациентов по следующим критериям:

- Беременность, лактация;
- Наличие декомпенсированных хронических заболеваний, тяжелого течения острых респираторных заболеваний, зависимостей или острых состояний, способных существенно повлиять на результат исследования;
- Участие в другом клиническом исследовании в последние 3 месяца.

Условия выбывания из исследования:

- индивидуальная непереносимость препарата;
- значительное ухудшение состояния в период исследования;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты с диагнозом псориаз были обследованы в динамике 5 раз.

1-й визит (день 0). Установка диагноза, оценка степени тяжести PASI (Psoriasis Area and Severity Index), DLQI (Dermatology Life Quality Index), включение в исследование, подписание информированного согласия и взятие капиллярной и венозной крови для оценки уровня цитокинов, иммунного статуса и клинического анализа крови. Всем пациентам было назначено лечение на 14 дней.

2-й визит (через 7 дней от начала терапии). Промежуточная оценка результатов терапии, выявление субъективных жалоб, врачебное обследование, оценка степени тяжести ДИШС (Дерматологический индекс шкалы симптомов), выявление нежелательных явлений и побочных реакций.

3-й визит (через 14 дней от начала терапии). Промежуточная оценка результатов терапии, выявление субъективных жалоб, врачебное обследование, оценка PASI, ДИШС, DLQI, выявление нежелательных явлений и побочных

реакций, и взятие капиллярной и венозной крови для оценки уровня цитокинов, иммунного статуса и клинического анализа крови.

4-й визит (через 28 дней от начала терапии). Заключительная оценка результатов терапии, выявление субъективных жалоб, врачебное обследование, оценка PASI, ДИШС, выявление нежелательных явлений и побочных реакций, и взятие капиллярной и венозной крови для оценки уровня цитокинов, иммунного статуса и клинического анализа крови.

5-й визит (через 6 месяцев от начала терапии). Заключительная оценка отдаленных результатов терапии, выявление субъективных жалоб, врачебное обследование, оценка PASI, ДИШС.

В ходе исследования каждый пациент проходил клинико-лабораторное обследование в соответствии со схемой; люди, входившие в контрольную группу, были обследованы однократно по схеме скрининг, 1 визит (*таблица 2.1*).

Таблица 2.1 – Дизайн исследования

Параметры	Скрининг	Контрольные обследования				
		1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит
Процедура	1 визит					
Получение информированного согласия	X					
Анализ критериев включения/исключения	X					
Общие данные (анамнез)	X					
Выявление субъективных жалоб пациента	X	X	X	X	X	X
Врачебное обследование, оценка дерматологических индексов	X	X	X	X	X	X
Клинический анализ крови	X		X	X		
Иммунный статус	X		X	X		
Цитокиновый профиль	X		X	X		
Данные о побочных эффектах и нежелательных проявлениях		X	X	X		
Заключительная оценка						X

Все полученные в процессе исследования данные регистрировались в индивидуальной карте пациента (*Приложение 2*). Карты использовались для

анализа результатов. В *таблице 2.2* представлены данные о суммарном количестве выполненных тестов.

Таблица 2.2 – Количество выполненных лабораторных исследований

Наименование теста	Количество выполненных анализов	Количество исследованных параметров в рамках данного теста
Клинический анализ крови с подсчетом формулы лейкоцитов	200	2200
19 субпопуляций лимфоцитов и 3 субпопуляции моноцитов, % и их абсолютные значения	200	4400
Определение цитокинов в плазме капиллярной и венозной крови (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, IFN- γ , TNF, sCD40L)	200	3000
Микробиологические исследования	60	480
Итого:	660	10080

2.2 – Критерии оценки состояния пациентов

Для оценки площади поражения, активности и степени тяжести заболевания использовали индекс PASI (the Psoriasis Area and Severity Index) Данный метод оценки кожного покрова больного псориазом был разработан в 1978 году Т. Frederiksson и U. Pettersson [146]. Для этого врач при осмотре кожного покрова пациента заполнял таблицу и рассчитывал индекс. Образец представлен в *таблице 2.3*. Расчет этого индекса основывается на оценке площади поражения кожного покрова и основных признаков тяжести течения псориаза (эритема, шелушение, инфильтрация). Согласно критериям, псориазическое поражение кожи считают легким при значении PASI < 10, средней тяжести – при $10 \leq \text{PASI} < 20$, тяжелым – при PASI ≥ 20 [23].

Таблица 2.3 – Бальная шкала оценки Индекса распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

Голова							Верхние конечности						
Площадь поражения:							Площадь поражения:						
0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%
Эритема		0	1	2	3	4	Эритема		0	1	2	3	4
Инфильтрация		0	1	2	3	4	Инфильтрация		0	1	2	3	4
Шелушение		0	1	2	3	4	Шелушение		0	1	2	3	4
Туловище							Нижние конечности						
Площадь поражения:							Площадь поражения:						
0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%
Эритема		0	1	2	3	4	Эритема		0	1	2	3	4
Инфильтрация		0	1	2	3	4	Инфильтрация		0	1	2	3	4
Шелушение		0	1	2	3	4	Шелушение		0	1	2	3	4
Область	Эритема	Шелушение	Инфильтрация	Площадь поражения	Весовой коэффициент	PASI							
Голова					0,1								
Руки					0,2								
Туловище					0,3								
Ноги					0,4								
							Общий PASI						
Подсчет.													
Для определения индекса PASI тело пациента условно разделяется на четыре области (ноги – 40 % от общей поверхности кожи человека, туловище (грудь, живот, спина) – 30 % поверхности кожи, руки – 20 % и голова – 10%).													
Каждая из этих четырех областей оценивается отдельно – от 0 до 6 баллов в зависимости от степени поражения.													
Интенсивность оценивается от 0 (отсутствие признака) до 4 (максимальная степень проявления).													
После этого для каждой области определяют свой индекс по формуле: (эритема + шелушение + инфильтрация) x степень поражения x весовой коэффициент области.													
Весовой коэффициент области соответствует площади поверхности кожи: 0,4 – ноги, 0,3 – туловище, 0,2 – руки, 0,1 – голова.													
После подсчета индекса для каждой из четырех областей суммируют полученные показатели и получают общий суммарный индекс PASI.													

Кроме того, выраженность и тяжесть кожной симптоматики врач оценивал с помощью определения дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), образец представлен в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Схема расчета Дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС)

Симптомы	1	2	3	4	4-бальная шкала
Эритема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 – отсутствует
Шелушение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 – легко выражено
Инфильтрация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 – умеренно выражено
Экскориации	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 – сильно выражено
Псориатическая онихопатия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Трещины в очаге	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Нарушение качества жизни	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Интенсивность зуда					
Отсутствует	<input type="checkbox"/> (0 баллов)				
Слабый	<input type="checkbox"/> (1 балл)				
Средний	<input type="checkbox"/> (2 балла)				
Выражен	<input type="checkbox"/> (4 балла)				
Указать сумму баллов, по результатам оценки симптомов клинической картины __ __					

Индекс ДИШС рассчитывали после суммирования баллов каждого симптома, максимальное возможное значение 32 балла, минимальное – 7 баллов. Согласно предложенному индексу ДИШС градации степени тяжести псориаза распределились так:

- 7 баллов – отсутствие заболевания;
- 8-15 баллов – легкое течение псориаза;
- 16-25 – средняя степень тяжести;
- более 25 баллов – тяжелое течение псориаза.

Для оценки влияния заболевания на качество жизни пациенты до лечения (День 0) и после завершения лечения (День 14) самостоятельно заполняли опросник DLQI (Dermatology Life Quality Index), разработанный в 1994 году А.У. Finlay и G.K. Khan. Образец опросника представлен в *приложении 3*. DLQI – дерматологический индекс качества жизни используется для оценки степени негативного воздействия псориаза на разные аспекты жизни пациента. Опросник

эффективен для оценки тяжести состояния пациента и эффективности терапевтического подхода. Для формализации данных опросника проводили перевод необработанных данных в баллы (от 0 до 3), индекс рассчитывали путем суммирования баллов по каждому вопросу [141]. В таблице 2.5 представлена шкала для перевода ответов пациентов в баллы.

Таблица 2.5 – Шкала оценки качества жизни по опроснику Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Оценка влияния на качество жизни	Баллы
Очень сильно	3
Достаточно сильно	2
Незначительным образом	1
Совсем нет	0
Ответ ДА на вопрос №7	3
Ответ НЕТ на вопрос №7	0

При суммировании баллов результат может быть в интервале от 0 до 30 баллов. Максимальное значение индекса – 30. Чем более высок балл по шкале DLQI, тем сильнее заболевание ухудшает качество жизни пациента. При этом, если индекс DLQI составлял: от 0 до 1 балла – кожное заболевание не влияет на жизнь пациента; от 2 до 5 баллов – незначительно влияет; от 6 до 10 баллов – умеренно влияет; от 11 до 20 баллов – очень сильно влияет; от 21 до 30 – чрезвычайно сильно влияет.

2.3 – Используемые препараты

Пациенты группы 1а получали стандартную терапию препаратом: 0,1 % крема мометазона на протяжении 14 дней, локально на очаги поражения 1 раз в сутки, согласно клиническим рекомендациям РОДВК [18,19]. Состав на 100 г крема представлен в *таблице 2.6*.

Через 30 минут после нанесения препаратов и на протяжении всего времени наблюдения отслеживалось возможное появление нежелательных явлений при использовании препаратов. Нежелательное явление – это любое нежелательное событие, которое наблюдается после использования препарата независимо от того, связано ли оно с применением препарата. Нежелательные явления включают

токсические и аллергические реакции, нежелательные клинические или лабораторные изменения.

Таблица 2.6 – Состав 100г 0,1% крема Мометазона

пп	Ингредиент	Количество
Активное вещество:		
1	Мометазона фуорат	0,1
Вспомогательные вещества:		
2	Гексиленгликоль	12,0г
3	Глицерил моностеарат 40-50	5,5г
4	Цетостеариловый спирт - 5,5 г,	5,5г
5	Макрогола цетостеарат (макрогола 20 цетостеариловый эфир)	4,0г
6	Воск пчелиный белый	5,0г
7	Титана диоксид	1,0г
8	Алюминия крахмала октенилсукцинат	10,0г
9	Вода очищенная	1,8г
10	Фосфорная кислота разведенная или ортофосфорная кислота, концентрированная в виде 10 % раствора	1,2г
11	Вазелин	До 100г

Нежелательные явления классифицируются как серьезные и несерьезные.

Серьезными считают нежелательные явления:

- угрожающие здоровью или жизни пациента;
- требующие госпитализации или увеличения срока госпитализации;
- приводящие к инвалидности.

Заболевания, признаки и симптомы или несоответствующие норме лабораторные показатели, которые наблюдались до начала исследования, не считаются нежелательными явлениями, если они проявляются в ходе исследования, за исключением тех случаев, когда произошло ухудшение по интенсивности или частоте.

В случае обнаружения нежелательных явлений необходимо установить причинно-следственную связь указанных явлений с фактом применения препаратов (отсутствует, отдаленная, возможная, вероятная).

Все нежелательные явления, наблюдаемые пациентом и/или врачом в процессе исследования, включая также явления, не имеющие прямой связи с

исследуемым препаратом, регистрировались в индивидуальной карте пациента (*Приложение 2*).

2.4 – Сбор материала для микробиологического посева

Биологический материал – мазок с площади 1 см² – брали сухим тампоном с очагов псориатического воспаления на коже кистей рук у пациентов или с кожи кистей рук у здоровых обследуемых в транспортную систему *Amies* с активированным углем (Himedia, Индия).

2.5 – Проведение микробиологического исследования

Полученный биологический материал сеяли на 5 % кровяной агар с дефибрированной бараньей кровью (Blood Agar Base, Himedia, Индия), магнитно-солевой агар (Himedia, Индия), HiChrome UTI Agar (Himedia, Индия) на чашки Петри методом истощающего штриха. Для выделения чистой культуры грибов использовался 1,5 % декстрозный агар Сабуро (Himedia, Индия). Для выделения анаэробных микроорганизмов использовали агар Шедлера (Himedia, Индия). Посевы инкубировали в термостате в аэробных и анаэробных условиях в течение 18-24 часов. Для видовой идентификации микроорганизмов препараты чистых культур, окрашенных по Граму, подвергали микроскопии, проводили посевы на дифференциально-диагностические питательные среды и использовали биохимические тест системы. Видовую идентификацию также проводили на микробиологическом анализаторе VactoSCREEN (НПФ «Литех», Россия).

2.6 – Сбор и обработка проб крови

Капиллярную кровь отбирали из пальца руки у здоровых однократно, а у псориатических больных из пальца руки вблизи очага с клиническими проявлениями (*рисунок 2.1*) до лечения, на 14-й и 28-й день в конечном объеме 400 мкл в две микроветы (Microvette® 200 K3 EDTA). Взятие крови из локтевой вены производили с использованием системы Vacutainer® в вакуумную пробирку с EDTA в объеме 3 мл в те же сроки. Кровь использовали для исследования клинического анализа крови и иммунофенотипирования в цельной крови с последующим лизисом эритроцитов.

Плазму крови в объеме 50 мкл, получали путем отстаивания проб крови в течение 1 часа, разливали в пробирки типа Эппендорф, замораживали и хранили до использования при -30°C .



Рисунок 2.1 – Место взятия капиллярной крови у больного псориазом

Примечание: Красным овалом обозначено место псориазического воспаления, красная стрелка указывает место взятия капиллярной крови для исследования.

2.7 – Определение показателей клинического анализа крови

Клинический анализ капиллярной и венозной крови проводили на гематологическом автоматизированном 5 Diff анализаторе Sysmex XN (Япония), при необходимости осуществляли контроль формулы крови врачом-цитологом по мазку.

2.8 – Определение численности субпопуляций мононуклеаров венозной и капиллярной крови

Постановку методики осуществляли в цельной капиллярной и венозной крови с последующим лизированием эритроцитов [49] с использованием технологии и реактивов BD Biosciences (США). Для этого в полистироновые пробирки (Falcon test tubes, 12x75 мм) вносили по 10 мкл моноклональных антител, конъюгированных с флуоресцентным красителем. Затем в пробирки вносили по 50 мкл капиллярной или венозной крови и перемешивали встряхиванием. Пробирки инкубировали 20 минут при $t 4^{\circ}\text{C}$ в темноте. Затем в

каждую пробирку добавляли 2 мл лизирующего раствора, разведенного из концентрата 1:10 (BD, США), перемешивали встряхиванием и инкубировали 10 минут при комнатной температуре. Далее клетки осаждали центрифугированием (2000 об/мин, 7 минут), надосадов удаляли, а в пробирки добавляли отмывающий буфер – 2 мл Cell Wash (BD, США), перемешивали встряхиванием и осаждали клетки центрифугированием (2000 об/мин, 7 минут). Надосадов удаляли, а в пробирку добавляли 0,5 мл Cell Wash и перемешивали встряхиванием, после чего взвесь была готова к подсчету на проточном цитофлуориметре.

Для работы использовались конъюгированные с флуорохромами моноклональные антитела (МКАТ) фирмы BD Biosciences (США). Для выявления тех или иных субпопуляций клеток использовали различные композиции меченых МКАТ. В таблице 2.7 представлены применявшиеся нами композиции МКАТ.

Таблица 2.7 – Составы моноклональных антител (МКАТ) в реакции четырехцветного окрашивания

пп	Композиция
1	CD14/CD16/CD45/CD8
2	CD45RA/CD45R0/CD4/CD161
3	CD25/CD127/CD4/CXCR5
4	CD3/CD16-56/CD4/CD294
5	CD27/CD1d/CD5/CD19

При описании тестов с двойной, тройной или четверной меткой первая позиция обозначает флуорохром флуоресцин-изоцианат (fluorescein isocyanate – FITC). Вторая – фикоэритрин (phycoerythrin - PE), третья – перидинин-хлорофилл-протеин (peridinin chlorophyll protein – PerCP) и четвертая – аллофикоцианин (allophycocyanin – APC). Используемые в работе комбинации CD-маркеров для выявления различных субпопуляций мононуклеаров перечислены в таблице 2.8. Проточную цитофлуориметрию проводили на проточном цитометре BD FACS Canto II, программа сбора и обработки информации FACSDiva и некоммерческая исследовательская программа Win.MDI.2.8. Выделение

лимфоидного или моноцитарного региона (*гейт от англ. gate*) проводили на точечном графике (дот-плот) по показателям прямого и бокового светорассеяния (FSC, SSC) с учетом экспрессии CD45/CD14. При выявлении субпопуляций с помощью двойной метки использовали график (дот-плот).

Таблица 2.8 – Комбинации CD-маркеров, использованные для идентификации субпопуляций мононуклеаров

Название субпопуляции	Маркеры
Лимфоциты	
Наивные лимфоциты	CD45RA ⁺
Лимфоциты иммунологической памяти	CD45R0 ⁺
Дважды положительные (активированные) лимфоциты	CD45RA ⁺ /CD45R0 ⁺
Наивные хелперы	CD4 ⁺ CD45RA ⁺
Хелперы памяти	CD4 ⁺ CD45R0 ⁺
Т-лимфоциты	CD3 ⁺
Т-хелперы	CD4 ⁺
Т-хелперы 2-го типа (Th2)	CD4 ⁺ CD294 ⁺
Активированные хелперы (Th act)	CD25 ⁺ CD127 ⁺ CD4 ⁺
Т-регуляторные клетки (Treg)	CD25 ⁺ CD127 ⁻ CD4 ⁺
Т-хелперы 17-го типа (Th17)	CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD161 ⁺
Т- фолликулярные хелперы (Tfh)	CD4 ⁺ CXCR5 ⁺
Т-цитотоксические лимфоциты	CD8 ⁺
В-лимфоциты	CD19 ⁺
В1-лимфоциты	CD5 ⁺ CD19 ⁺
В-регуляторные клетки (Breg)	CD1d ⁺ CD5 ⁺ CD19 ⁺
В-клетки памяти (Bm)	CD27 ⁺ CD19 ⁺
НК-клетки	CD3 ⁻ CD16/56 ⁺
НКТ-клетки	CD3 ⁺ CD16/56 ⁺
Моноциты	
Классические моноциты (M 1)	CD14 ^{hi} CD16 ⁻
Не классические моноциты (M 2)	CD14 ^{lo} CD16 ^{hi}
Промежуточные моноциты (M _{int})	CD14 ⁺ CD16 ^{int}

На рисунке 2.2 представлен пример такого анализа для субпопуляций моноцитов.

При необходимости подсчета клеток, несущих три или более флуоресцентных меток, использовали метод последовательного гейтирования.

CD14

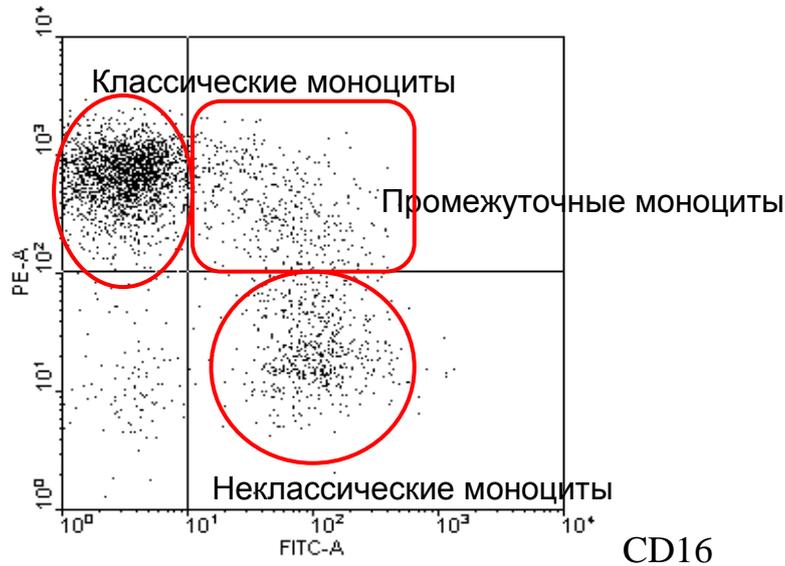


Рисунок 2.2 – Точечный график при двуцветном окрашивании (моноциты в гейте CD45⁺CD14⁺)

Суть подхода заключается в том, что сначала выделяется гейт лимфоцитов, потом на графике дот-плот выделяется основная популяция и принимается за второй гейт, а уже в этом втором гейте по следующей паре маркеров также на графике дот-плот находится искомая субпопуляция. На рисунке 2.3 представлен пример выявления активированных хелперов и регуляторных (Treg) клеток. В данном примере гейт G1 был выделен для моноцитов (рисунке 2.2), а гейт G2-для лимфоцитов. В гейте G2 по маркерам CD25/CD127 были выделены 2 субпопуляции: CD25⁺CD127^{neg/lo} – регион R3=G3, покрашено розовым цветом и CD25⁺CD127⁺ R4=G4, покрашено синим цветом (левый график). На правом графике в координатах CD25/CD4 определены субпопуляции Treg (розовый цвет) и активированных хелперов (синий цвет).

Анализ данных иммунофлюоресценции включал комплекс показателей. Оценивался общий уровень основных субпопуляций лимфоцитов (процент в

составе лимфоцитов и абсолютное число), а также распределение субпопуляций с различным иммунофенотипом среди $CD3^+CD4^+$ - клеток, В-клеток и моноцитов.

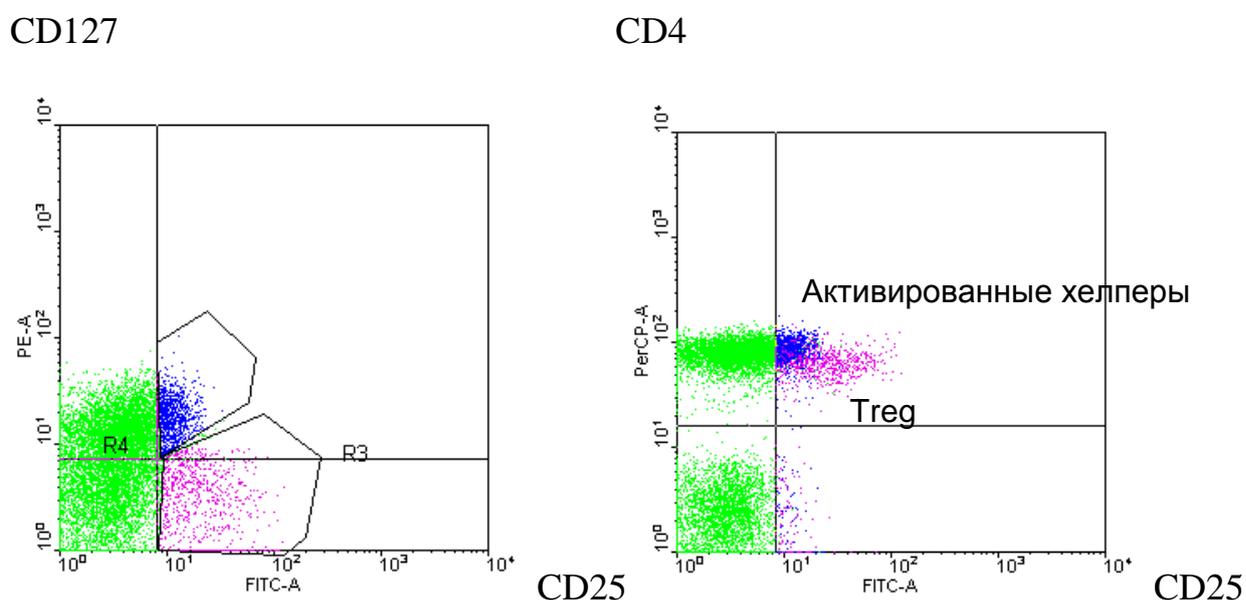


Рисунок 2.3 – Этапы выделения субпопуляций Treg и Th17 с помощью последовательного гейтирования

2.9 – Определение содержания цитокинов в плазме крови

Цитокины в плазме капиллярной и венозной крови (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, IFN- γ , TNF, sCD40L) определяли мультиплексным методом с использованием коммерческих тест-систем «Th-17» (BioRad, США), определяемый динамический диапазон 0,2-6200 пг/мл. Постановка осуществлялась в 96-луночном формате. Принцип метода заключается в том, что в качестве твердой фазы использованы микросферы, окрашенные с помощью разных концентраций красного и инфракрасного флуоресцентного красителя в 100 разных оттенков (100 классов бусин). На каждый класс бусин сорбированы антитела к какому-нибудь из исследуемых цитокинов. К смеси таких бусин, помещенной в каждую лунку 96-луночной панели добавляли пробы плазмы крови в количестве 25 мкл + 25 мкл раствора для разведения образцов, а также вносили стандарты и контроли и инкубировали в темноте 1 час на шейкере при комнатной температуре. По окончании инкубации

промывали трижды по 100 мкл Bio-Plex Wash Buffer. Затем добавляли по 25 мкл смеси распознающих исследуемые цитокины биотинилированных антител, инкубировали на шейкере в темноте 30 мин при комнатной температуре. При этом антитела связывались с соответствующими цитокинами, снова отмывали трижды по 100 мкл Bio-Plex Wash Buffer. Добавляли по 50 мкл конъюгата стрептовидин-фикоэритрин, инкубировали в темноте на шейкере при комнатной температуре 10 мин и трижды отмывали по 100 мкл Bio-Plex Wash Buffer. Затем ресуспендировали бусины в 125 мкл Assay Buffer. Подсчет результатов осуществляли на LED-анализаторе MagPlex (Luminex, США). При этом в красном спектре флуоресценции определялся класс бусин и соответствующий ему цитокин, а по флуоресценции фикоэритрина – количество каждого цитокина. На рисунке 2.4 представлен результат построения калибровочных кривых.

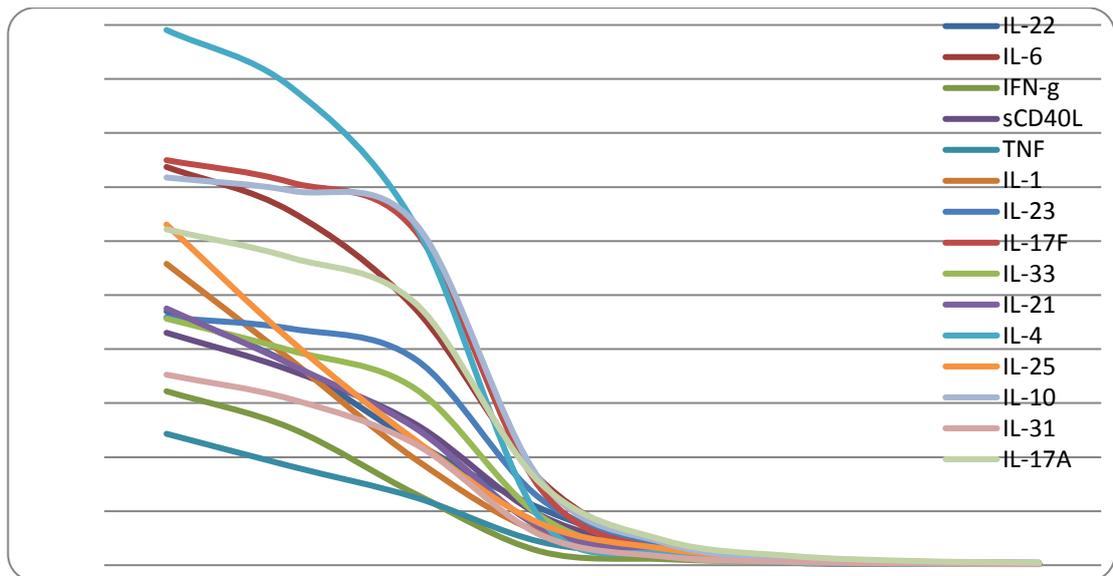


Рисунок 2.4 – Образец калибровочных кривых для расчета концентраций цитокинов

При условии прохождения контролей, на основании данных, полученных для калибраторов, прибор автоматически строил калибровочные кривые и рассчитывал концентрацию каждого цитокина с использованием программ “Exponent” и “Analyst” (США). Преимуществом метода является малый объем пробы, одновременное определение в ней сразу 15 цитокинов и использование всей S-образной кривой при расчетах, а не только ее линейной части, что

позволяет определять цитокины в широком диапазоне концентраций без дополнительного разведения.

2.10 – Методы статистической обработки полученных результатов

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке. Полученные результаты были исследованы на предмет нормальности распределение признака по методу Колмогорова-Смирнова. В случае подтверждения нормальности распределения использовали параметрическую статистику с вычислением средней и ее ошибки ($M \pm SE$). Различия между группами анализировали с помощью критерия t Стьюдента. Если нормальность распределения признака не была подтверждена, результаты представляли в виде медианы, первого и третьего квартиля (Me (LQ-HQ)). Использовали критерий Манна-Уитни для анализа различий. Для сравнения частот использовали метод χ^2 . Уровень $p < 0,05$ считали значимым. Расчеты проводились с использованием компьютерных программ «Microsoft Office Excel 12» и «Statistica 6.0». ROC-анализ проводили с помощью пакета программ «SPSS16».

ГЛАВА 3 – РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 – Обследованные лица

Все 40 обследованных пациентов удовлетворяли критериям включения в исследование и составили группу 1. На момент обследования среднее время от начала заболевания составило $18,68 \pm 2,25$ лет. Клиническое обследование и верификация диагноза проводились согласно клиническим рекомендациям РОДВК 2023 [19]. Согласно собранному анамнезу, наследственность по заболеванию псориазом отягощена у 12 человек (35,29 %), в том числе по первой и второй линиям родства. Клиническая картина соответствовала вульгарному псориазу. Обязательным критерием включения в группу исследования была локализация псориатических элементов на коже тыльной и ладонной поверхности пальцев рук. Кроме того, у части пациентов с вульгарной формой заболевания воспалительные псориатические элементы были локализованы симметрично на коже туловища, верхних и нижних конечностей преимущественно разгибательной поверхности, а также на волосистой части головы. Локальный статус на коже пациентов был представлен мономорфными папулезными элементами ярко-розового цвета, с тенденцией к объединению в псориатические бляшки, обильно покрытые чешуйками серебристо-белого цвета, по периферии ободок розового цвета. У пациентов при граттаже определялась псориатическая триада. Появление новых элементов отмечалось в участках травматизации кожи, феномен Кёбнера положительный. Субъективно пациенты с псориазом отмечали зуд в местах высыпаний, различной степени интенсивности. Измененные ногтевые пластины (признаки псориатической ониходистрофии) на руках выявлены у 13 (38,23 %) пациентов и проявлялись по типу «наперстка» или желтоватого «масляного пятна».

К моменту начала исследования пациенты не использовали топических лекарственных препаратов, фототерапии и системной терапии, направленной на

лечение псориаза более 1 месяца. На момент начала исследования, по оценке врача, индекс активности и степени тяжести заболевания PASI составлял $10,69 \pm 0,39$, что соответствовало легкой и средней степени тяжести заболевания. ДИШС (дерматологический индекс шкалы симптомов) составил $21,5 \pm 0,53$, интерпретируемый как выраженные клинические проявления, а индекс качества жизни DLQI, оцениваемый пациентами, составил $12,18 \pm 0,48$, что свидетельствовало об очень сильном влиянии заболевания на качество жизни.

Пациенты с приверженностью к терапии наружными топическими глюкокортикостероидами в количестве 20 человек с диагнозом псориаз с локализацией псориатических элементов только на коже кистей были выделены в группу 1а. Пациентов группы 1а лечили с помощью местной терапии: 0,1 % крема мометазона 14 дней, локально на очаги поражения 1 раз в сутки. За период применения препарата было выявлено 1 нежелательное явление в виде чувства жжения в месте нанесения в момент первого применения препарата, самопроизвольно исчезнувшее в течение 30 минут и более не возникавшее при повторном нанесении препарата. За время исследования из группы наблюдения за отдалёнными результатами (6 месяцев после лечения) выбыл 1 человек, что было связано со сменой места проживания.

Контрольную группу 2 составили 20 человек, сопоставимых по полу и возрасту. В анамнезе этих людей отсутствовали онкологические, лимфопролиферативные и аутоиммунные заболевания. Клинический осмотр не выявил кожной или другой патологии. Лабораторные анализы, такие как клинический анализ крови, иммунный статус и показатели цитокинового профиля соответствовали возрастной норме, на основании этого когорту обследованных оценили, как «практически здоровые».

Согласно протокола исследований, у обследованных людей проводили сопоставление различных параметров в капиллярной и венозной крови. На первом этапе проведена оценка влияния различий в процедуре взятия венозной и капиллярной крови на уровень изучаемых параметров. По результатам клинического анализа крови, не обнаружено различия между капиллярной и

венозной кровью как в группе больных псориазом, так и в группе здоровых. Сопоставление параметров для этих групп представлено в *таблице 3.1*.

Таблица 3.1 – Результаты сопоставления клинического анализа капиллярной и венозной крови в группах здоровых и больных псориазом

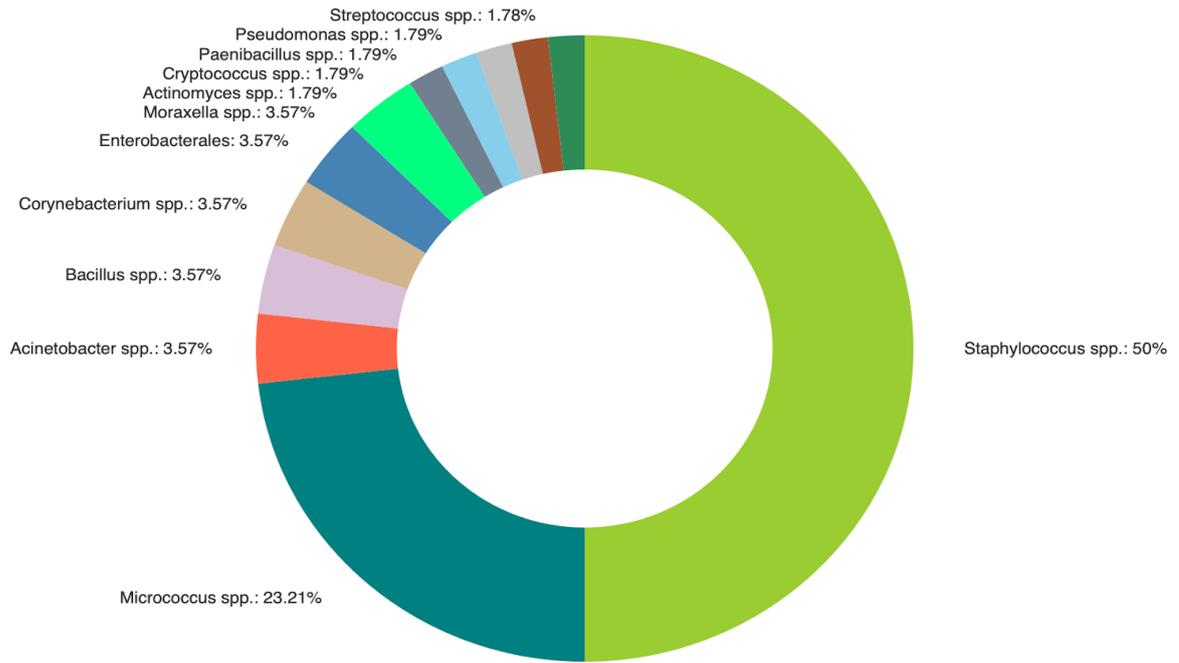
	Здоровые		Больные псориазом	
	Капиллярная кровь	Венозная кровь	Капиллярная кровь	Венозная кровь
Гемоглобин, г/л	139,0±5,4	139,0±5,1	150,0±4,4	149,0±2,8
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,60±0,22	4,78±0,23	4,99±0,15	4,97±0,11
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,01±0,45	7,04±0,42	7,67±0,48	7,67±0,47
Нейтрофилы, %	58,00±1,73	58,00±1,63	59,00±1,69	60,00±1,59
Эозинофилы, %	2,00±0,32	2,00±0,31	2,00±0,33	2,00±0,34
Базофилы, %	1,00±0,05	1,00±0,03	1,00±0,07	1,00±0,11
Лимфоциты, %	32,00±1,76	32,00±1,77	30,00±1,64	29,00±1,66
Моноциты, %	8,00±0,41	8,00±0,42	8,00±0,36	8,00±0,32
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,25±0,11	2,25±0,13	2,20±0,13	2,12±0,12
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,560±0,047	0,540±0,045	0,620±0,041	0,630±0,045

Отсутствие значимых различий между параметрами клинического анализа капиллярной и венозной крови свидетельствовало о том, что различия в процедуре взятия крови не влияют на результаты определения параметров. Полученные в дальнейшем различия в уровнях некоторых субпопуляций белой крови было связано с особенностями местных и системных проявлений заболевания, а не с техникой взятия крови.

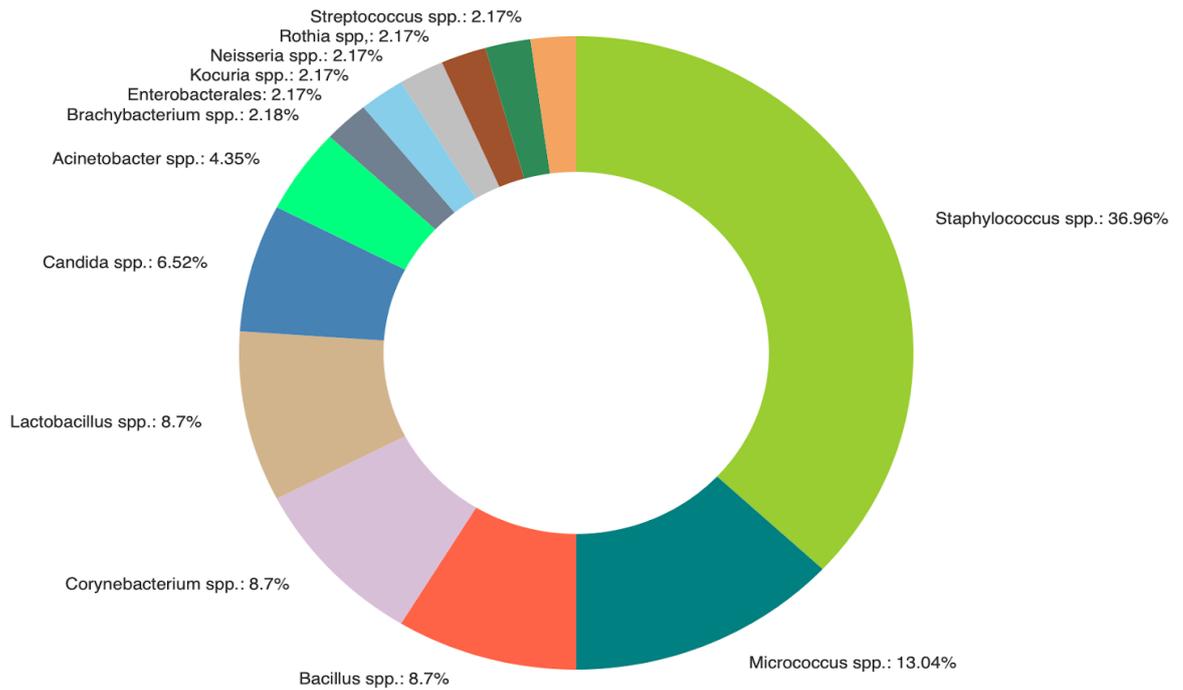
3.2 – Сопоставление спектра микробиоты кожи рук у больных псориазом и группы здоровых людей

Известно, что состав микробиоты кожи может быть триггером, запускающим псориазическое воспаление. В результате исследования спектра микробиоты кожи рук (*рисунок 3.1*) в группе здоровых было выделено 46 штаммов микроорганизмов, тогда как в группе больных псориазом было

идентифицировано 56 штаммов. Важно, что у здоровых род *Staphilococcus spp.* составил 36,96 %, а у больных псориазом 50 % микробиоты были отнесены к этому роду. В группе больных псориазом определен широкий спектр коагулазотрицательных стафилококков: *S. Hominis* - 12,35 %, *S. Epidermidis* - 12,37 %, *S. Haemolyticus* - 7,25 %, *S. Capitis* - 5,52 %, *S. aureus* - 3,17 %, тогда как на коже рук в группе здоровых преобладал *S. Epidermidis* - 15,4 % (рисунок 3.2). На коже рук больных псориазом в 2 раза реже высевались *Bacillus spp.* и *Corynebacterium spp.*, и, напротив, почти в 2 раза чаще обнаруживались *Micrococcus spp.*, чем в группе сопоставления. Спектр выявленных родов микроорганизмов существенно различался в этих двух группах обследованных. Так, например, в группе больных псориазом не высевались *Brachybacterium spp.*, *Kocuria spp.*, *Neisseria spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Candida spp.* и *Rothia spp.*, которые представляли 23,91 % от видового состава микробиоты кожи рук в группе 2. При этом в группе 1 были высеяны *Pseudomonas spp.*, *Moraxella spp.*, *Paenibacillus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Cryptococcus spp.*, составившие 10,73 % от всех выявленных штаммов, но не обнаруженные в группе сопоставления. Следовательно, микробиота кожи рук больных псориазом отличается большим разнообразием и своеобразным спектром высеваемых микроорганизмов, от микробиоты кожи рук здоровых людей.



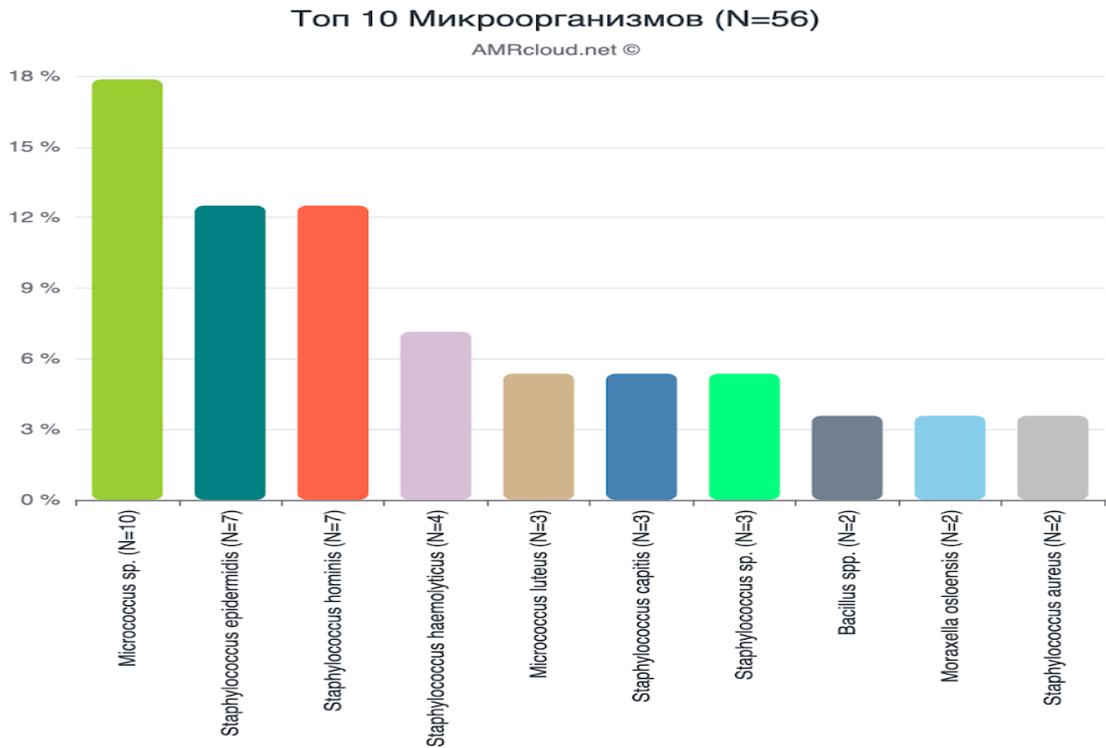
А



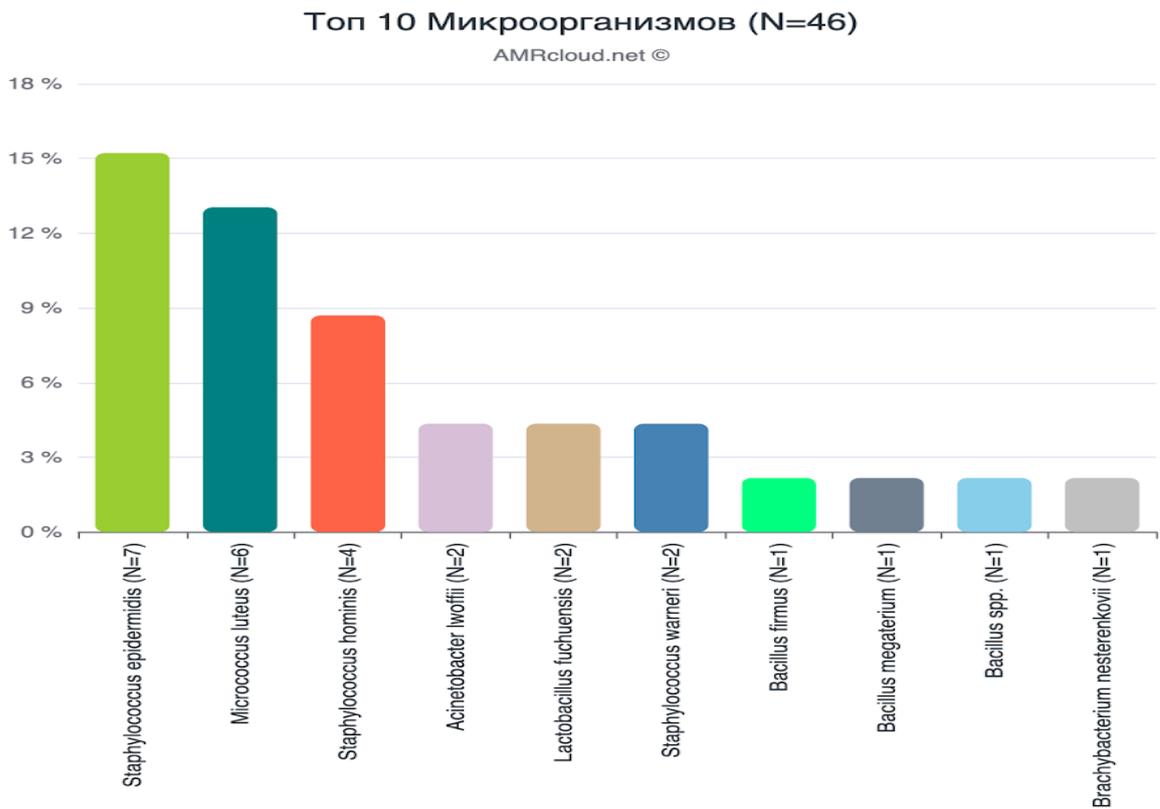
Б

Рисунок 3.1 – Спектр микробиоты кожи рук здоровых людей и из очага воспаления у больных псориазом

Примечание: А – группа 1; Б – группа 2.



А



Б

Рисунок 3.2 – 10 самых распространенных видов микроорганизмов на коже рук здоровых и из псориатического очага

Примечание: А – группа 1; Б – группа 2.

3.3 – Показатели иммунного статуса в венозной и капиллярной крови здоровых лиц

В таблице 3.2 представлены абсолютный и относительный уровень основных субпопуляций лимфоцитов, содержащихся в капиллярной и венозной крови здоровых людей (группа 2). Представленные параметры в капиллярной крови несколько выше, чем в венозной, но большинство основных субпопуляций лимфоцитов значимо не различались по уровню между капиллярной и венозной кровью, как в абсолютном, так и в относительном выражении.

Таблица 3.2 – Сопоставление основных субпопуляций лимфоцитов капиллярной и венозной крови в группе здоровых доноров

	Капиллярная кровь		Венозная кровь	
	%	кл/мм ³	%	кл/мм ³
CD45RA ⁺	49,36±3,79	1096±96	50,57±3,99	1032±98
CD45R0 ⁺	36,72±1,75	809±58	26,17±2,60*	535±48*
CD45RA ⁺ /CD45R0 ⁺	8,06±0,73	178±16	7,47±0,64	148±14*
CD4 ⁺ CD45RA ⁺	14,21±2,75	257±51	11,40±2,28	228±57
CD4 ⁺ CD45R0 ⁺	26,78±1,82	772±41	18,14±1,83*	353±33*
CD3 ⁺	69,12±3,76	1523±121	69,36±3,39	1404±107
CD3 ⁺ CD4 ⁺	43,30±2,53	962±77	38,61±2,41	826±63
CD3 ⁺ CD8 ⁺	19,61±1,83	435±37	19,01±1,68	392±39
CD19 ⁺	9,42±0,71	211±15	8,88±0,83	181±17
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	12,11±1,72	263±39	11,24±1,17	230±29
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	1,13±0,38	27±4	0,87±0,08	23±4

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с капиллярной кровью.

Из представленных результатов можно сделать вывод, что основной субпопуляционный состав лимфоцитов как в капиллярной, так и в венозной крови у здоровых людей сопоставим, и значимо не различается. Тем не менее, оказалось, что в капиллярной крови содержится значимо больше клеток памяти (CD45R0⁺) и, в частности, субпопуляции Т-хелперов памяти (CD4⁺CD45R0⁺), как в абсолютном, так и в процентном выражении. А в венозной крови выявлено значимо меньшее абсолютное количество дважды положительных (CD45RA⁺/CD45R0⁺) клеток, чем в капиллярной.

На рисунке 3.3 отражена субпопуляционная структура CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов в капиллярной и венозной крови группы 2.

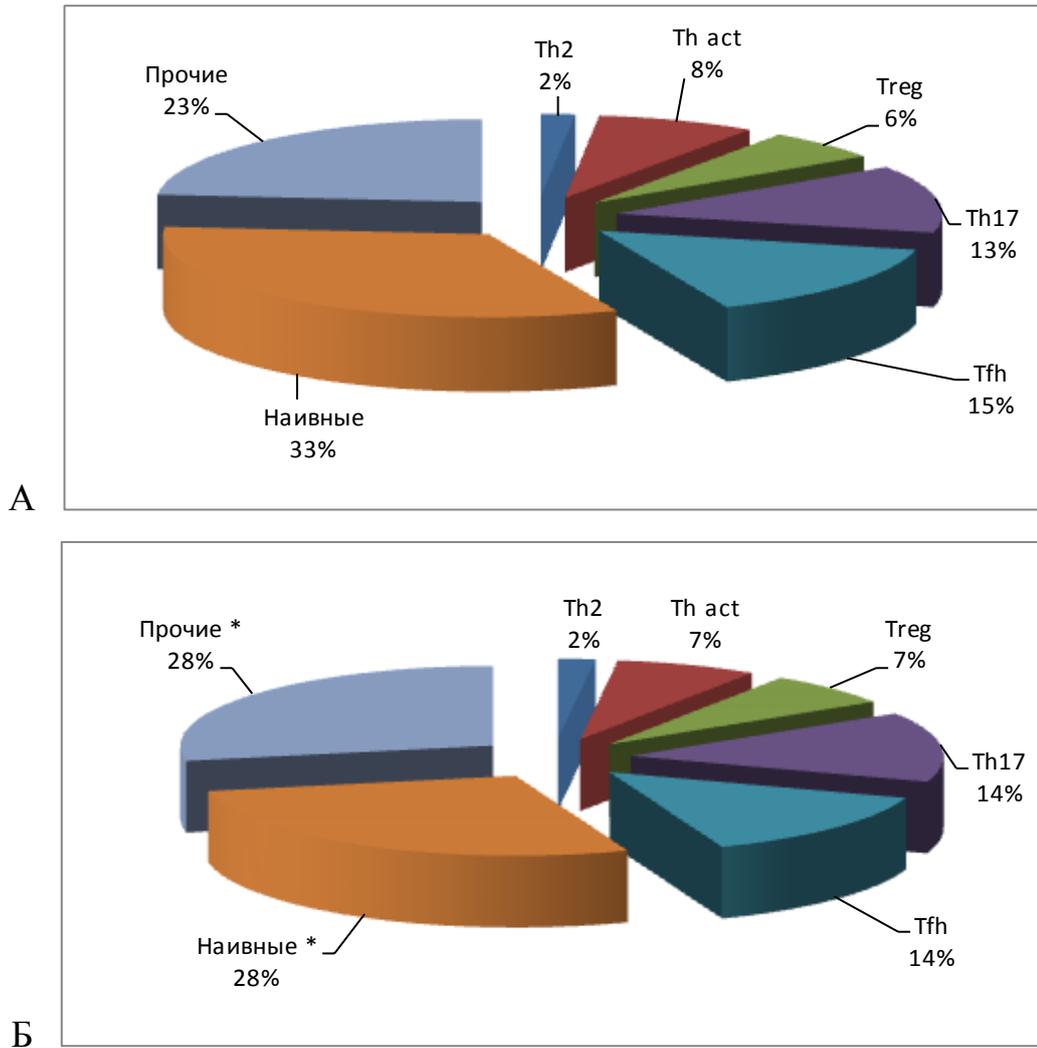


Рисунок 3.3 – Распределение субпопуляций CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов в периферической крови здоровых людей

Примечание: А – капиллярная кровь; Б – венозная кровь; * $p < 0,05$.

Поскольку не для всех субпопуляций Т-клеток, несущих маркеры CD3⁺CD4⁺, известны дополнительные поверхностные маркеры, позволяющие их различать, мы не имели возможности определять субпопуляции Th1, Th9 и Th22. Не исключено существование еще неизвестных субпопуляций хелперов. В связи с вышеизложенным, мы объединили в группу «Прочие» все не определявшиеся в нашем исследовании субпопуляции, вычисляя ее как разницу между количеством CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов и суммой количества лимфоцитов в определявшихся нами субпопуляциях. В результате проведенных расчетов показано, что в группе здоровых не выявлено значимых различий в уровнях большинства субпопуляций

CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов, как в капиллярной, так и венозной крови. Однако было обнаружено значимое снижение в 1,2 раза в венозной крови по сравнению с капиллярной кровью наивных CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов 27,76±1,13 % против 32,82±2,23 % и повышение в 1,2 раза содержания группы «Прочие» до 28,07±2,19 % против 23,58±2,07 % ($p < 0,05$).

Субпопуляционный состав В-лимфоцитов представлен на *рисунке 3.4*.

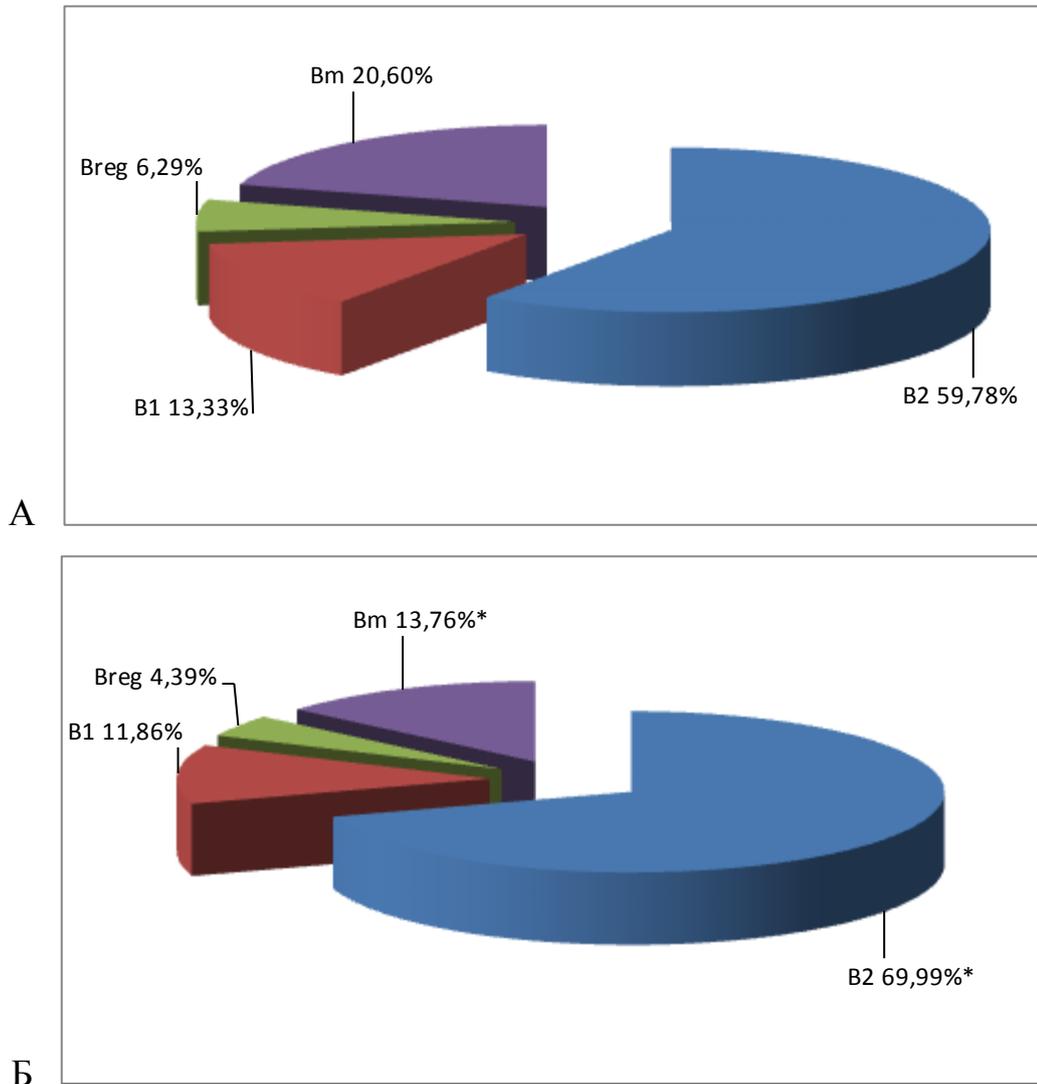


Рисунок 3.4 – Распределение субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови здоровых людей

Примечание: А – капиллярная кровь; Б – венозная кровь; * $p < 0,05$.

Доля В-клеток памяти (Bm) в капиллярной крови здоровых людей была значимо выше в 1,5 раза, чем в венозной крови: 20,60±1,85 % против

13,76±1,09 %, а уровень В2-клеток – значительно ниже в 1,2 раза: 59,78±2,53 % против 69,99± 3,87 % ($p < 0,05$).

Помимо субпопуляционного состава лимфоцитов, были исследованы субпопуляции моноцитов периферической крови. Были идентифицированы три субпопуляции в соответствии с принятой в мировой литературе классификации: CD14^{hi}CD16⁻ моноциты, классические (M1), несущие маркеры CD14^{lo}CD16^{hi}, неклассические (M2) моноциты и промежуточные моноциты (M_{int}), CD14⁺CD16^{int}. Результаты представлены на рисунке 3.5.

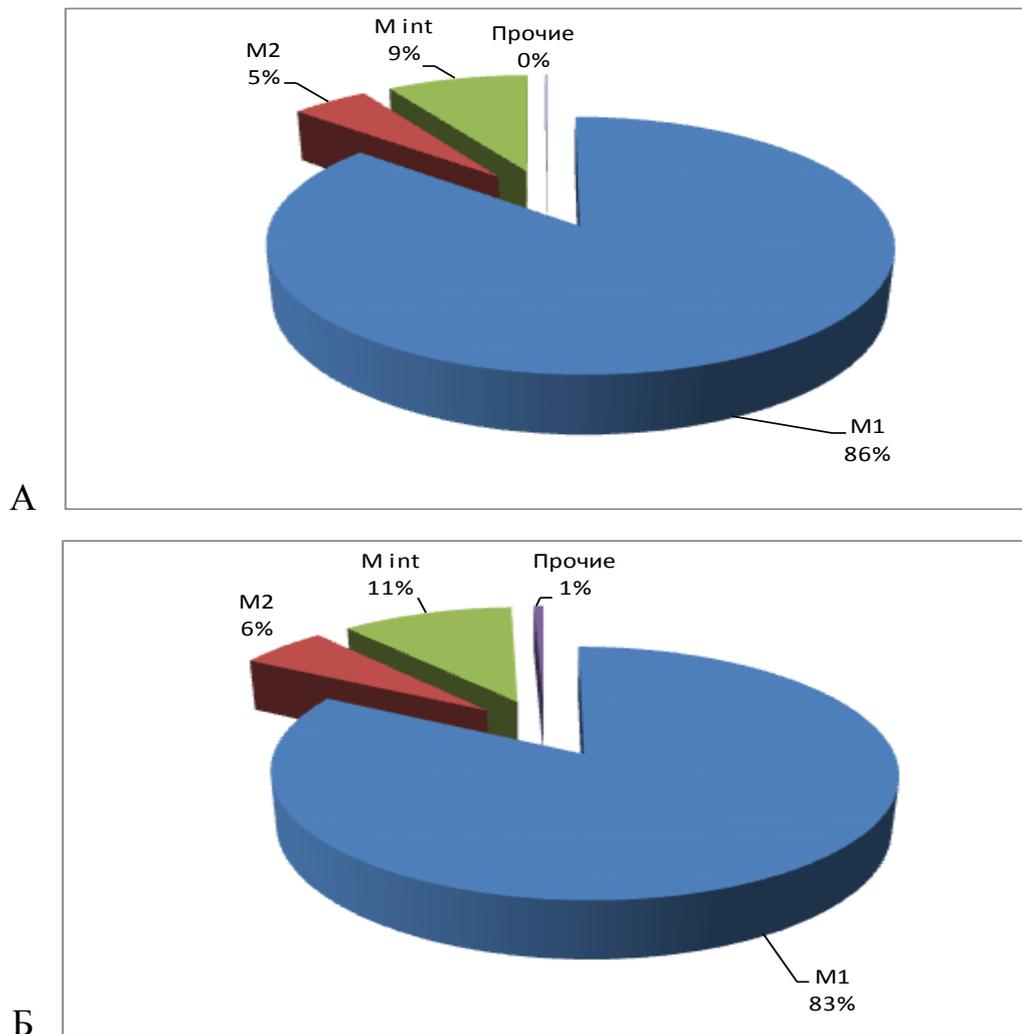


Рисунок 3.5 – Распределение субпопуляций моноцитов в периферической крови здоровых людей

Примечание: А – капиллярная кровь; Б – венозная кровь.

Помимо этих 3 групп были моноциты, не попавшие в эти группы. Их отнесли в группу «Прочие», однако в крови здоровых людей эта группа составила

менее 1 %. Не было выявлено значимых различий в соотношении субпопуляций моноцитов в венозной и капиллярной крови здоровых людей.

Абсолютные значения уровней описанных субпопуляций представлены в *таблице 3.3*. В венозной крови было обнаружено значимое увеличение субпопуляции Th17 и значимое снижение субпопуляций Bm, M1 и M_{int} ($p < 0,05$) по сравнению с капиллярной кровью. В то же время другие субпопуляции в абсолютном выражении не различались в капиллярной и венозной крови.

Таблица 3.3 – Уровень субпопуляций мононуклеаров в капиллярной и венозной крови здоровых людей (M±SE)

Субпопуляции	Капиллярная кровь (кл/мм ³)	Венозная кровь (кл/мм ³)
CD4 ⁺ CD294 ⁺ (Th2)	20±5	17±4
CD25 ⁺ CD127 ⁺ CD4 ⁺ (Th _{act})	81±11	77±10
CD25 ⁺ CD127 ⁻ CD4 ⁺ (Treg)	65±6	55±6
CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD161 ⁺ (Th17)	85±11	117±13*
CD4 ⁺ CXCR5 ⁺ (Tfh)	133±12	111±10
CD5 ⁺ CD19 ⁺ (B1)	37±8	24±7
CD1d ⁺ CD5 ⁺ CD19 ⁺ (Breg)	14±6	8±3
CD27 ⁺ CD19 ⁺ (Bm)	40±7	23±5*
CD14 ^{hi} CD16 ⁻ (M1- классические)	433±28	340±25*
CD14 ^{lo} CD16 ^{hi} (M2- неклассические)	26±7	29±6
CD14 ⁺ CD16 ^{int} (Mint- промежуточные)	53±7	37±6*

Примечание: * $p < 0,05$.

3.4 – Оценка параметров иммунного статуса в венозной крови и крови, взятой из пораженного пальца больных псориазом

Расчеты абсолютного и относительного уровня основных субпопуляций лимфоцитов, содержащихся в капиллярной и венозной крови больных псориазом (группа 1), представлены в *таблице 3.4*. Также как в группе здоровых лиц (*таблица 3.2*), можно утверждать, что у пациентов с псориазом в венозной крови абсолютный и относительный уровень большинства субпопуляций немного ниже, чем в капиллярной крови, но эти различия не значимы. Исключение составляют NKT-клетки (CD3⁺CD16/56⁺), для которых такие различия оказались значимыми ($p < 0,05$). При сопоставлении группы больных псориазом и группы здоровых (*таблицы 3.2 и 3.4*) было обнаружено значимое повышение в капиллярной крови

в 1,64 раза, и в венозной крови в 1,86 раз уровней субпопуляций дважды положительных клеток (CD45RA⁺/CD45RO⁺): 13,26±0,99 % и 13,76±0,93 % у больных против 8,06±0,73 % и 7,47±0,64 % у здоровых, соответственно. Выявлено значимое повышение уровней В-клеток: в капиллярной крови в 1,4 раза (13,63±1,53%) и в венозной крови в 1,5 раза (13,05±1,33%) в группе больных против 9,42±0,71 % и 8,88±0,83 % в группе здоровых, и НКТ-клеток: в 3,48 раз (3,93±0,53 %) в капиллярной крови и в 3 раза (2,61±0,44 %) у больных против 1,13±0,38 % и 0,87±0,08 % у здоровых, как в абсолютном, так и в процентном выражении.

Таблица 3.4 – Показатели основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови больных псориазом.

	Капиллярная кровь		Венозная кровь	
	%	кл/мм ³	%	кл/мм ³
CD45RA ⁺	48,31±3,73	1025±88	45,15±3,03	930±75
CD45RO ⁺	34,12±2,18	736±63	30,64±2,77	646±64
CD45RA ⁺ /CD45RO ⁺	13,26±0,99*	359±32*	13,76±0,93*	370±35*
CD4 ⁺ CD45RA ⁺	14,07±1,09	305±31	12,42±1,11	265±25
CD4 ⁺ CD45RO ⁺	22,88±1,70*	497±46*	19,70±1,87	416±39
CD3 ⁺	65,03±2,68	1408±99	63,88±2,64	1349±101
CD3 ⁺ CD4 ⁺	40,77±2,25	890±78	38,62±2,18	827±76
CD3 ⁺ CD8 ⁺	21,45±1,35	457±39	18,23±1,42	413±42
CD19 ⁺	13,63±1,53*	298±25*	13,05±1,33*	260±26*
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	11,16±1,17	236±38	10,16±1,13	218±38
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	3,93±0,53*	98±6*	2,61±0,44 ^{#*}	54±9 ^{#*}

Примечание: # p < 0,05 по сравнению с капиллярной кровью; * p < 0,05 по сравнению с соответствующим параметром группы здоровых людей.

В капиллярной крови выявлено значимое снижение в 1,2 раза в абсолютном и относительном уровне субпопуляции CD4⁺CD45RO⁺: 22,88±1,70 % в группе больных против 26,78±1,82 % у здоровых.

На рисунке 3.6 представлено соотношение субпопуляций CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов в капиллярной и венозной крови группы больных псориазом. Также,

как на рисунке 3.3, субпопуляции хелперов, для которых неизвестны типичные поверхностные маркеры, объединены в группу «Прочие».

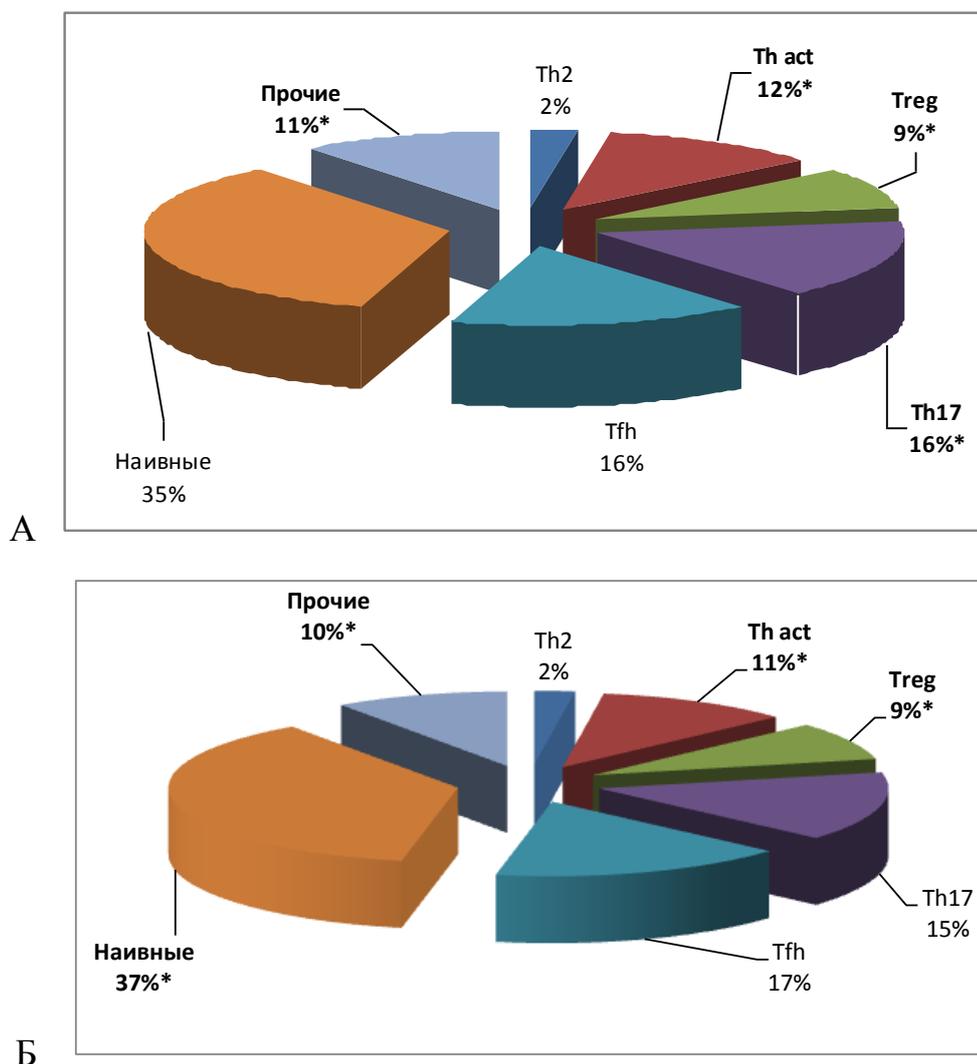


Рисунок 3.6 – Распределение субпопуляций CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов в периферической крови больных псориазом

Примечание: А – капиллярная кровь; Б – венозная кровь; * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим параметром группы здоровых людей.

Сопоставление процентного соотношения субпопуляций CD3⁺CD4⁺ Т-клеток в капиллярной и венозной крови больных псориазом не выявило значимых различий. При сопоставлении с соответствующими параметрами группы здоровых людей (рисунок 3.3) не было выявлено различий в уровнях субпопуляций Th2 и Tfh, как в капиллярной, так и венозной крови. В то же время в группе больных псориазом было обнаружено значимое повышение Th17 в капиллярной крови в 1,25 раз до 16,52±1,3 % против 13,17±1,1 % у здоровых, Th_{act}

в 1,48 раза в капиллярной крови до $11,72 \pm 1,04$ % против $7,93 \pm 0,64$ % у здоровых, а венозной крови до $10,93 \pm 1,05$ % против $7,34 \pm 0,72$ % у здоровых и Treg в капиллярной крови в 1,44 раза до $8,52 \pm 0,47$ % против $5,91 \pm 0,41$ % у здоровых и в венозной крови в 1,23 раза до $8,32 \pm 0,58$ против $6,78 \pm 0,59$ % у здоровых ($p < 0,05$). В венозной крови выявлено повышение уровня наивных Т-клеток в 1,32 раза до $37 \pm 2,15$ % против $28 \pm 1,38$ % у здоровых ($p < 0,05$). Уровень лимфоцитов, вошедших в группу «Прочие», напротив, значимо снизился в капиллярной крови в 2,2 раза до $10,67 \pm 0,98$ % против $23,58 \pm 1,17$ % у здоровых, а в венозной крови в 2,9 раз до $9,72 \pm 0,85$ % против $28,07 \pm 1,26$ %, ($p < 0,05$).

Уровни субпопуляций В-клеток представлены на рисунке 3.7. В венозной крови больных псориазом был значимо снижен уровень V_m в 1,2 раза до $13,82 \pm 1,11$ % по сравнению с $16,78 \pm 1,24$ % в капиллярной крови и значимо повышен в 1,2 раза уровень V_2 -клеток до $60,68 \pm 2,64$ % по сравнению с $52,96 \pm 2,48$ % в капилляре. При сопоставлении с группой здоровых людей (рисунк 3.4) было выявлено значимое снижение в 1,2 раза уровня субпопуляции V_2 клеток в капиллярной крови до $52,96 \pm 2,48$ % по сравнению с группой здоровых $59,78 \pm 2,53$ % и в венозной крови до $60,68 \pm 2,64$ % в сравнении с $69,99 \pm 3,87$ % группы здоровых ($p < 0,05$). Также в капиллярной крови оказался значимо снижен в 1,2 раза уровень V_m до $16,78 \pm 1,24$ % по сравнению с $20,60 \pm 1,85$ % у здоровых ($p < 0,05$). В то же время, у пациентов с псориазом было обнаружено значимое повышение уровня V_1 -клеток в капиллярной крови в 1,6 раза до $20,73 \pm 1,45$ % против $13,33 \pm 1,08$ % у здоровых, а в венозной крови – в 1,5 раза до $17,35 \pm 1,37$ % против $11,86 \pm 1,03$ % у здоровых, и значимое повышение уровня V_{reg} в 1,5 раза в капиллярной крови – до $9,54 \pm 0,64$ % против $6,29 \pm 0,41$ % у здоровых, а в венозной крови – в 1,8 раза до $8,14 \pm 0,61$ % против $4,39 \pm 0,33$ % у здоровых ($p < 0,05$).

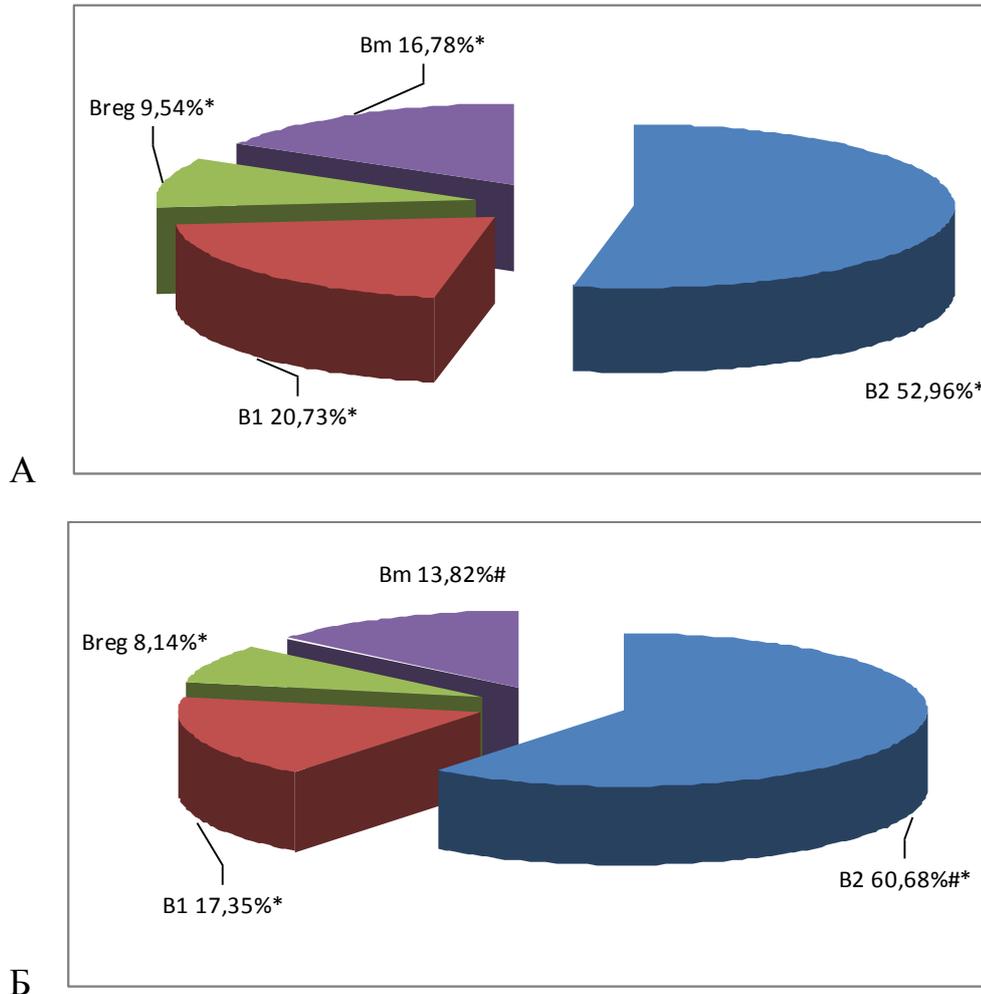


Рисунок 3.7 – Распределение субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови больных псориазом

Примечание: А – капиллярная кровь; Б – венозная кровь; # $p < 0,05$ по сравнению с капиллярной кровью * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим параметром группы здоровых людей.

На рисунке 3.8 представлены субпопуляции моноцитов. Также как в группе здоровых лиц, помимо субпопуляций M1, M2 и M_{int}, была выделена субпопуляция «Прочие», не попавших строго ни в одну из указанных субпопуляций. Различий в составе субпопуляций моноцитов в капиллярной и венозной крови больных псориазом обнаружено не было. Однако было выявлено значимое снижение в 1,1 раза уровня субпопуляции M1 в капиллярной крови больных до $79,33 \pm 1,91$ % против $86,09 \pm 2,43$ % у здоровых ($p < 0,05$). Также в капиллярной крови больных был значимо снижен в 1,3 раза уровень M_{int} до $6,65 \pm 0,53$ % против $8,95 \pm 0,78$ % у здоровых, а в венозной крови – в 1,5 раз до $7,22 \pm 0,62$ % против $10,84 \pm 0,83$ % у

здоровых ($p < 0,05$). Кроме того, было отмечено значимое повышение уровня M2-моноцитов в 1,5 раза до $7,40 \pm 0,63$ % против $4,88 \pm 0,37$ % у здоровых в капиллярной крови и в 1,4 раза до $7,71 \pm 0,67$ % против $5,58 \pm 0,44$ % у здоровых в венозной крови ($p < 0,05$). Субпопуляция «Прочие» составила в капиллярной крови больных $5,62 \pm 0,48$ %, а в венозной крови $5,59 \pm 0,45$ %, что значимо отличалось от группы здоровых, где эта субпопуляция не превышала 1 %.

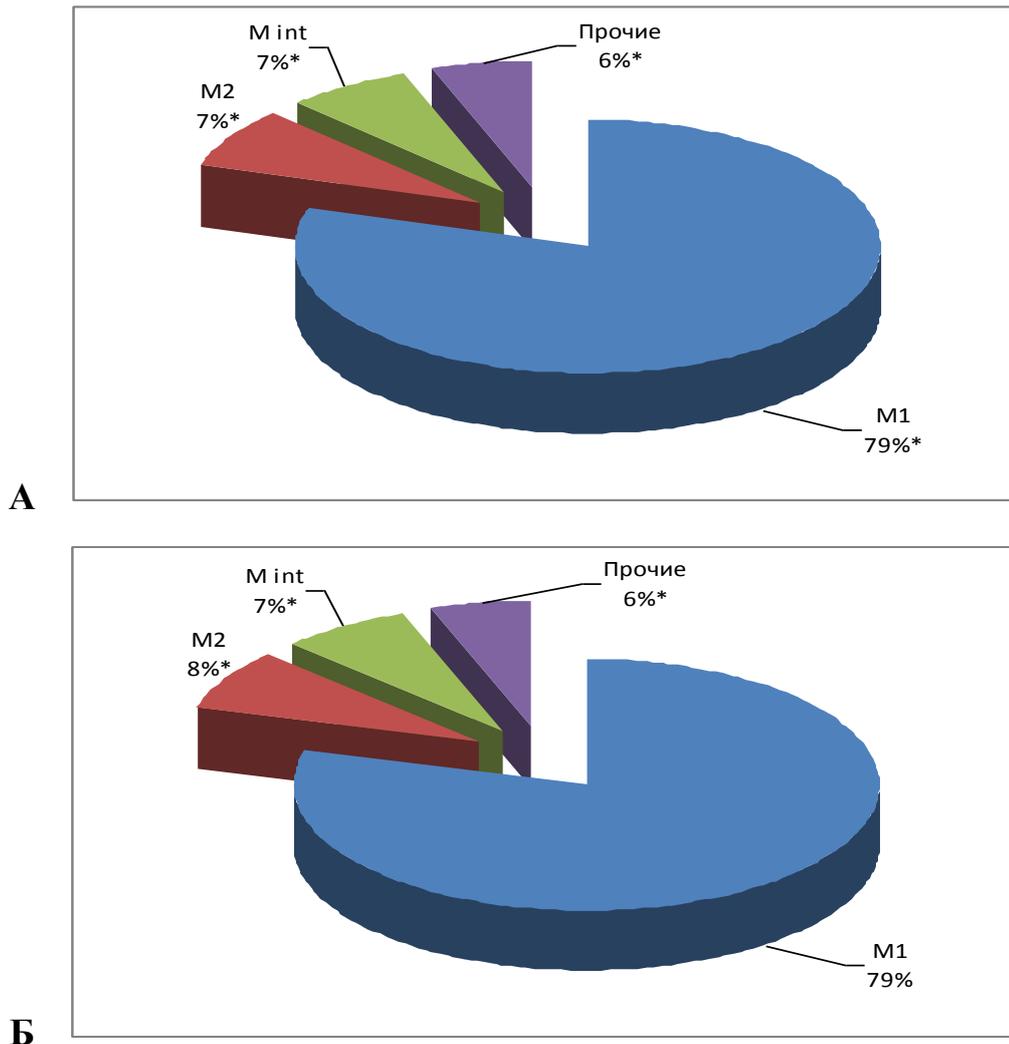


Рисунок 3.8 – Распределение субпопуляций моноцитов в периферической крови больных псориазом

Примечание: А – капиллярная кровь; Б – венозная кровь; * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим параметром группы здоровых людей.

Для проверки информативности полученных различий в субпопуляционном составе капиллярной и венозной крови был проведен ROC-анализ данных, результаты которого представлены в таблице 3.5. В таблице отражены только те

субпопуляции, для которых были получены значимые различия. Как видно из таблицы, для капиллярной крови удалось рассчитать пороговые разделяющие значения (cut off) для 10-и субпопуляций лимфоцитов и 3-х субпопуляций моноцитов, значения которых с высокой чувствительностью и специфичностью (точные значения для каждого параметра указаны в таблице 3.5) позволяют разделить здоровых и больных псориазом.

Таблица 3.5 – Результаты ROC-анализа и расчета cut off для субпопуляций мононуклеаров

	Площадь под кривой (AUC) и доверительные интервалы		Cut off		Чувствительность (%); специфичность (%)	
	Капиллярная кровь	Венозная кровь	Капиллярная кровь	Венозная кровь	Капиллярная кровь	Венозная кровь
Лимфоциты:						
CD45RA/CD45RO	1,00 (1,00-1,00)*	0,937 (0,865-1,009)*	1,09	0,95	100; 100	100; 80
CD25 ⁺ CD127 ⁺ CD4 ⁺	0,921 (0,812-1,03)*	0,737 (0,569-0,906)*	10,95	10,35	84,21; 100	57,89; 95
CD25 ⁺ CD127 ⁻ CD4 ⁺	0,912 (0,80-1,024)*	0,687 (0,503-0,871)*	7,1	7,23	78,9; 100	68,42; 75
CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD161 ⁺	0,751 (0,537-0,972)*	<0,5	14,39	NS	73,68; 66,67	NS
CD4 ⁺ CXCR5 ⁺	0,645 (0,418-0,872)*	<0,5	14,49	NS	78,94; 50	NS
CD19 ⁺	0,912 (0,799-1,025)*	0,659 (0,516-0,874)*	12,71	12,71	84,21; 100	52,63; 100
CD5 ⁺ CD19 ⁺	0,781 (0,560-1,001)*	0,771 (0,618-0,924)*	14,32	13,65	89,47; 66,67	73,68; 75
CD1d ⁺ CD5 ⁺ CD19 ⁺	0,886 (0,746-1,026)*	0,776 (0,618-0,935)*	8,61	7,27	84,21; 88,33	63,16; 95
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	0,561 (0,202-0,921)*	0,547 (0,352-0,743)*	8,04	12,72	100; 50	47,37; 80
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	1,00 (1,00-1,00)*	0,792 (0,636-0,949)*	2,01	1,76	100; 100	63,16; 100
Моноциты:						
CD14 ^{hi} CD16 ⁻	0,969 (0,902-1,037)*	<0,5	84,85	NS	66,67; 100	NS
CD14 ^{lo} CD16 ^{hi}	0,956 (0,88-1,032)*	0,886 (0,768-1,003)*	5,35	7,7	84,21; 100	78,95; 95
CD14 ⁺ CD16 ^{int}	0,684 (0,471-0,898)*	<0,5	7,55	NS	83,33; 68,42	NS

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим параметром группы здорового контроля. NS- не значимые различия.

Для венозной крови удалось рассчитать cut off только для 8-и субпопуляций лимфоцитов и 1-й субпопуляции моноцитов. При этом чувствительность и специфичность для этих параметров в венозной крови оказалась ниже, чем в капиллярной.

Абсолютные значения уровней описанных субпопуляций в крови больных псориазом представлены в *таблице 3.6*. Значимых различий между количеством клеток в изученных субпопуляциях лимфоцитов в капиллярной и венозной крови в группе больных псориазом выявлено не было. Вместе с тем, было обнаружено значимое увеличение в капиллярной крови больных по сравнению со здоровыми (*таблица 3.3*) субпопуляции Th17, а B1 и M2 были значимо повышены и в капиллярной и в венозной крови, тогда как M1 были значимо повышены только в венозной крови ($p < 0,05$).

Таблица 3.6 – Уровень субпопуляций мононуклеаров в капиллярной и венозной крови больных псориазом (M±SE)

Субпопуляции	Капиллярная кровь (кл/мм ³)	Венозная кровь (кл/мм ³)
CD4 ⁺ CD294 ⁺ (Th2)	23±6	19±5
CD25 ⁺ CD127 ⁺ CD4 ⁺ (Th _{act})	100±12	90±11
CD25 ⁺ CD127 ⁻ CD4 ⁺ (Treg)	73±7	67±6
CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD161 ⁺ (Th17)	137±13*	120±12
CD4 ⁺ CXCR5 ⁺ (Tfh)	138±12	133±13
CD5 ⁺ CD19 ⁺ (B1)	76±9*	50±8*
CD1d ⁺ CD5 ⁺ CD19 ⁺ (Breg)	28±6	22±3
CD27 ⁺ CD19 ⁺ (Bm)	53±8	33±6
CD14 ^{hi} CD16 ⁻ (M1- классические)	495±31	470±27*
CD14 ^{lo} CD16 ^{hi} (M2- неклассические)	47±7*	46±7*
CD14 ⁺ CD16 ^{int} (Mint- промежуточные)	43±7	44±6

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим параметром группы здоровых людей.

Полученные данные свидетельствуют о большей информативности определения субпопуляционного состава капиллярной крови, взятой вблизи псориатической бляшки, по сравнению с аналогичными параметрами в венозной крови.

3.5 – Цитокиновый профиль в плазме венозной и капиллярной крови здоровых и больных псориазом

Результаты определения уровней цитокинов в плазме крови здоровых и больных псориазом до лечения представлены в таблице 3.7. Для большинства исследованных цитокинов уровни в плазме капиллярной и венозной крови в группе здоровых доноров не различались. Однако для IL-10, IL-25 и TNF обнаружены значимые превышения их концентраций в капиллярной крови по сравнению с венозной кровью ($p < 0,05$).

Таблица 3.7 – Концентрация цитокинов (пг/мл) в плазме капиллярной и венозной крови больных псориазом и здоровых людей (M±SE)

	Пациенты с псориазом		Здоровые	
	Капиллярная кровь	Венозная кровь	Капиллярная кровь	Венозная кровь
IL-1	39,26±3,12*	1,38±0,16 [#]	1,88±0,27	1,37±0,16
IL-4	13,99±1,21*	5,64±0,59 ^{#*}	2,54±0,32	2,76±0,34
IL-6	6,57±0,53*	3,27±0,31 [#]	4,12±0,47	3,23±0,33
IL-10	3,52±0,37	1,82±0,21 [#]	4,14±0,52	2,11±0,28 [#]
IL-17A	4,08±0,41*	1,46±0,14 ^{#*}	1,35±0,16	1,05±0,15
IL-17F	24,36±2,14*	10,20±1,03 [#]	12,57±1,51	11,95±1,66
IL-21	47,86±4,18*	13,92±1,21 ^{#*}	7,89±1,01	7,97±0,98
IL-22	12,27±1,11*	2,67±0,32 ^{#*}	4,51±0,45	3,75±0,38
IL-23	24,70±2,09*	10,12±1,10 ^{#*}	6,87±0,88	7,33±0,93
IL-25	4,09±0,38*	1,42±0,13 [#]	1,72±0,21	1,13±0,17 [#]
IL-31	511,84±48,23	304,97±28,50 ^{#*}	571,28±41,78	517,33±40,76
IL-33	47,38±4,22*	21,10±2,15 [#]	19,21±2,08	18,54±2,16
IFN-γ	15,89±1,39*	9,03±1,01 [#]	11,56±1,25	10,01±1,15
TNF	10,32±0,98*	6,27±0,57 ^{#*}	2,14±0,28	1,17±0,18 [#]
sCD40L	759,20±67,78*	979,75±89,76 ^{#*}	340,34±32,13	334,5±31,11

Примечание: # $p < 0,05$ по сравнению с капиллярной кровью * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим параметром группы здоровых людей.

У пациентов с псориазом выявлено значимое снижение концентрации цитокинов в венозной по сравнению с капиллярной кровью для 14 цитокинов. Повышение отмечено только для sCD40L, уровень которого в венозной крови в 1,3 раза превышал уровень капиллярной крови. Степень повышения концентрации в капиллярной крови была различной для разных цитокинов. Так, IL-10, IL-31, IFN-γ и TNF были повышены в капиллярной крови примерно в 1,5

раза, IL-4, IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-23, IL-25 и IL-33 – в 2-2,5 раза, IL-21 и IL-22 – в 3-4 раза, а IL-1 β – в 28,6 раза.

При сопоставлении концентраций цитокинов группы больных псориазом и здоровых в венозной крови были значимо повышены в группе больных IL-4, IL-17A, IL-21 и IL-23 – в 1,5-2 раза, sCD40L – почти в 3 раза, TNF – в 5,4 раза, а IL-22 и IL-31 оказались значимо снижены в 1,5 и 1,7 раза, соответственно. Интересно, что как в венозной, так и в капиллярной крови уровни IL-10 не различались между группами здоровых и больных псориазом, а IL-31 не различался только в капиллярной крови. В то же время, концентрация всех других исследованных цитокинов в капиллярной крови значимо превышали соответствующие параметры группы здоровых. Так IL-6, IL-17F и IFN- γ были повышены в 1,4-1,9 раз, IL-17A, IL-22, IL-25, IL-33 и sCD40L – в 2-3 раза, IL-4, IL-21, IL-23 и TNF – в 3-6 раз, а IL-1 β – более чем в 20 раз. Таким образом, выявлены различия цитокинового профиля у больных псориазом по сравнению со здоровыми. Эти различия более выражены в капиллярной крови: значимые изменения концентрации отмечены у 13 из 15 исследованных цитокинов, против 8 из 15 в венозной крови. По-видимому, это связано с тем, что взятие капиллярной крови производили рядом с очагом псориазического воспаления, и содержание цитокинов в ней соответствовало состоянию воспаления в конкретном очаге, тогда как показатели венозной крови отражают средний уровень цитокинов во всем организме и менее информативны.

Для концентрации цитокинов в капиллярной и венозной крови также был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены в *таблице 3.8*. Для венозной крови удалось рассчитать пороговые разделяющие значения (cut off) только для 4-х из 15-и изученных цитокинов, тогда как в капиллярной крови – для 13-и из 15-и. При этом чувствительность и специфичность для цитокинов венозной крови были ниже, чем для соответствующих цитокинов в капиллярной крови.

Таблица 3.8 – Результаты ROC-анализа и расчета cut off для цитокинов

	Площадь под кривой (AUC)		Cut off		Чувствительность (%); специфичность (%)	
	Капиллярная кровь	Венозная кровь	Капиллярная кровь	Венозная кровь	Капиллярная кровь	Венозная кровь
IL-1	0,972 (0,917-1,028)*	<0,5	4,94	NS	94,44; 100	NS
IL-4	1,00 (1,00-1,00)*	0,944 (0,839-1,05)*	5,29	3,41	100; 100	94,44; 100
IL-6	0,9 (0,795-1,005)*	<0,5	5,32	NS	83,33; 90	NS
IL-17A	0,883 (0,759-1,007)*	<0,5	1,98	NS	77,78; 100	NS
IL-17F	0,944 (0,839-1,05)*	<0,5	15,88	NS	94,44; 100	NS
IL-21	0,944 (0,839-1,05)*	0,614 (0,413-0,815)*	12,47	10,52	94,44; 100	44,44; 100
IL-22	0,90 (0,78-1,02)*	<0,5	5,88	NS	83,33; 100	NS
IL-23	1,00 (1,00-1,00)*	<0,5	8,69	NS	100; 100	NS
IL-25	0,869 (0,722-1,017)*	<0,5	2,21	NS	83,33; 100	NS
IL-33	0,767 (0,596-0,938)*	<0,5	28,37	NS	66,67; 100	NS
IFN- γ	0,603 (0,392-0,813)*	<0,5	14,77	NS	50; 100	NS
TNF	1,00 (1,00-1,00)*	1,00 (1,00-1,00)*	4,13	2,7	100; 100	94,44; 100
sCD40L	0,947 (0,856-1,039)*	0,664 (0,449-0,879)*	430,92	494,25	88,89; 100	61,11; 100

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой здорового контроля. NS- не значимые различия.

3.6 – Оценка эффективности терапии пациентов с псориазом

Оценку эффективности терапии у пациентов с псориазом проводили по изменению индексов PASI, ДИШС и DLQI. Изменения индексов PASI и ДИШС в процессе наблюдения за пациентами в течение 6 мес. представлены в *таблице 3.9*. Через 14 дней, то есть на момент окончания терапии, отмечено значимое снижение индекса PASI ($p < 0,05$), при этом в снижение составило 38,05 %. Следовательно, была выявлена позитивная ответная реакция на наружную терапию. К 28 дню наблюдений (14 день от завершения терапии) средний индекс PASI не отличался от исходного уровня. При использовании топических глюкокортикостероидов клинический эффект наблюдался только в процессе лечения, а при завершении терапии, достигнутый результат нивелировался. При оценке отдаленных результатов через 6 мес. после лечения (день 180) индекс PASI значимо не отличался от исходного уровня.

Таблица 3.9 – Изменение индекса PASI и ДИШС в процессе лечения (M±SE)

	День 0	День 14	День 28	День 180 (6 мес.)
PASI	10,38±0,64	6,43±0,34	9,92±0,71	9,65±0,72
ДИШС	22,11±0,93	16,11±0,70	19,61±0,97	18,71±0,77

Примечание: PASI – индекс активности и степени тяжести заболевания; ДИШС – дерматологический индекс шкалы симптомов.

Основываясь на результатах изменения дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), следует отметить, что на момент завершения лечения снижение индекса в среднем по группе составило 27,13 % и вернулось к исходному уровню через 2 недели (*таблица 3.9*). Эти результаты также свидетельствуют о том, что топические стероиды дают временный эффект в процессе лечения. Судя по отдалённым результатам, на 180 день обследования (6 месяцев) при отсутствии адекватной наружной терапии наблюдался возврат к исходному состоянию.

Индекс качества жизни дерматологических пациентов (DLQI) довольно чувствителен к стадии обострения и ремиссии псориаза. На момент вхождения в исследование индекс DLQI составил в среднем 12,50±0,85. На момент окончания терапии (14 день) отмечено снижение индекса всего на 18,13 % до 10,11±0,96, хотя различия оказались значимыми ($p < 0,05$). Таким образом, при использовании топических глюкокортикостероидов клинический эффект наблюдался только в период использования препаратов и был нестойким.

В качестве клинического примера *на рисунке 3.9* представлены фотографии рук пациентов группы 1a до лечения, на момент окончания лечения и спустя 2 недели. На тыльной поверхности кистей и пальцах рук при первичной явке пациента (*рисунок 3.9А*) псориазные элементы симметричны по типу папул, склонные образовывать бляшки с ограниченной местной инфильтрацией, ярко-розового цвета, локализованным обильным серебристым мелкопластинчатым шелушением. Выражена псориазная триада: симптом стеаринового пятна, терминальной плёнки, точечные кровотечения.

А



Б



В



Рисунок 3.9 – Внешний вид кистей пациента в процессе терапии мометазоном 0,1% группы 1a на 0, 14 и 28 день

Ногтевые пластины не изменены. При контрольном осмотре на 14 день (рисунок 3.9Б) при окончании наружной терапии 0,1 % крем мометазона 1 раз в сутки наблюдалось улучшение, элементы осели и частично разрешились, новые папулы не формировались (пациент бреет волосы тыльной поверхности кистей), шелушение маловыраженное. При отмене наружного лечения через 14 дней (рисунок 3.9В) от последней явки (28 день наблюдения) – повторное обострение: нарастал зуд, появились папулы розового цвета, с выраженным шелушением, прогрессировала инфильтрация. Таким образом, клиническая картина локального

статуса подтверждает отсутствие удержания терапевтического эффекта после отмены использования топического глюкокортикостероида.

Регистрация и оценка нежелательных явлений (НЯ) проводилась с помощью «Карты регистрации нежелательных явлений» (см. Приложение 2) согласно 2-м шкалам, которые включали в себя наличие, выраженность НЯ и связи НЯ с приёмом препаратов по 5-и бальной шкале. В группе 1а было диагностировано одно НЯ. Согласно рекомендациям, пациентка наносила крем 0,1 % мометазон локально один раз в сутки на псориазные очаги в области верхних конечностей, представленные псориазными папулами склонными сливаться в бляшки до 3 см в диаметре, розового цвета с умеренным поверхностным шелушением. В индивидуальной карте пациента зарегистрировано следующие клинические проявления НЯ: выраженное жжение в местах аппликации крема. Клинические проявления разрешились самостоятельно в течение 15 минут. Дополнительная терапия не применялась. Последующее использование наружных аппликаций 0.1 % крема мометазон не сопровождалось НЯ. Прочих НЯ за весь период исследования не было зафиксировано. В связи с наличием НЯ в группе 1а балльная оценка оказалась сниженной: $4,78 \pm 1,13 / 4,94 \pm 1,17$.

3.7 – Динамика изменений параметров клеточного иммунитета в результате лечения

Изменение процентного состава субпопуляций мононуклеаров капиллярной и венозной крови у больных псориазом в зависимости от лечения по сравнению со здоровыми представлено в таблице 3.10. В группе 1а, леченых топическим глюкокортикоидом, были отмечены значимые изменения в уровнях отдельных субпопуляций.

Так, на момент окончания использования препарата (14 день исследования) в капиллярной крови обнаружено снижение M1 с $79,89 \pm 1,75$ % до $71,96 \pm 2,81$ % и подъем уровня M2 с $7,11 \pm 0,56$ % до $10,73 \pm 1,07$ %. В том же сроке в венозной крови выявлен подъем уровня M2 с $8,06 \pm 0,78$ % до $11,62 \pm 1,14$ %. Однако уровни этих параметров все еще значимо отличались от соответствующих уровней здоровых ($p < 0,05$).

Таблица 3.10 – Динамика показателей субпопуляционного состава мононуклеарных клеток капиллярной и венозной крови больных псориазом в результате лечения в сравнении со здоровыми (M±SE, %)

	Группа 1а						Здоровые (Группа 2)	
	День 0		День 14		День 28		Капилляр	Вена
	Капилляр	Вена	Капилляр	Вена	Капилляр	Вена		
Лимфоциты CD45RA ⁺	49,96± 1,35	49,58± 2,16	48,66± 1,52	47,40± 2,20	45,50± 2,53	49,30± 1,66	49,37± 2,73	50,57± 2,78
CD45R0 ⁺	31,47± 2,62	30,40± 2,23	33,54± 1,72	33,14± 2,28	33,40± 2,17	32,83± 2,08	36,72± 2,12	26,17± 1,65
CD45RA ⁺ /CD45R0 ⁺	13,63± 0,94*	13,42± 1,01*	12,46± 0,97*	13,34± 0,98*	10,67± 0,98*#	12,76± 1,05*	8,06± 0,73	7,47± 0,64
CD4 ⁺ CD45RA ⁺	15,85± 1,35	14,41± 1,45	13,33± 1,24	11,59± 1,06	14,53± 1,18	13,98± 1,02	14,21± 1,27	11,40± 1,02
CD4 ⁺ CD45R0 ⁺	24,33± 1,81	21,70± 1,85	23,15± 2,13	20,70± 1,46	24,25± 2,06	24,79± 2,18*#	26,78± 1,83	18,14± 1,48
CD3 ⁺	66,97± 1,86	65,56± 1,98	65,26± 2,98	66,46± 2,20	68,23± 2,16	67,12± 1,52	68,84± 2,26	69,36± 2,35
CD3 ⁺ CD4 ⁺	42,88± 2,15	40,48± 2,01	42,67± 3,17	37,97± 2,71	41,84± 2,44	42,71± 1,66	43,30± 2,18	41,07± 2,20
CD4 ⁺ CD294 ⁺	1,78± 0,11	1,49± 0,14	2,03± 0,13	1,72± 0,12	1,83± 0,11	1,72± 0,15	1,68± 0,19	1,92± 0,12
CD25 ⁺ CD127 ⁺ CD4 ⁺	12,63± 1,03*	12,19± 0,84*	13,30± 0,81*	11,74± 0,91*	13,63± 1,14*	12,86± 1,07*	7,93± 0,64	7,34± 0,58
CD25 ⁺ CD127 ⁻ CD4 ⁺	9,04± 0,57*	8,77± 0,58*	9,91± 0,63*	9,88± 0,66*	8,91± 0,34*	8,39± 0,44*	5,91± 0,36	6,78± 0,49
CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD161 ⁺	16,68± 1,52*	16,82± 1,18*	16,19± 1,34*	14,82± 1,16	14,79± 0,69	15,13± 1,56	13,17± 1,10	14,19± 0,88
CD4 ⁺ CXCR5 ⁺	15,42± 1,01	15,69± 1,14	15,72± 0,93	14,90± 0,81	13,27± 0,64#	13,71± 0,68	14,91± 0,73	13,94± 0,76
CD3 ⁺ CD8 ⁺	22,03± 1,55	21,29± 1,55	20,98± 1,67	20,20± 1,59	22,46± 1,92	20,13± 1,53	19,46± 1,42	19,01± 1,43
CD19 ⁺	13,77± 1,17*	12,35± 1,28*	12,66± 1,19*	12,12± 1,18*	12,62± 1,12*	12,91± 1,27*	9,73± 0,76	8,88± 0,79
CD5 ⁺ CD19 ⁺	21,23± 2,14*	17,63± 1,72*	18,43± 1,24*	16,49± 1,61*	16,45± 1,26*#	16,79± 1,36*	13,33± 1,07	11,86± 0,94
CD1d ⁺ CD5 ⁺ CD19 ⁺	10,38± 0,81*	8,75± 0,83*	9,80± 0,97*	8,58± 0,74*	8,39± 0,74*	8,62± 0,67*	6,29± 0,53	4,39± 0,40
CD27 ⁺ CD19 ⁺	17,29± 1,28*	15,18± 1,17	15,05± 1,14*	12,97± 1,05	15,31± 1,28*	12,79± 1,12	20,60± 1,48	13,76± 0,85
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	10,26± 1,05	9,47± 0,72	9,78± 0,86*	9,30± 0,87*	7,72± 0,71*#	8,15± 0,71*	12,15± 1,03	11,24± 0,77
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	2,96± 0,28*	2,33± 0,21*	2,62± 0,16*	2,45± 0,21*	2,18± 0,13*	1,87± 0,12*	1,13± 0,08	0,87± 0,07
Моноциты CD14 ^{hi} CD16 ⁻	79,89± 1,75*	79,41± 2,27	71,96± 2,82*#	74,71± 3,88*	80,74± 3,17*	80,20± 3,17*	86,09± 2,56	82,99± 2,91
CD14 ^{lo} CD16 ^{hi}	7,11± 0,56*	8,06± 0,78*	10,73± 1,07*#	11,62± 1,14*#	7,16± 0,71*	7,82± 0,86*	4,88± 0,30	5,58± 0,41
CD14 ⁺ CD16 ^{int}	9,49± 0,71	8,29± 0,75*	9,24± 0,71	8,99± 0,57*	8,01± 0,68#	6,07± 0,58*#	8,95± 0,55	10,84± 0,87

Примечание: *p < 0,05 по сравнению с соответствующим здоровым контролем. #p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем

На 28 день наблюдения (через 2 недели после окончания лечения) в капиллярной крови больных группы 1а выявлено значимое снижение, по сравнению с исходным уровнем, процента субпопуляции $CD45RA^+/CD45RO^+$ с $13,63 \pm 0,94$ % до $10,67 \pm 0,98$ %, Tfh – с $15,42 \pm 1,01$ % до $13,27 \pm 0,64$ %, В1-клеток с $21,23 \pm 2,14$ % до $16,45 \pm 1,28$ %, НК-клеток с $10,26 \pm 1,05$ % до $7,72 \pm 0,71$ %, а моноцитов M_{int} с $9,49 \pm 0,71$ % до $8,01 \pm 0,68$ %. Субпопуляция НК-клеток была значимо снижена и по отношению к исходному уровню, и к здоровому контролю ($p < 0,05$). В венозной крови уровень субпопуляции $CD4^+CD45RO^+$ значимо повысился с $21,70 \pm 1,85$ % до $24,79 \pm 2,9$ % и стал значимо превышать уровень здорового контроля ($p < 0,05$). Уровень НК-клеток снизился с $9,47 \pm 0,72$ % до $8,15 \pm 0,72$ %, и, как в капиллярной крови, стал значимо снижен относительно группы сравнения. Уровень M_{int} значимо снизился с $8,29 \pm 0,75$ % до $6,07 \pm 0,58$ % и оставался значимо ниже уровня здорового контроля. Уровень Treg, Tact, НКТ-, В-клеток и Breg, несмотря на лечение, продолжал значимо превышать уровень здорового контроля и в капиллярной, и в венозной крови.

В таблице 3.11 представлены аналогичные данные, выраженные в абсолютных числах. В группе 1а на момент окончания лечения (день 14) в капиллярной крови выявлено значимое ($p < 0,05$) снижение субпопуляции Mm с 57 ± 6 кл/мм³ до уровня 35 ± 3 кл/мм³, сопоставимого с показателем контрольной группы. Также оказались значимо снижены $M1$ с 507 ± 34 кл/мм³ до 411 ± 24 кл/мм³, практически достигнув уровня показателя в контрольной группе. В венозной крови на этом сроке терапии выявлено значимое снижение ($p < 0,05$) субпопуляции $CD4^+CD45RA^+$ с 298 ± 30 кл/мм³ до 226 ± 21 кл/мм³ и Th17 с 139 ± 12 кл/мм³ до 109 ± 10 кл/мм³ и Tfh с 133 ± 13 кл/мм³ до 114 ± 8 кл/мм³, однако они не отличались от соответствующих уровней группы 2. Также отмечено значимое повышение количества $M2$ клеток с 47 ± 5 кл/мм³ до 69 ± 6 кл/мм³ ($p < 0,05$), что продолжало превышать уровень контрольной группы. Таким образом, можно заключить, что лечение влияет на показатели субпопуляционного состава мононуклеаров. Изменения в субпопуляционном составе мононуклеаров в результате лечения более выражены в капиллярной крови, чем в венозной.

Таблица 3.11 – Динамика количества клеток в субпопуляциях мононуклеаров капиллярной и венозной крови больных псориазом в результате лечения в сравнении с группой здоровых ($M \pm SE$, клеток/ mm^3)

	Группа 1a						Здоровые (Группа 2)	
	День 0		День 14		День 28		Капилляры	Вена
	Капилляры	Вена	Капилляры	Вена	Капилляры	Вена		
Лимфоциты	1040±	1010	965±	949±	897±	990±	1096±	1032±
CD45RA ⁺	70	±52	74	69	57*	43	83	68
CD45R0 ⁺	674±	627±	675±	671±	674±	660±	809±	535±
	39*	61	56*	69*	66*	53*	48	41
CD45RA ⁺ /CD45R0 ⁺	384±	274±	247±	267±	220±	256±	178±	148±
	32*	27*	21*	25*	15*#	24*	16	14
CD4 ⁺ CD45RA ⁺	339±	298±	260±	226±	284±	304±	257±	228±
	35	30	30	21#	66	29*	18	22
CD4 ⁺ CD45R0 ⁺	507±	442±	455±	401±	509±	500±	772±	353±
	39*	41	46*	36	51*	50*	75	27
CD3 ⁺	1434±	1365	1289±	1356	1360±	1354	1510±	1404±
	101	±91	83	±114	66	±74	67	78
CD3 ⁺ CD4 ⁺	920±	846±	860±	763±	836±	880±	1009±	826±
	75	71	89	81	61	48	54	46
CD4 ⁺ CD294 ⁺	13±2	13±1	12±1	14±2	11±2	12±2	20±1	17±2
CD25 ⁺ CD127 ⁺ CD4 ⁺	115±	100±	110±	85±	119±	115±	81±	77±
	10*	9	10	7	13*	10*	7	8
CD25 ⁺ CD127 ⁻ CD4 ⁺	82±	74±	85±	75±	73±	71±	65±	55±
	8	7*	9*	8*	6*	5*	2	4
CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD161 ⁺	148±	139±	137±	109±	121±	132±	85±	117±
	14	12	12	10#	11	12	5	11
CD4 ⁺ CXCR5 ⁺	138±	133±	137±	114±	108±	114±	133±	111±
	12	13	14	8#	8*#	12	7	6
CD3 ⁺ CD8 ⁺	460±	433±	408±	404±	444±	396±	425±	392±
	38	43	40	41	43	32	30	28
CD19 ⁺	301±	252±	259±	243±	256±	262±	214±	181±
	56*	24*	27*	23*	26*	26*	15	12
CD5 ⁺ CD19 ⁺	87±	51±	61±	43±	49±	50±	37±	24±
	10*	5*	7*	5*	5*	5*	4	3
CD1d ⁺ CD5 ⁺ CD19 ⁺	31±	24±	32±	21±	25±	25±	14±	8±
	4*	3*	4*	2*	3*	3*	2	1
CD27 ⁺ CD19 ⁺	57±	33±	35±	25±	33±	27±	40±	23±
	6*	3*	4#	3	5	3	3	2
CD3 ⁻ CD16/56 ⁺	226±	208±	200±	189±	166±	162±	267±	230±
	23	20	21*	18	15*	14*	27	18
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	63±	46±	53±	48±	41±	36±	27±	23±
	7*	5*	5*	4*	4*	3*	3	2
Моноциты	507±	472±	411±	433±	481±	482±	433±	340±
CD14 ^{hi} CD16 ⁻	34*	32*	24#	31*	33	26*	19	21
CD14 ^{lo} CD16 ^{hi}	46±	47±	63±	69±	46±	52±	26±	29±
	4*	5*	6*	6*#	6*	6*	2	3
CD14 ⁺ CD16 ^{int}	61±	50±	55±	57±	48±	39±	53±	37±
	5	4	4	4	4#	4#	4	4

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим здоровым контролем.
$p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

3.8 – Изменение цитокинового профиля в ответ на лечение

Анализ изменений цитокинового профиля по результатам лечения в группе 1а показал, что цитокины-маркеры основных субпопуляций Т-хелперов отвечали на проводимое лечение (рисунок 3.10). Из рисунка видно, что в венозной крови (рисунок 3.10 Б) на момент окончания лечения было выявлено значимое снижение только IL-21 (цитокин-маркер Tfh) до $5,49 \pm 0,51$ пг/мл, однако через 2 недели уровень этого цитокина вновь поднялся до $19,15 \pm 1,77$ пг/мл, превысив и исходно повышенный уровень.

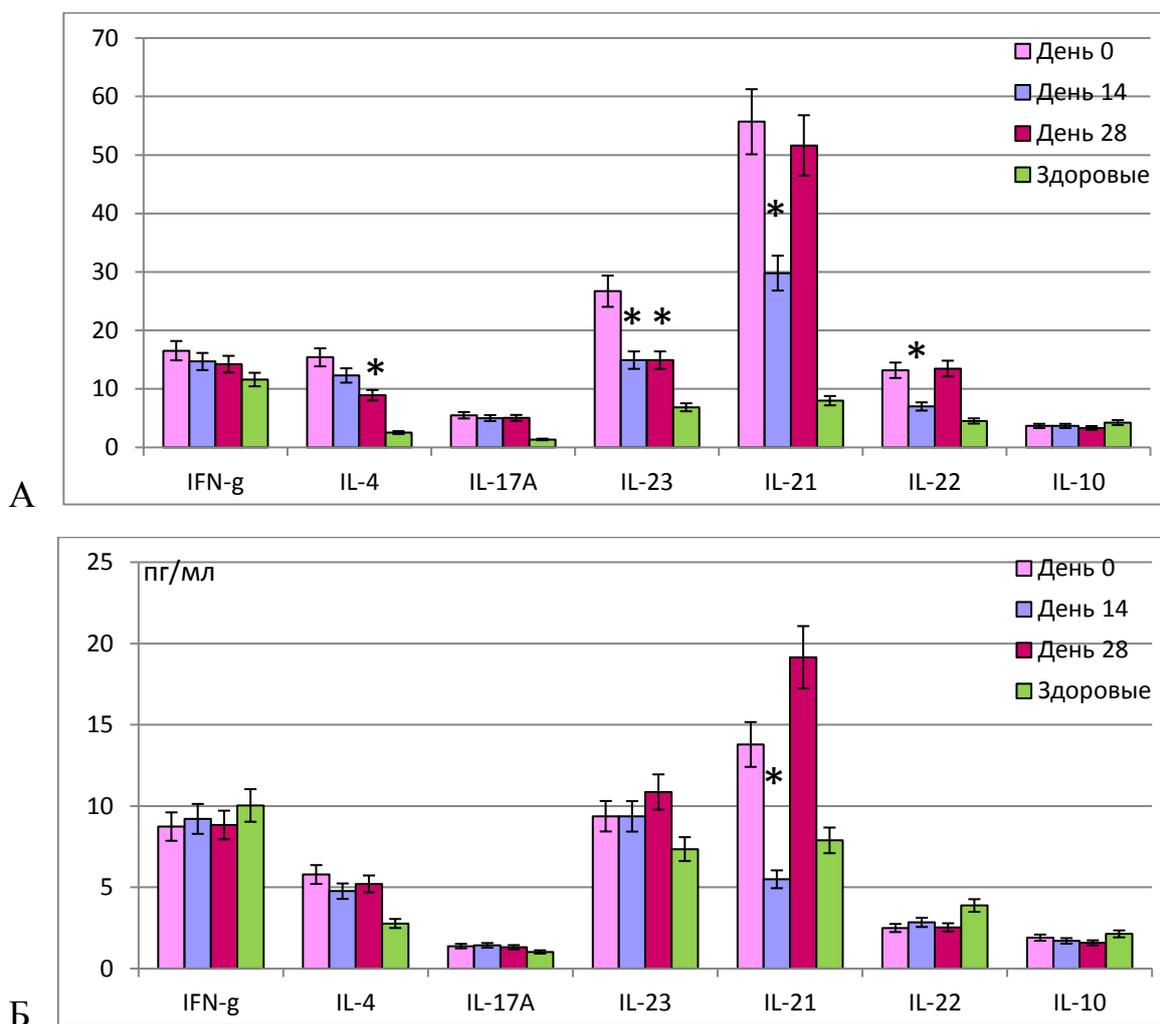


Рисунок 3.10 – Динамика уровней цитокинов-маркеров основных субпопуляций Т-хелперов у пациентов группы 1а в результате лечения

Примечание: А – капиллярная кровь; Б – венозная кровь; * $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

В капиллярной крови (рисунок 3.10А) на момент окончания лечения (14 день) обнаружено значимое снижение IL-21 (Tfh) с $55,68 \pm 5,15$ до $29,79 \pm 3,01$ пг/мл и IL-22 (Th22) с $13,19 \pm 1,11$ до $6,99 \pm 0,64$ пг/мл, но через 14 дней после завершения

лечения уровни этих цитокинов вернулись к изначально повышенному уровню. При этом уровень IL-23 (Th17) снизился с $26,71 \pm 2,32$ до $14,92 \pm 1,31$ пг/мл и оставался на этом уровне на 28 день наблюдения, а уровень IL-17A, также продуцируемый Th17, оставался без изменений повышенным. Концентрация IL4 (Th2), значительно снизилась только на 28 день наблюдения с $15,40 \pm 1,47$ пг/мл до $8,93 \pm 0,88$ пг/мл ($p < 0,05$). Концентрация IL-10 не менялась в течение 28 дней наблюдения ни в капиллярной, ни в венозной крови.

На рисунке 3.11 представлена динамика уровней провоспалительных цитокинов.

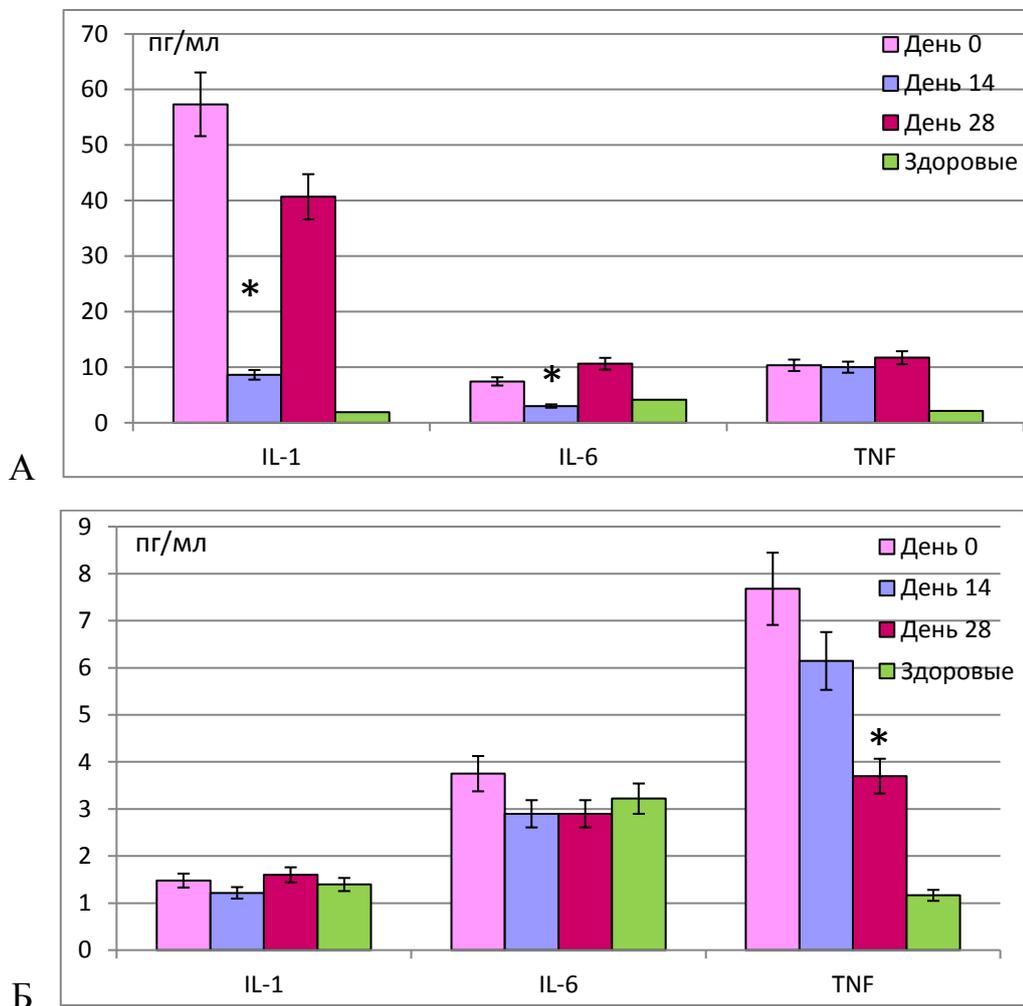


Рисунок 3.11 – Динамика уровней провоспалительных цитокинов в крови пациентов группы 1а в результате лечения

Примечание: А – капиллярная кровь; Б – венозная кровь; * $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем. ($p < 0,05$).

На рисунке видно, что уровень IL-1 β в капиллярной крови, исходно повышенный более чем в 30 раз, значительно снижался на 14-й день до $8,63 \pm 0,74$

пг/мл, но все еще превышал уровень группы сравнения в 4,6 раза (*рисунок 3.11А*). На 28 день он вновь возрастал до $40,69 \pm 4,08$ пг/мл. Уровень IL-6 исходно превышал параметр группы сравнения в 1,8 раза, но на момент окончания лечения понизился до $3,02 \pm 0,29$ пг/мл, что было сопоставимо с уровнем группы 2, но через 14 дней после лечения снова поднялся до $10,63 \pm 1,24$ пг/мл, превысив даже исходный уровень группы больных псориазом. В то время как уровень TNF был повышен и не реагировал на лечение. При этом в венозной крови больных псориазом уровень IL-1 β и IL-6, изначально не отличавшийся от группы сравнения, не менялся в процессе лечения. А концентрация TNF, исходно превышавшая уровень группы сравнения в 6,6 раза, снизилась на момент окончания лечения до $6,14 \pm 0,59$ пг/мл, а еще через 14 дней – до $3,69 \pm 0,31$ пг/мл. Различия с исходным уровнем были значимы, но уровень TNF все еще значимо превышал параметр группы сравнения ($p < 0,05$).

Рисунок 3.12 отражает уровни цитокинов, задействованных в репарации эпителия. В капиллярной крови на момент окончания лечения выявлено значимое снижение уровня IL-25 и IL-33 с $4,68 \pm 0,43$ пг/мл до $2,69 \pm 0,24$ пг/мл и с $44,19 \pm 4,12$ пг/мл до $22,59 \pm 2,08$ пг/мл, соответственно, что стало сопоставимо с уровнями этих параметров группы сравнения. Эти цитокины выделяются поврежденными эпителиальными клетками, сигнализируя иммунокомпетентным клеткам о возникшей проблеме. Спустя 14 дней после лечения уровни этих цитокинов вновь повысились до $6,47 \pm 0,59$ пг/мл и $46,07 \pm 4,41$ пг/мл соответственно, что практически не отличалось от исходного уровня. Уровень цитокина IL-17F, отвечающего за защиту от микроорганизмов эпителиальных клеток, оставался повышенным в капиллярной крови относительно группы сравнения во всех точках наблюдения. При этом в венозной крови выявлено значимое снижение уровней IL-17F с $9,38 \pm 1,01$ пг/мл до $4,97 \pm 0,51$ пг/мл на 14-й день и $5,57 \pm 0,52$ пг/мл спустя еще 2 недели, что было даже ниже концентрации этого параметра в группе здоровых ($p < 0,05$).

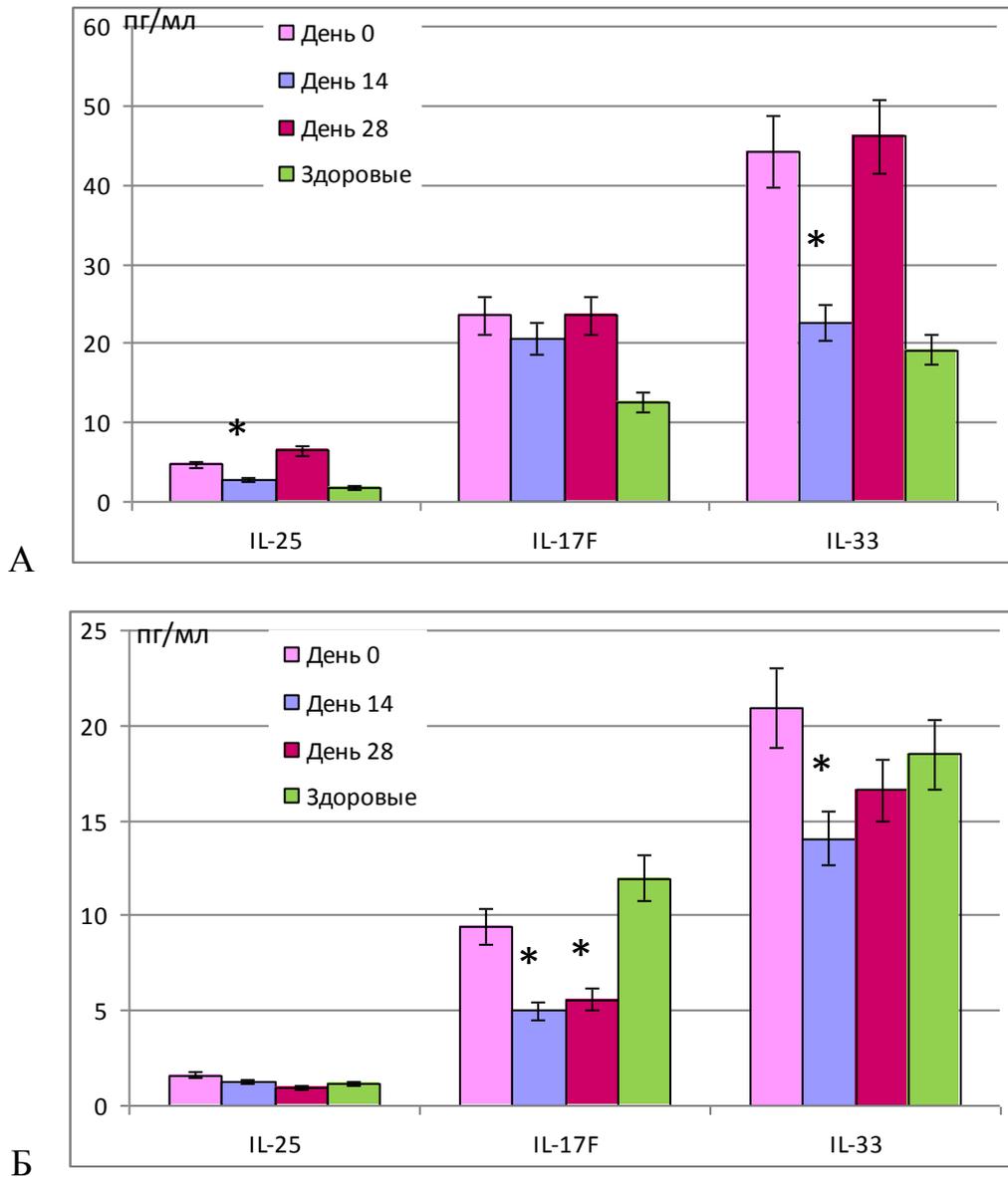


Рисунок 3.12 – Динамика уровней цитокинов, участвующих в защите эпителиальных клеток, в крови пациентов группы 1а в результате лечения
Примечание: А – капиллярная кровь; Б – венозная кровь; * $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Обнаружено значимое снижение уровня IL-33 на 14-й день с $20,93 \pm 1,97$ пг/мл до $14,03 \pm 1,16$ пг/мл и подъем до $16,58 \pm 1,49$ пг/мл, что значимо не отличалось от уровня контрольной группы. Уровень IL-25 в венозной крови не отличался от уровня контрольной группы и не менялся в ответ на лечение.

Уровни IL-31 и sCD40L не изменялись в ответ на лечение ни в капиллярной, ни в венозной крови. При этом концентрация sCD40L оставалась значимо повышенной, а IL-31 не отличалась от уровня группы 2 (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Влияние лечения на концентрацию цитокинов в крови пациентов группы 1а (пг/мл)

	День 0		День 14		День 28		Здоровые	
	Капилляр	Вена	Капилляр	Вена	Капилляр	Вена	Капилляр	Вена
IL-31	519,41 ±47,28	389,33 ±35,24	620,02 ±58,16	519,86 ±49,63	529,44 ±50,17	410,74 ±39,35	571,28 ±41,78	517,33 ±40,76
sCD40L	806,89 ±77,23	1454,93 ±98,64	1228,77 ±93,71	1308,69 ±97,52	1061,84 ±96,74	1353,47 ±99,18	340,34 ±32,13	334,51 ±31,11

Полученные данные свидетельствуют о том, что проводимое лечение приводит к значимым изменениям в цитокиновом профиле как капиллярной, так и венозной крови. При этом в капиллярной крови наблюдались изменения в концентрациях большего количества цитокинов, чем в венозной. Интересно, что в группе 1а изменения в концентрации цитокинов, зафиксированные на момент окончания лечения (14-й день), нивелировались спустя 2 недели после лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В 3 ГЛАВЕ

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в международных базах данных WoS, Scopus, RSCI:

1. Сенникова, С.В. Семейство интерлейкина 36 как новый регулятор воспалительного ответа в барьерных тканях / С.В. Сенникова, А.П. Топтыгина // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 1. – С.49-60. (ИФ РИНЦ – 0.907; IF Scopus – 0.7; Q-4).

2. Субпопуляционный состав мононуклеаров и цитокиновый профиль венозной и капиллярной крови больных псориазом и здоровых людей / С.В. Сенникова, А.П. Топтыгина, Е.Л. Семикина, Р.Ш. Закиров, С.С. Акулова // Медицинская иммунология. – 2021. - Т. 23, № 6. – С. 1333-1346. (ИФ РИНЦ – 0.907; IF Scopus – 0.7; Q-4).

3. Сенникова, С.В. Изменение субпопуляционного состава мононуклеаров капиллярной и венозной крови больных псориазом в зависимости от лечения /

С.В.Сенникова, А.П. Топтыгина // Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 521-528. (ИФ РИНЦ – 0.225; IF Scopus – 0.4; Q-4).

4. Изменение цитокинового профиля капиллярной и венозной крови больных псориазом в зависимости от лечения / С.В. Сенникова, А.П. Топтыгина, А.А. Колобов, А.С. Симбирцев // Медицинская иммунология. – 2023. – Т.25, № 6. – С.1395-1406. (ИФ РИНЦ – 0.907; K1; IF Scopus – 0.7; Q-4).

5. Сенникова, С.В. Отличия в спектре микробиоты кожи и параметрах локального иммунитета в очаге воспаления у дерматологических больных от здоровых людей / С.В. Сенникова, А.П. Топтыгина, Е.А.Воропаева // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т.26, № 4. – С. 477-484. (ИФ РИНЦ – 0.225; K1; IF Scopus – 0.4; Q-4.).

Патенты:

1. Патент RU 2804243 С1 Российской Федерации СПК G01N 33/48 (2023.02); G01N 33/577 (2023.02) Способ определения и оценки местного иммунитета у больных псориазом / Топтыгина А.П., Сенникова С.В.; заявитель и патентообладатель ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора (RU), заявл. 18.10.2022, опубл. 26.09.2023 // Бюл. 2023. № 27. 13 с.: с ил.

Публикации в других изданиях:

1. Сенникова, С.В. Сопоставление субпопуляций мононуклеаров капиллярной и венозной крови больных псориазом и здоровых людей / С.В. Сенникова, А.П. Топтыгина // Сборник тезисов 14 Международного форума дерматологов и косметологов IFDC 2021 (17-19 марта 2021): электр. вариант. – 2021. – С. 81-82.

2. Сенникова, С.В. Сравнение цитокинового профиля капиллярной и венозной крови больных псориазом до и после лечения топическими стероидами и здоровых людей / С.В. Сенникова, А.П. Топтыгина // Синтез науки и практики: сборник трудов 15-го Международного форума дерматовенерологов и косметологов (15-17 марта 2022 г., Москва). – Москва, 2022. – С. 63-64.

3. Сенникова, С.В. Модуляция местного иммунитета у больных псориазом: тезисы / С.В. Сенникова, А.П. Топтыгина // Дни иммунологии в Санкт-

Петербурге: материалы XVII Всероссийского научного Форума с международным участием им. Академика В.И. Иоффе (5-08 июня 2023г.): электр. вариант. www.immundays.spbraaci.ru.

4. Сенникова, С.В. Изменения в составе микробиоты кожи у больных псориазом поддерживают провоспалительный профиль местного иммунитета / С.В. Сенникова, А.П. Топтыгина // Сборник трудов 14 Всероссийского форума Национального Альянса дерматологов и косметологов с международным участием (15-16 октября 2024 г., Москва). – Москва, 2024. - С.5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставление микрофлоры, высеянной с кожи кистей рук у здоровых людей и больных псориазом с локализацией высыпаний на кистях рук выявило, что у больных псориазом снижено видовое разнообразие нормобиоты. У пациентов с псориазом превалировала кокковая флора и обнаружен сдвиг спектра микрофлоры в сторону условно патогенных микроорганизмов, например, *Enterobacteriales spp.*, *Moraxella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* При этом выявлено снижение комменсальных *S. epidermidis* и повышение условно патогенного *S. aureus*. Было показано, что *S. epidermidis* подавляет рост условно патогенного *S. aureus* и при этом поддерживает гомеостаз кожи [334]. Кроме того, в нашем исследовании у псориазических больных обнаружено двукратное снижение *Bacillus spp.* и *Corynebacterium spp.*, что хорошо коррелирует с данными Н.В. Chang et al. При этом, по мнению авторов, такие изменения спектра микрофлоры у больных псориазом переключают иммунный ответ на тип Th17 [100]. Таким образом, наши исследования подтверждают ранее полученные результаты о нарушении спектра микробиоты кожи в очагах воспаления у псориазических больных, что рассматривается как один из патогенетических механизмов запуска псориазического воспаления. Интересно, что ни у одного из обследованных нами больных или здоровых не было обнаружено грибов рода *Malassezia spp.*, тогда как в работах западных ученых этот род встречался довольно часто [250]. Возможно, это различие объясняется разницей в спектре микробиоты на различных участках кожи.

Сама по себе идея исследовать параметры иммунитета в капиллярной крови кажется вполне естественной, когда речь идет о воспалительных кожных заболеваниях. Подавляющее большинство иммунных реакций, особенно при хронических рецидивирующих заболеваниях, которым является псориаз, происходят на местном уровне, в зоне воспаления. Традиционный подход анализа

иммунологических параметров в венозной крови имеет тот недостаток, что получаемые таким образом результаты отражают средние по организму уровни тех или иных показателей. Применяемый в дерматологии для исследования местного иммунитета гистологический метод «кожного окна», в процессе проведения которого специальным инструментом срезается небольшой поверхностный участок кожи, полученная ссадина закрывается покровным стеклом, а через несколько дней это стекло отрывается, производят окрашивание и микроскопирование налипших на стекло клеток, является травматичным. Более того, его нельзя применять для динамического наблюдения, например, для оценки эффективности терапии. Метод биопсии также травматичен и приводит к формированию рубца на месте взятия биоматериала. Однако было неясно, возможно ли получить достаточное количество капиллярной крови из пальца, чтобы хватило для выполнения клинического анализа крови, иммунофенотипирования широкого спектра субпопуляций мононуклеаров и измерения цитокинового профиля. Кроме того, из-за различий в процедуре взятия крови из пальца и из вены не исключена была возможность, что сама процедура влияет на уровень тех или иных параметров. Сопоставление результатов определения параметров клинического анализа крови, выполненного на автоматическом 5-Diff гематологическом анализаторе, показало, что значимых различий между составом капиллярной и венозной крови не выявлено. Мы полагали, что оценку нужно проводить по параметрам красной крови, поскольку эритроциты в норме не выходят из кровеносного русла, тогда как плазма и лейкоциты могут покидать капилляр. Однако оказалось, что и параметры белой крови значимо не отличались между капилляром и веной. В связи с этим, различия, обнаруживаемые в составе субпопуляций мононуклеаров у больных псориазом по сравнению с группой здоровых, следует считать результатом целенаправленной миграции этих клеток в зону воспаления, а не результатом процедуры взятия биоматериала.

Наши исследования выявили, что у здоровых людей практически нет различий между капиллярной и венозной кровью как по субпопуляционному

составу мононуклеарных клеток, так и по спектру цитокинов, за исключением Т- и В-клеток памяти, которых в капиллярной крови оказалось значимо больше, чем в венозной. Следовательно, можно использовать как капиллярную, так и венозную кровь для фенотипирования субпопуляций мононуклеаров и оценки цитокинового профиля, оговаривая место взятия биоматериала.

Критерием отбора пациентов с псориазом было наличие псориатического воспаления на кистях рук. Отбор капиллярной крови проводили непосредственно рядом с местом псориатического воспаления, что позволило расценивать результаты анализа параметров капиллярной крови как отражение локального иммунитета в зоне воспаления.

При исследовании проб крови, полученных от больных псориазом, установлено, что субпопуляционный состав мононуклеаров капиллярной крови, взятой вблизи очага псориатического воспаления, отличается по большему количеству параметров от группы здоровых, чем при определении субпопуляций в венозной крови. Например, и в капиллярной, и венозной крови были обнаружены значимо повышенные уровни В-лимфоцитов, дважды положительных лимфоцитов ($CD45RA^+/CD45R0^+$) и НКТ-клеток, а в капиллярной крови еще повышение уровня хелперов памяти ($CD4^+CD45R0^+$). В работе H.J. van der Vliet et al. также было обнаружено, что НКТ-лимфоциты активно инфильтрируют псориатические бляшки, в отличие от здоровой кожи, а в венозной крови пациентов с псориазом количество НКТ-клеток зависит от активности заболевания [315], что подтверждает наши наблюдения. Другая группа авторов выявляла в венозной крови псориатических пациентов увеличение процента клеток памяти [177].

Согласно современным представлениям об иммунопатогенезе, псориаз является Т-зависимым заболеванием [11]. При обследовании больных псориазом мы выявили значимые отличия от группы здоровых в уровнях субпопуляций Т-клеток, что свидетельствует о вовлеченности Т-клеточного звена в псориатическое воспаление. Так, было выявлено значимое повышение субпопуляций Treg и Th_{act} (активированные хелперы), а сниженной оказалась

суммарная группа «Прочие» (Th1, Th9, Th22). Важно, что уровни субпопуляций Th2, Th17, Tfh значимо не отличались от соответствующих показателей группы здоровых. Несколько групп исследователей выявляли относительно сбалансированные иммунологические параметры у больных псориазом. Высказывалось предположение, что это свидетельство контроля воспалительного процесса субпопуляцией Treg. В то же время, хроническое течение псориаза говорит о неспособности противовоспалительного звена подавить аутовоспаление [25, 88].

Участие В-лимфоцитов в иммунопатогенезе псориаза отмечалось несколькими группами исследователей [214, 306]. Наши исследования выявили значимое повышение уровня Breg и В1-лимфоцитов и снижение уровня В2-клеток и в капиллярной, и в венозной крови. Кроме того, в капиллярной крови было обнаружено значимое снижение Вm. Известно, что В1 клетки синтезируют антитела, способствующие фагоцитозу апоптотических клеток организма, а Breg снижают активность аутовоспаления и повреждение кератиноцитов в псориатическом очаге [227].

При исследовании субпопуляций моноцитов как в капиллярной, так и в венозной крови больных псориазом было обнаружено повышение уровней М2-клеток и субпопуляции моноцитов, обозначенной как «Прочие». Напротив, уровень промежуточных моноцитов M_{int} был снижен и в капиллярной, и в венозной крови, и дополнительно только в капиллярной крови были снижены М1. Считают, что М2-клетки способствуют очищению тканей от погибших клеток и восстановлению целостности эпителия. Эти результаты хорошо согласуются с более ранними работами, в которых было показано участие моноцитов в патогенезе псориаза [153, 261].

Современные представления об иммунопатогенезе псориаза отводят ключевую роль TNF и цитокиновой оси IL-17/IL-22, то есть цитокинам субпопуляций Th1, Th17 и Th22, но в наших исследованиях не обнаружено повышения количества клеток этих субпопуляций. Однако при исследовании ключевых цитокинов для разных субпопуляций лимфоцитов, а также про- и

противовоспалительных цитокинов была выявлена функциональная активация этих субпопуляций. При этом в капиллярной крови больных псориазом были выявлены более выраженные изменения концентраций и для большего числа цитокинов, чем в венозной крови. Например, в капиллярной крови наблюдалось значимое повышение концентрации IFN- γ (маркер Th1), IL-4 (ключевой цитокин Th2), IL-17A (маркер Th17) и IL-23, индуцирующего Th17-тип ответа, IL-21 (ключевой цитокин Tfh), IL-22 (маркер Th22), то есть практически все субпопуляции Т-хелперов были вовлечены в местное воспаление в псориатической бляшке. Тогда как в венозном русле было выявлено значимое повышение только четырех цитокинов: IL-4, IL-21, IL-17A и IL-23. В ряде работ зарубежных ученых было также показано участие изученных нами субпопуляций Т-хелперов и их цитокинов-маркеров в псориатическом воспалении [142, 191, 260, 281]. Мы показали, что у псориатических больных на фоне повышения количества Treg, в капиллярной и в венозной крови, концентрация цитокина IL-10 не отличалась от группы здоровых. Это свидетельствует о том, что протвовоспалительное звено не способно контролировать активность воспаления в псориатической бляшке, что хорошо согласуется с работами других авторов [88, 162].

Анализ провоспалительных цитокинов в венозной крови больных псориазом обнаружил значимое повышение концентрации только TNF, тогда как в капиллярной крови значимо повышенными оказались IL-1 β , IL-6 и TNF. Больше количество цитокинов, чьи концентрации в группе больных псориазом превышали соответствующие уровни в группе здоровых в капиллярной крови, по сравнению с венозной кровью, подтверждают наличие хронического воспаления в псориатической бляшке и хорошо коррелируют с результатами, полученными несколькими группами ученых [163, 296, 317, 321].

В нашей работе было выявлено повышение концентраций цитокинов IL-25 и IL-33 в капиллярной, но не в венозной крови. Эти цитокины называются также аларминами, их выделяют эпителиальные клетки при повреждении. Они являются сигналами, запускающими воспалительный процесс. Так, было обнаружено, что в

зоне псориатической бляшки концентрация IL-25 в базальном и супрабазальном слое эпидермиса превышает соответствующий уровень в здоровой коже. Показано, что при псориазе IL-25 стимулирует M2 макрофаги, привлекающие нейтрофилы с образованием микроабсцессов Мунро [286]. Другой группой авторов был обнаружен повышенный уровень IL-33 в венозной крови больных псориазом, по сравнению с контрольной группой, а при лечении метотрексатом концентрация IL-33 снижалась на фоне улучшения состояния кожи [80, 228]. Наши данные в совокупности с данными других авторов говорят об участии IL-25 и IL-33 в иммунопатогенезе псориаза, но, видимо, эти цитокины играют разные роли в псориатическом воспалении. Так, показано, что IL-25 участвует в организации псориатического воспаления, активно сигнализируя иммунокомпетентным клеткам о неблагополучии кератиноцитов, тогда как у IL-33, скорее, протективная роль [79]. Также в капиллярной крови повышенным оказался уровень IL-17F, который является цитокином Th17, но также регулирует, в частности, репарацию эпителия и защиту его от инфекций. В венозной крови эти цитокины не отличались от здорового контроля. По-видимому, на системном уровне сигналы повреждения эпителиальных клеток кожи нивелируются в общем объеме венозной крови.

Проведенный нами ROC-анализ параметров клеточного иммунитета и цитокинового профиля в венозной и капиллярной крови, взятой рядом с псориатической бляшкой, по сравнению с соответствующими показателями группы здорового контроля позволил рассчитать cut off, опираясь на которые можно оценивать вовлеченность иммунной системы в патогенез заболевания у конкретного больного. Важно, что для капиллярной крови удалось рассчитать cut off для 10 субпопуляций лимфоцитов, 3 субпопуляций моноцитов и 13 цитокинов (всего 26 параметров), а для венозной крови только для 8 субпопуляций лимфоцитов, 1 субпопуляции моноцитов и 4 цитокинов (13 параметров). При этом чувствительность и специфичность для показателей капиллярной крови оказалась выше, чем для соответствующих параметров венозной крови. Эти результаты подтверждают наши выводы о преимуществах оценки иммунологических

параметров в капиллярной крови, взятой рядом с очагом псориатического воспаления, по сравнению с оценкой тех же параметров в венозной крови, поскольку исследования капиллярной крови позволяют оценить локальный иммунный статус в очаге воспаления.

В качестве примера в *таблице 4.1* представлены индивидуальные данные пациентов с псориазом в зависимости от тяжести течения и активности воспалительного процесса.

Из таблицы видно, что у пациентов № 1 и 2, у которых диагностирован псориаз средней степени тяжести, обострение, все исследованные нами параметры превышали пороговые значения cut off. У пациентов № 3 и 4, у которых заболевание протекало в легкой форме, обострение, 1-2 субпопуляции лимфоцитов, 1 субпопуляция моноцитов и 1 цитокин не превышал соответствующие значения cut off. У пациентов № 5 и 6, находящихся в клинической ремиссии, 6-7 из 10-и субпопуляций лимфоцитов, 2 из 3-х субпопуляций моноцитов и 3-5 из 13-и цитокинов не превышали соответствующих значений cut off. Следует отметить, что псориаз – хроническое аутовоспалительное заболевание кожи. Даже нахождение пациента в клинической ремиссии не означает полного выздоровления. На лабораторном уровне мы видим наличие минимального воспалительного процесса, проявляющегося в наличии параметров, превышающих значения cut off. При внимательном анализе данных *таблицы 4.1* можно заметить, что по мере снижения активности аутоиммунного воспаления от пациента № 1 к № 6, отмечается снижение не только количества параметров, превышающих cut off, но и абсолютные значения этих параметров постепенно снижаются, приближаясь к уровням cut off или группы здорового контроля, что также может свидетельствовать о снижении активности воспаления по лабораторным показателям.

Таблица 4.1 – Параметры клеточного иммунитета и цитокинового профиля капиллярной крови шести больных псориазом в зависимости от активности и стадии болезни

Активность заболевания	Средней тяжести, обострение		Легкой степени, обострение		Ремиссия		Cut off
	1	2	3	4	5	6	
№ пациента							
Лимфоциты:							
CD45RA/CD45RO	5,37%	4,68%	2,31%	3,15%	0,62%	0,57%	1,09
CD25 ⁺ CD127 ⁺ CD4 ⁺	20,05%	16,16%	15,72%	11,97%	5,65%	6,78%	10,95
CD25 ⁺ CD127 ⁻ CD4 ⁺	10,01%	8,83%	7,40%	9,99%	9,24%	8,05%	7,1
CD45RO ⁺ CD4 ⁺ CD161 ⁺	20,05%	16,65%	15,65%	14,97%	13,44%	9,51%	14,39
CD4 ⁺ CXCR5 ⁺	18,27%	20,46%	19,40%	17,24%	10,11%	12,11%	14,49
CD19 ⁺	17,58%	17,10%	14,93%	15,08%	14,42%	10,64%	12,71
CD5 ⁺ CD19 ⁺	56,29%	25,77%	18,05%	10,03%	15,92%	11,16%	14,32
CD1d ⁺ CD5 ⁺ CD19 ⁺	26,27%	19,74%	14,14%	9,27%	9,78%	4,17%	8,61
CD3 ⁻ CD16/56 ⁺	21,24%	15,51%	7,24%	6,95%	7,35%	10,92%	8,04
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	7,31%	5,82%	4,10%	3,73%	0,21%	2,87%	2,01
Моноциты:							
CD14 ^{hi} CD16 ⁻	70,52%	64,77%	78,35%	77,46%	83,64%	80,88%	84,85
CD14 ^{lo} CD16 ^{hi}	13,33%	14,85%	6,59%	6,52%	4,08%	6,65%	5,35
CD14 ⁺ CD16 ^{int}	4,34%	5,06%	6,06%	5,91%	5,00%	6,87%	7,55
Цитокины (пг/мл)							
IL-1	207,66	96,14	34,85	20,72	9,50	7,32	4,94
IL-4	14,08	15,57	9,98	9,15	7,44	4,94	5,29
IL-6	8,06	7,83	7,44	6,66	7,08	7,78	5,32
IL-17A	7,88	6,83	3,81	2,30	1,59	3,04	1,98
IL-17F	23,42	24,04	23,52	21,55	16,06	14,47	15,88
IL-21	111,53	75,94	36,92	25,49	15,49	15,63	12,47
IL-22	13,79	13,47	9,18	6,89	6,05	4,15	5,88
IL-23	39,21	33,30	27,79	15,01	12,71	11,34	8,69
IL-25	5,63	5,57	2,73	2,67	2,29	2,38	2,21
IL-33	38,43	76,16	31,73	30,54	21,25	24,82	28,37
IFN- γ	16,87	30,77	9,33	9,87	6,52	10,77	14,77
TNF	16,02	22,74	16,34	10,18	8,98	6,16	4,13
sCD40L	731,6	1652,1	878,5	1110,9	651,5	590,1	430,9

Примечание: жирным шрифтом выделены значения, значительно отличающиеся от соответствующих параметров cut off или группы здорового контроля.

Индексы PASI и ДИШС высоко чувствительны к изменениям активности воспаления и площади поражения кожи при псориазе, поэтому их традиционно используют для оценки эффективности лечения таких больных. Согласно проведенным нами расчетам, лечение топическим глюкокортикоидом приводило

к снижению выраженности симптомов псориаза на момент окончания лечения, но спустя 14 дней после отмены препарата индексы практически возвращались к исходному уровню. Индекс качества жизни по оценке самими больными DLQI снизился всего в 1,24 раза. Полученные нами результаты клинической оценки эффективности лечения топическим глюкокортикоидом свидетельствуют о наличии терапевтического эффекта только в процессе использования препарата, который нивелируется в течение 2 недель после отмены лечения.

При сопоставлении результатов лабораторной оценки лечения больных псориазом были обнаружены значимые изменения в уровнях нескольких субпопуляций мононуклеаров после лечения топическим глюкокортикоидом по сравнению с уровнем этих параметров до лечения. Следует отметить, что в капиллярной крови обнаруживалось больше параметров, изменившихся в результате лечения, чем в венозной. Так, в капиллярной крови в результате лечения наблюдалось снижение исходно повышенного уровня субпопуляции активированных клеток, несущих маркеры $CD45RA^+/CD45R0^+$. Следовательно, снижение уровня этой субпопуляции после лечения свидетельствует о снижении активности аутовоспалительного процесса. Важно, что в результате лечения было выявлено снижение исходно повышенного уровня В1-клеток. Известно, что в зоне воспалительного процесса образуется большое количество апоптотических клеток, а В1 клетки синтезируют антитела, маркирующие эти клетки, что способствует их фагоцитозу и очищению зоны воспаления от клеточного детрита. В связи с этой клининговой функцией, при любом хроническом воспалении обнаруживается повышение уровня В1 клеток, а снижение уровня В1-клеток свидетельствует о разрешении воспаления в результате лечения.

Кроме того, у пациентов после лечения обнаружено снижение уровня НК-клеток ниже уровня группы сравнения. Неясно, следует ли рассматривать такое снижение как патогенетически значимое и позитивное. В результате лечения наблюдалось снижение уровня классических М1 и подъем уровня неклассических М2, однако эти показатели и после лечения значимо отличались от соответствующих параметров группы сопоставления, что свидетельствует о

недостаточном воздействии препарата глюкокортикоидных гормонов для нормализации уровней этих субпопуляций у псориатических больных.

Изменения цитокинового профиля в результате лечения оказались еще более интересными. В капиллярной крови выявлены изменения большего количества цитокинов, чем в венозной крови. В капиллярной крови на момент окончания лечения установлены значимые снижения уровней цитокинов-маркеров основных субпопуляций хелперов: IL-4(Th2), IL-21(Tfh), IL-22(Th22), IL23 (Th17), а в венозной крови снизился уровень только IL-21. Казалось бы, снижение концентраций цитокинов, производимых основными участниками иммунопатогенеза псориаза, следует расценить как позитивное, свидетельствующее о снижении активности субпопуляций Т-хелперов. К сожалению, спустя 14 дней после окончания лечения уровни большинства этих цитокинов вернулись вновь к исходно высокому, что свидетельствует о краткосрочности эффекта лечения топическим глюкокортикоидом. Концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 и цитокинов IL-25 и IL-33, вырабатываемых поврежденными кератиноцитами, в капиллярной крови демонстрировали аналогичную динамику: снижались в конце лечения и поднимались спустя 2 недели. Похожие результаты при лечении топическими глюкокортикоидами пациентов с псориазом были представлены группой исследователей. Показано снижение продукции таких цитокинов как IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, TNF результате такой терапии [95]. Полученные нами результаты лабораторной оценки эффективности лечения псориаза с помощью топического глюкокортикоида хорошо коррелируют с клинической оценкой результатов лечения по изменению индексов PASI и ДИШС и индекса качества жизни DLQI. Данные об изменении уровней субпопуляций и цитокинов псориатических пациентов, взятые вместе, свидетельствуют о том, что в результате лечения топическим глюкокортикоидом снижается количество клеток и их активность в субпопуляциях Th2, Th17, Tfh и Th22, но не Treg. Уровни этой субпопуляции и IL-10 не менялись в процессе лечения. Также снижалась интенсивность воспаления и степень поражения кератиноцитов. Однако спустя 2

недели после завершения лечения достигнутые положительные изменения исчезали, и все возвращалось в исходное состояние. По результатам оценки активности и тяжести заболевания, индексы PASI и ДИШС тоже снижались на 14 день и возвращались к исходному на 28-й день наблюдения. К сожалению, эффект глюкокортикоидных гормонов при лечении псориаза непродолжителен, что было показано рядом исследователей [14, 35, 109, 295].

Исходя из изложенного, можно заключить, что определение иммунологических параметров в капиллярной крови, взятой близко к очагу псориатического воспаления кожи, более информативно, чем в венозной крови. Разработанный нами способ оценки местного иммунитета путем определения субпопуляционного состава мононуклеаров и профиля цитокинов капиллярной крови из зоны псориатического воспаления можно использовать для мониторинга результатов терапии у больных псориазом. Он более информативен, чем исследование тех же параметров в венозной крови, и существенно менее травматичен, чем метод кожного окна. Обнаруженные изменения в концентрации цитокинов и в субпопуляционном составе мононуклеаров капиллярной крови, взятой возле псориатической бляшки, демонстрируют особенности иммунопатогенеза псориаза на местном уровне и соответствуют ранее описанным характеристиками воспалительного процесса в коже больного псориазом.

ВЫВОДЫ

1. Выявленные отклонения в спектре микробиоты кожи в очагах воспаления у пациентов с псориазом следует рассматривать как один из триггерных механизмов развития псориаза.

2. Результаты определения параметров клинического анализа крови, субпопуляционного состава мононуклеаров и цитокинового профиля в капиллярной и венозной крови в группе здоровых взрослых значимо не различаются, за исключением уровней Т- и В-клеток памяти, которые в капиллярной крови значимо повышены.

3. Количества капиллярной крови в 400 мкл, взятой в 2 микроветты, достаточно для исследования клинического анализа крови, 22-х субпопуляций мононуклеаров и 15-и цитокинов.

4. У больных псориазом при определении субпопуляционного состава мононуклеаров в капиллярной крови, взятой вблизи псориазической бляшки, выявляются различия с группой здоровых в уровнях 15 из 22 исследованных субпопуляций, что более информативно, чем исследование венозной крови, в которой обнаружены отклонения только в 12 из 22 субпопуляций мононуклеаров.

5. В капиллярной крови больных псориазом обнаружены значимые отклонения в концентрации 13 цитокинов из 15 исследованных, что еще более информативно, чем определение в венозной крови, где обнаружены отклонения в уровнях только 8 цитокинов.

6. При динамическом наблюдении в процессе лечения пациентов в группе леченых топическим стероидом результаты определения изменений уровней субпопуляций мононуклеаров и цитокинов в капиллярной крови были более информативны, чем в венозной крови.

7. Предложенный метод исследования субпопуляционного состава мононуклеаров и цитокинового профиля капиллярной крови, взятой вблизи

псориазической бляшки, пригоден для выявления ведущего звена в иммунопатогенезе псориаза у конкретного пациента и оценки эффективности лечения; на примере пациентов с псориазом, леченных топическим стероидом (0,1% мометазоном) в течение 14 дней, предложенный метод выявлял терапевтический эффект (по снижению исходно повышенных уровней субпопуляций мононуклеаров и цитокинов) и его нивелирование после отмены препарата, что совпадало с клиническими наблюдениями (по изменению индексов PASI и ДИШС).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При исследовании иммунопатогенеза псориаза и лабораторных параметров эффективности терапии больных псориазом следует проводить исследования в капиллярной крови, взятой вблизи зоны псориатического воспаления. Это более информативно, чем исследование тех же параметров в венозной крови, и менее травматично, чем гистологическое исследование биоптата кожи.

2. При оценке иммунитета у пациентов с псориазом следует ориентироваться на пороговые разделяющие значения (cut off), рассчитанные нами для субпопуляций мононуклеаров и концентраций цитокинов в капиллярной и венозной крови, учитывая, что чем большее количество параметров отклоняется от уровней здорового контроля, пересекая значения cut off, тем сильнее иммунная система вовлечена в псориатическое воспаление.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В качестве дальнейшей перспективы развития темы планируется исследовать значимость выявленных параметров иммунитета в капиллярной крови при других воспалительных заболеваниях кожи, например, экземы, имеющей аллергическую природу воспалительной реакции, или при грибковых поражениях кожи. Планируется исследование влияния различных иммуномодулирующих препаратов при терапии псориаза, используя разработанный метод оценки параметров иммунитета в капиллярной крови, взятой вблизи зоны псориатического воспаления. Также планируется проведение исследования влияния IL-36 и его рецепторного антагониста на баланс про- и противовоспалительных факторов в барьерных тканях при различной патологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАК	Высшая аттестационная комиссия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВМА	Всемирная Медицинская Ассоциация
ВПЧ	вирус папилломы человека
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ГОСТ	Государственный стандарт
ДИШС	дерматологический индекс шкалы симптомов
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
Ж	женщина
М	мужчина
МЗ	министерство здравоохранения
МКАТ	моноклональные антитела
МСЧ	медико-санитарная часть
ПУВА-терапии	(Р) псоралены (фотосенсибилизаторы), УВ (UV) ультрафиолетовое излучение, А (А) длинноволновый спектр
РНК	рибонуклеиновая кислота
РОДВК	Российское Общество Дерматовенерологов и Косметологов
РФ	Российская Федерация
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
УФ	ультрафиолет
УФА	ультрафиолетовое излучение спектра А
УФБ	ультрафиолетовое излучение спектра Б
ЦМСЧ	центральная медико-санитарная часть
АС	аденилилциклаза
AP 1	activator protein 1, активирующий белок 1
АРС	(allophycocyanin) аллофикоцианин
BD Biosciences (США)	Becton Dickinson Biosciences (Соединенные Штаты Америки)
Bm	В-клетки памяти
Breg	регуляторные В-клетки
CARD	caspase recruitment domain (домен, рекрутирующий каспазу)
CCL	хемокин подсемейства СС
CCR	рецептор хемокина СС-подсемейства

CD	кластер дифференцировки
CLA	(cutaneous leucocyte antigen) кожный антиген лейкоцитов
COVID-19	коронавирусное заболевание
CXCL	хемокин подсемейства CXС
DC	дендритная клетка
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
FITC	(fluorescein isocyanate) флуорохром флуоресцин-изоцианат
FOXP3	(forkhead box P3) регулятор (транскрипционный фактор) развития и функционирования регуляторных Т клеток
FSC	показатель прямого светорассеяния
GCP	Good Clinical Practice
HLA	главный комплекс гистосовместимости
iDC	воспалительные дендритные клетки
ICAM-1	(Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) молекула межклеточной адгезии
IFDC	Integrative Faculty of Dermatovenerologists and Cosmetologists
IFN- α, β, γ	интерферон- α, β, γ
IgG	Иммуноглобулин класса G
IL-1,2,3,4...	интерлейкин -1,2,3,4...
IL-1R6	рецептор семейства IL-36, он же IL-1Rrp2 (IL1RL2)
IL-1RAcP	коррецептор IL-36
IL-36Ra	антагонист рецептора интерлейкина 36
IRAK	interleukin-1 receptor-associated kinase - цитозольная киназа
JAK	янус-киназа
KC	кератиноциты
LL37	пептид кателицидина
MAPK	(mitogen activated protein kinases) митоген-активируемая протеинкиназа
mDC	миелоидные дендритные клетки
Mo	моноциты/макрофаги
M1	классические активированные моноциты
M2	альтернативно активированные моноциты
M _{int}	промежуточные моноциты
MyD88	(myeloid differentiation primary response) ген миелоидной дифференцировки 88
NET	внеклеточные ловушки нейтрофилов
NF κ B	ядерный фактор- κ B

NK	натуральные киллеры
NKT	T-клетки, несущие рецепторы натуральных киллеров
NLRP1, NLRP3	рецепторы инфламмасомных комплексов
OR	odds ratio (отношение шансов)
PASI	Psoriasis area severity index (площадь и тяжесть псориатических поражений)
pDC	плазмоцитойдные дендритные клетки
PE	(phycoerithrin) фикоэритрин
PerCP	(peridinin chlorophyll protein) перидинин-хлорофилл-протеин
PKC	протеинкиназа C
PSORS1	psoriasis susceptibility locus 1 ген предрасположенности к псориазу
PUVA	(Psoralens и UltraViolet A) псорален-ультрафиолет А-терапия
ROR	(retinoid-acid-receptor-related orphan receptor) орфановый рецептор родственный рецептору ретиноидной кислоты
sCD40L	растворимый фрагмент крови трансмембранный гликопротеид семейства факторов некроза опухолей
STAT	сигнальный путь активатора транскрипции
SSC	показатель бокового светорассеяния
Th1,2,17,22...	T-хелперы 1,2,17,22... типа
Tc1,17,22	цитотоксические T-клетки типа 1, 17, 22
TGFβ	трансформирующий ростовой фактор бета
Tfh	T-фолликулярные хелперы
Th _{act}	активированные хелперы
TIR	Toll Interleukin 1 receptor
TLR	toll-подобные рецепторы
TNF	фактор некроза опухоли
Treg	регуляторные T-клетки
VCAM-1	молекула 1 адгезии сосудистых клеток

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакулев, А.Л. Псориаз как системная патология / А.Л. Бакулев, Ю.В. Шагова, И.В. Козлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 43, № 1. – С. 13-20.
2. 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.
3. Бакулев, А.Л. Современные проблемы генно-инженерной биологической терапии больных псориазом / А.Л. Бакулев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 97, № 2. – С.51–57.
4. Волнухин, В.А. Фототерапия кожных заболеваний. Часть I: основные аспекты приложения / В.А. Волнухин // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 78-84.
5. Дерматовенерология: национальное руководство: краткое издание / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.
6. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: В 3 тт. / Л.А. Голдсмит, С.И. Кац, Б.А. Джилкрест и др.; пер. с англ.; общ. ред. Н.Н. Потекаева, А.Н Львова. – Изд. 2-е, исп., пер., доп. – Москва: Издательство Панфилова, 2015. – Т. 1. – 1168 с.: ил.
7. Жилова, М.Б. Фототерапия псориаза: основные механизмы действия / М.Б. Жилова, В.А. Волнухин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – Т. 17, № 6. – С. 32-36.
8. Жуков, А.С. Перспективные направления топической терапии больных псориазом / А.С. Жуков, В.Р. Хайрутдинов, А.В.Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, № 2. – С. 61–68.

9. Жуков, А.С. Прецизионная терапия больных псориазом / А.С. Жуков, В.Р. Хайрутдинов, А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95, № 6. – С.14–21.

10. Жуков, А.С. Профили больных псориазом для назначения генно-инженерной биологической терапии – клиническое обоснование / А.С. Жуков, А.А. Хотко, В.Р. Хайрутдинов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96, № 1. – С. 58–66.

11. Колерова, А.В. Влияние блокады рецептора IL-7 на продукцию IFN- γ и IL-4 CD4+-клетками памяти у больных вульгарным псориазом / А.В. Колерова, Е.А.Блинова, В.А. Козлов // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 194-200.

12. Колобов, А.А. Модель псориазоподобного поражения кожи у мышей при внутрикожном введении рекомбинантного ИЛ-36 γ человека / А.А. Колобов, Т.А. Сазонова, Г.В.Александров // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13 (22), № 2. – С. 807-809.

13. Коротаева, Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение / Т.В. Коротаева, Ю.Л.Корсакова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 1. – С.60-69.

14. Круглова, Л.С. Дифференцированное применение фототерапии при псориазе / Л.С. Круглова, Е.С. Пониц // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация – 2015. - Т. 14, № 6. – С. 41-47.

15. Круглова, Л.С. Оценка эффективности применения активированного пиритион цинка в терапии больных псориазом/ Л.С. Круглова, М.Н.Петрий, Е.М.Генслер // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. –Т.18, № 5. – С.616-623.

16. Круглова, Л.С. Оценка эффективности применения циклоспорина при псориазе (обзор) / Л.С.Круглова, Е.С. Пониц, А.В. Осина // Саратовский научно-медицинский журнал. –2017. – Т. 13, № 3. – С. 673-678.

17. Круглова, Л.С. Результаты наблюдательного исследования у пациентов с вульгарным псориазом, получавших длительную местную терапию (PSO-

CONTROL) / Л.С. Круглова, А.Н. Львов, А.А. Исмаилов, и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 610-618.

18. Кубанов, А.А. Клинические рекомендации: Псориаз / А.А. Кубанов, А.Л. Бакулев, А.Э. Каримова и др. – Москва, 2020. – 66 с.

19. Кубанов, А.А. Псориаз: Федеральные клинические рекомендации / А.А. Кубанов, А.Э.Каримова, О.А. Притуло, и др. – Москва, 2023. – 66 с.

20. Кубанов, А.А. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года / А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95, № 4.– С.8-23.

21. Кубанов, А.А. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра) / А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98, № 2. – С.33–41.

22. Кубанов, А.А. Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019–2021 гг. в Российской Федерации / А.А. Кубанов, Е.В.Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98, № 5. – С.18–33.

23. Кубанов, А.А. Индекс PASI (Psoriasis Area andSeverity Index) воценкеклиническихпроявленийпсориаза / А.А. Кубанов, А.Э. Каримова, Л.Ф. Знаменская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – Т. 92, № 4. – С. 33-38.

24. 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 // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 6.– С.22–33.

25. Купцова, Д.Г. Оценка количества субпопуляций CD4+ клеток с экспрессией эктонуклеотидаз CD39 и CD73 у детей с псориазом / Д.Г.Купцова, Т.В. Радыгина, С.В. Петричук // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 3. – С.587-596.

26. Маринина, Г.Н. Лечение псориаза / Г.Н. Маринина, В.С. Маринин. – Харьков: Спектр, 2007. – 104 с.
27. Матушевская, Е.В. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита / Е.В. Матушевская, М.В. Коновалова, Е.В.Владимирова // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, № 5. – С.634-643.
28. Мельниченко, А.Б. Псориатический артрит: клиническая картина, диагностика и терапия / А.Б. Мельниченко, Н.Г. Кочергин, Т.А. Белоусова // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – Т.8, № 5. – С.17-24.
29. Меркушова, Е.Д. Механизмы врожденного иммунитета в патогенезе псориаза: подходы к таргетной терапии / Е.Д. Меркушова, Е.М. Хасанова, Л.В. Ганковская // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 449-458.
30. Меркушова, Е.Д. Гиперэкспрессия генов инфламмосомного комплекса NLRP1 и цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-18 в биоптатах пораженной и непораженной кожи больных с псориазом / Е.Д.Меркушова, Е.М. Хасанова, Л.В. Ганковская // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 1. – С.21-28.
31. Мишина, О.С. Заболеваемость псориатическим артритом в России: тенденции на современном этапе и перспективы / О.С.Мишина, Т.В. Коротаева, В.И.Стародубов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 3. – С.251–257.
32. Олисова, О.Ю. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов / О.Ю. Олисова, Е.М. Анпилогова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96, № 3. – С.07–26.
33. Олисова, О.Ю. К вопросу о классификации псориаза / О.Ю. Олисова, А.Л. Бакулев, М.М. Кохан, и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, № 5. – С. 18–25.
34. Олисова, О.Ю. Фототерапия псориаза / О.Ю.Олисова, И.Я. Пинсон // Лечащий врач. – 2005. – № 6. – С. 90–91.
35. Оптимизация терапии больных псориазом различной степени тяжести: [метод. рекомендации] / Н.В. Кунгуров и др. – Екатеринбург. – 2013. – 44 с.

36. Печатникова, Е.А. Особенности постковидного течения псориаза / Е.А. Печатникова, В.Ю. Уджуху, С.И. Артемьева // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 640-645.

37. Пирятинская, В.А. Псориаз. Дифференциальная диагностика. Принципы лечения / В.А. Пирятинская, Л.А. Карякина, А.Б. Пирятинская // Клиническая дерматология и венерология. – 2011.– Т.9, № 1 – С. 83-90.

38. Пособие к курсу практических занятий / под ред. Е. В. Соколовского. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2006. – 484 с.

39. Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 N 266 "Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 20.06.2003 N 4808). – Москва, 2003.

40. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 17 октября 2006 г. N 2325-Пр/06 «Об утверждении перечня учреждений здравоохранения, имеющих право проводить клинические исследования лекарственных средств». – Москва, 2006.

41. Псориаз и псориатический артрит. Клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей / В.А. Молочков, Е.С. Якубовская, Н.М. Мылов, Ю.В. Молочкова // М-во здравоохранения Московской обл., ГБУЗ Московской обл. "Московский обл. научно-исследовательский клинический ин-т имени М.Ф. Владимирского". – Москва: МОНИКИ, 2015. – 23 с.

42. Разнатовский, К.И. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с псориазом в Российской Федерации / К.И. Разнатовский, Р.О. Древаль, О.В. Жукова // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 3.– С. 8–16.

43. Разнатовский, К.И. Псориатическая болезнь: диагностика, терапия, профилактика / К.И. Разнатовский, О.В. Терлецкий. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 166 с. (Библиотека врача специалиста. Дерматовенерология).

44. Талаев, В.Ю. Механизмы управления миграцией миелоидных дендритных клеток и клеток Лангерганса / В.Ю. Талаев // Иммунология. – 2012. – Т. 33, № 2. – С. 104-112.

45. Третьякова, Н.Н. Дифференциальная диагностика и принципы терапии ладонно-подошвенных форм псориаза: клиническая лекция / Н.Н.Третьякова // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – Т. 8, № 5. – С.113-119.

46. Федеральные клинические рекомендации «Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем». – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва: Деловой экспресс, 2016. – 768 с. ISBN 978-5-89644-123-6.

47. Федоров, С.М. Псориаз: клинические и терапевтические аспекты / С.М. Федоров // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 11. –С. 447-450.

48. Филимонкова, Н.Н. Дерматотропные средства в комплексной терапии псориаза / Н.Н. Филимонкова, Я.В.Кашеева, К.А. Чуверова // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 35-38.

49. Хайдуков, С.В. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» (проект) / С.В. Хайдуков, А.В. Зурочка, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 255-268.

50. Хамаганова, И.В. Проблемы эпидемиологии псориаза / И.В. Хамаганова, А.А. Алмазова, Г.А. Лебедева // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т.14, № 1. – С. 12-21.

51. Хотко, А.А. Таргетная терапия псориаза: ингибирование сигнального пути ИЛ-23 — данные клинических исследований и реальной практики / А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, Л.С. Круглова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96, № 4. –С.49–59.

52. Afifi, T. Topicaltherapiesforpsoriasis: evidence-basedreview / T. Afifi, G. de Gannes, C. Huang, Y. Zhou // Can Fam Physician. – 2005. – Vol. 51 (4). – P. 519-525.

53. Alekseyenko, A.V. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis / A.V. Alekseyenko, G.I. Perez-Perez, A. De Souza // Microbiome. –2013.– Vol. 1 (1). – P. 31.

54. Ali Abd, S. Comparison of Skin Bacteria between Psoriasis Patients and Healthy Control / S. Ali Abd, J.M.J. Alsaffar, A.K. Agop // Arch Razi Inst. – 2022. – Vol. 77 (5). – P. 1737-1740.
55. Amor, K.T. The use of cyclosporine in dermatology: part I / K.T. Amor, C. Ryan, A. Menter // J Am Acad Dermatol. – 2010. – Vol. 63 (6). – P. 925–946.
56. Amulic, B. Neutrophil function: from mechanisms to disease / B. Amulic, C. Cazalet, G.L. Hayes // Annu Rev Immunol. – 2012. – Vol. 30. – P. 459–489.
57. Aragane, Y. Ultra violet light induce apoptosis via direct activation of CD95 (Fas/APO-1) independently of its ligand and CD95L / Y. Aragane, D. Kulms, D. Metzger // J Cell Biol. – 1998. – Vol. 140 (1). – P. 171-182.
58. Arck, P.C. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage / P.C. Arck, A. Slominski, T.C. Theoharides // J Invest Dermatol. – 2006. – Vol. 126 (8). – P. 1697-1704.
59. Armstrong, A.W. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review / A.W. Armstrong, C. Read // JAMA. – 2020. – Vol. 323 (19). – P. 1945-1960.
60. Armstrong, A.W. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A.W. Armstrong, C.T. Harskamp, E.J. Armstrong // J Hypertens. – 2013. – Vol. 31 (3). – P. 433-442.
61. Armstrong, A.W. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011 / A.W. Armstrong, A.D. Robertson, J. Wu, et al. // JAMA Dermatol. – 2013. – Vol. 149 (10). – P. 1180-1185.
62. Armstrong, A.W. Patient Perspectives on Psoriatic Disease Burden: Results from the Global Psoriasis and Beyond Survey / A.W. Armstrong, B. Bohannon, S. Mburu // Dermatology. – 2023. – Vol. 239 (4) – P. 621-634.
63. Assarsson, M. Significant Changes in the Skin Microbiome in Patients with Chronic Plaque Psoriasis after Treatment with Narrowband Ultraviolet B /

M. Assarsson, A. Duvetorp, O. Dienes // *Acta Derm Venereol.* – 2018. – Vol. 98 (4). – P. 428-436.

64. Ashcroft, D.M. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis / D.M. Ashcroft, A.L. Po, H.C. Williams // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320 (7240). – P. 963-967.

65. Augustin, M. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema / M. Augustin, M.A. Radtke, G. Glaeske // *Dermatology.* – 2015. – Vol. 231 (1). – P. 35-40.

66. Averbeck, D. Recent advances in psoralen phototoxicity mechanism / D. Averbeck // *Photochem Photobiol.* – 1989. – Vol. 50 (6). – P. 859-882.

67. Bachelez, H. Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis / H. Bachelez, S.E. Choon, S. Marrakchi // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380 (10). – P. 981-983.

68. Balak, D.M. Drug-induced psoriasis: Clinical perspectives / D.M. Balak, E. Hajdarbegovic // *Psoriasis.* – 2017. – Vol. 7. – P. 87-94.

69. Balasubramaniam, P. Erythroderma: 90% skin failure / P. Balasubramaniam, J. Berth-Jones // *Hosp Med.* – 2004. – Vol. 65 (2). – P. 100-102.

70. Bardazzi, F. Nail Psoriasis: An Updated Review and Expert Opinion on Available Treatments, Including Biologics / F. Bardazzi, M. Starace, F. Bruni // *Acta Derm Venereol.* – 2019. – Vol. 99 (6). – P. 516-523.

71. Bareli, M. Monocyte Function in Psoriasis / M. Bareli, R. Gallily, H.A. Cohen, A. Wahba // *J Invest Dermatol.* – 1979. – Vol. 73. – P. 147-149.

72. Belambri, S.A. NADPH oxidase activation in neutrophils: Role of the phosphorylation of its subunits / S.A. Belambri, L. Rolas, H. Raad // *Eur J Clin Invest.* – 2018. – Vol. 48 (2). – P. 12951.

73. Belkaid, Y. Dialogue between skin microbiota and immunity / Y. Belkaid, J.A. Segre // *Science.* – 2014. – Vol. 346 (6212). – P. 954-959.

74. Blauvelt, A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis / A. Blauvelt // *Expert Opin Drug Saf.* – 2016. – Vol. 15 (10). – P. 1413-1420.

75. Boehncke, W.H. Autoreactive T-Lymphocytes in Inflammatory Skin Diseases / W.H. Boehncke, N.C. Brembilla // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1198.
76. Boehncke W.H. Psoriasis / W.H. Boehncke, M.P. Schon // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 983–994.
77. Bolumar, D. Polypeptide-corticosteroid conjugates as a topical treatment approach to psoriasis / D. Bolumar, M.D. Pérez Del Caz, P. Graff // *J Control Release.* – 2020. – Vol. 318. – P. 210-222.
78. Boraschi, D. The interleukin-1 receptor family / D. Boraschi, A. Tagliabue // *Semin Immunol.* – 2013. – Vol. 25. – P. 394–407.
79. Borgia, F. Role of Epithelium-Derived Cytokines in Atopic Dermatitis and Psoriasis: Evidence and Therapeutic Perspectives / F.Borgia, P. Custurone, L. Peterle // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11 (12). – P. 1843.
80. Borsky, P. Alarmins HMGB1, IL-33, S100A7, and S100A12 in Psoriasis Vulgaris / P. Borsky, Z. Fiala, C. Andrys // *Mediators Inflamm.* – 2020. – Vol. 15 (2020). – P. 8465083.
81. Bos, J.D. Topical treatments in psoriasis: Today and tomorrow / J.D.Bos, P.I. Spuls // *Clin Dermatol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 432–437.
82. Boutet, M.A. Distinct expression of interleukin (IL)-36 α , β and γ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease / M.A. Boutet, G. Bart, M. Penhoat // *Clin Exp Immunol.* – 2016. – Vol. 184 (2). – P. 159–173.
83. Bovenschen, H.J. Foxp3⁺ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin / H.J. Bovenschen, P.C. van de Kerkhof, P.E. van Erp // *J Investig Dermatol.* – 2011. – Vol. 131. – P. 1853–1860.
84. Bowcock, A.M. The genetics of psoriasis and autoimmunity / A.M. Bowcock // *Annu Rev Genomics Hum Genet.* – 2005. – Vol. 6. – P. 93-122.

85. Brenaut, E. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review / E. Brenaut, C. Horreau, C. Pouplard // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 27 (3). – P. 30–35.
86. Broggi, G. Palmoplantar Psoriasis: A Clinico-Pathologic Study on a Series of 21 Cases with Emphasis on Differential Diagnosis / G. Broggi, M. Failla, A. Palicelli, et al. // *Diagnostics (Basel).* – 2022. – Vol. 12 (12). – P. 3071.
87. Bu, J. Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review / J. Bu, R. Ding, L. Zhou, et al. // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 880201.
88. Buckner, J.H. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases / J.H.Buckner // *Nat Rev Immunol.* – 2010. – Vol. 10 (12). – P. 849-859.
89. Camela, E. New frontiers in personalized medicine in psoriasis / E. Camela, L. Potestio, G. Fabbrocini, et al. // *Expert Opin Biol Ther.* – 2022. – Vol. 22 (12). – P. 1431–1433.
90. Capon, F. Psoriasis and other complex trait dermatoses: from Loci to functional pathways/ F. Capon, A.D. Burden, R.C. Trembath // *J Invest Dermatol.* – 2012. – Vol. 132 (3 Pt 2). – P. 915-922.
91. Caproni, M. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial / M. Caproni, E. Antiga, L. Melani // *J Clin Immunol.* – 2009. – Vol. 29 (2). – P. 210-214.
92. Carrier, Y. Inter-regulation of th17 cytokines and the il-36 cytokines in vitro and in vivo: Implications in psoriasis pathogenesis / Y. Carrier, H.L. Ma, H.E. Ramon, et al. // *J Invest Dermatol.* – 2011. – Vol. 131 (12). – P. 2428–2437.
93. Castela, E. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of efficacy and treatment modalities / E. Castela, E. Archier, S.Devaux, et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2012. – Vol. 26 (3). – P. 36-46.
94. Cather, J.C. Patients' Perspectives on the Impact of Genital Psoriasis: A Qualitative Study / J.C. Cather, C. Ryan, K. Meeuwis, et al. // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2017. – Vol. 7 (4). – P. 447-461.

95. Cato, A.C. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways / A.C. Cato, A. Nestl, S. Mink // *Sci STKE*. – 2002. – Vol. 2002 (138). – P. 9.
96. Ceccarelli, M. New generation biologics for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. State of the art and considerations about the risk of infection / M. Ceccarelli, E. Venanzi Rullo, M. Berretta, et al. // *Dermatol Ther*. – 2021. – Vol. 34 (1). – P. 14660.
97. Chan, E.S. Methotrexate--how does it really work? / E.S. Chan, B.N. Cronstein // *Nat Rev Rheumatol*. – 2010. – Vol. 6 (3). – P. 175-178.
98. Chan, T.C. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment / T.C. Chan, J.E. Hawkes, J.G. Krueger // *Ther Adv Chronic Dis*. – 2018. – Vol. 9 (5). – P. 111-119.
99. Chang, C.C. Neutrophils in Psoriasis / C.C. Chang, W.J. Cheng, M. Korinek, et al. // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2376.
100. Chang, H.W. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization / H.W. Chang, D. Yan, R. Singh, et al. // *Microbiome*. – 2018. – Vol. 6 (1). – P. 154.
101. Chat, V.S. Clinical management of psoriasis patients during the COVID-19 pandemic / V.S. Chat, S.K. Uppal, D.G. Kearns, J.J. Wu // *J Dermatolog Treat*. – 2022. – Vol. 33 (2). – P. 1166-1167.
102. Chen, H. A genetic risk score combining ten psoriasis risk loci improves disease prediction / H. Chen, A. Poon, C. Yeung, et al. // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6(4). – P. 19454.
103. Chen, L. HLA-Cw6 and psoriasis / L. Chen, T.F. Tsai // *Br J Dermatol*. – 2018. – Vol. 178 (4). – P. 854-862.
104. Cheuk, S. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis / S. Cheuk, M. Wikén, L. Blomqvist, et al. // *J Immunol*. – 2014. – Vol. 192 (7). – P. 3111-3120.
105. Chiricozzi, A. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis /

A. Chiricozzi, E. Guttman-Yassky, M. Suárez-Fariñas, et al. // *J Invest Dermatol.* – 2011. – Vol. 131. – P. 677–687.

106. Chiricozzi, A. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis / A. Chiricozzi, P. Romanelli, E. Volpe, G. et al. // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19 (1). – P. 179.

107. Chularojanamontri, L. Long-term Safety and Drug Survival of Acitretin in Psoriasis: A Retrospective Observational Study / L. Chularojanamontri, N. Silpa-archa, C. Wongpraparut, P. Limphok // *Int. J. Dermatol.* – 2019. – Vol. 58 (5). – P. 593–599.

108. Clancy, D.M. Neutrophil extracellular traps can serve as platforms for processing and activation of IL-1 family cytokines / D.M. Clancy, C.M. Henry, G.P. Sullivan, S.J. Martin // *FEBS J.* – 2017. – Vol. 284 (11). – P. 1712-1725.

109. Clark, R.A. Gone but not forgotten: lesional memory in psoriatic skin / R.A. Clark // *J Invest Dermatol.* – 2011. – Vol. 131 (2). – P. 283–285.

110. Clebak, K.T. Autoimmune Skin Conditions: Psoriasis / K.T. Clebak, L.A. Helm, G. Foulke, M.Helm // *FP Essent.* – 2023. – Vol. 526. – P. 7-12.

111. Cogen, A.L. Staphylococcus epidermidis antimicrobial delta-toxin (phenol-soluble modulín-gamma) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A Streptococcus / A.L. Cogen, K. Yamasaki, J. Muto, et al. // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5 (1). – P. 8557.

112. Coondoo, A. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit / A. Coondoo, M. Phiske, S. Verma, K. Lahiri // *Indian Dermatol Online J.* – 2014. – Vol. 5 (4). – P. 416-425.

113. Cornell, R.C. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis / R.C. Cornell, R.B. Stoughton // *Arch Dermatol.* – 1985. – Vol. 121 (1). – P. 63-67.

114. Craig, S. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: up-to-date / S.Craig, R.B. Warren // *Expert Opin Biol Ther.* – 2020. – Vol. 20 (6). – P. 549-557.

115. Danielsen, K. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort / K. Danielsen, A.O. Olsen, T. Wilsgaard, A.S. Furberg // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 168 (6). – P. 1303–1310.

116. Danno, K. In vitro PUVA radiation abolishes fluorescent staining with epidermal cell and basement membrane zone markers / K.Danno, T. Horio // *Br J Dermatol.* – 1985. – Vol. 113 (4). – P. 391-396.

117. Damiani, G. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study / G. Damiani, N.L. Bragazzi, C.Karimkhani Aksut, et al. // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 8. – P. 743180.

118. Debets, R. Two novel IL-1 family members, IL-1 delta and IL-1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF-kappa B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2 / R. Debets, J.C. Timans, B. Homey, et al. // *J Immunol.* – 2001. – Vol. 167 (3). – P. 1440–1446.

119. D' Erme, A.M. IL-36 γ (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions / A.M. D'Erme, D. Wilsmann-Theis, J. Wagenpfeil, et al. // *J Invest Dermatol.* – 2015. – Vol. 135 (4). – P. 1025–1032.

120. Dietrich, D. Interleukin-36 potently stimulates human M2 macrophages, Langerhans cells and keratinocytes to produce pro-inflammatory cytokines / D. Dietrich, P. Martin, V. Flacher, et al. // *Cytokine.* – 2016. – Vol. 84. – P. 88-98.

121. Di Cesare, A. The IL-23 /Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis / A. Di Cesare, P. DiMeglio, F.O. Nestle // *J Investigative Dermatology.* – 2009. – Vol. 129 (6). – P. 1339–1350.

122. Di Lernia, V. Familial aggregation of moderate to severe plaque psoriasis / V. Di Lernia, E. Ficarelli, A. Lallas, C. Ricci // *Clin Exp Dermatol.* – 2014. – Vol. 39 (7). – P. 801-805.

123. Di Meglio, P. Psoriasis / P. Di Meglio, F. Villanova, F.O. Nestle // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2014. – Vol. 4 (8). – P. 015354.

124. Dinarello, C. IL-1 family nomenclature / C. Dinarello, W. Arend, J. Sims, et al. // *Nat Immunol.* – 2010. – Vol. 11 (11). – P. 973.

125. Dinning, A.J. Pyrithione biocides as inhibitors of bacterial ATP synthesis / A.J. Dinning, I.S. Al-Adham, I.M. Eastwood, et al. // *J Appl Microbiol.* – 1998. – Vol. 85 (1). – P. 141-146.

126. Dogra, S. Efficacy and Safety of Acitretin in Three Fixed Doses of 25, 35 and 50 mg in Adult Patients with Severe Plaque Type Psoriasis: A Randomized, Double Blind, Parallel Group, Dose Ranging Study / S. Dogra, A. Jain, A.J. Kanwar // *J. Eur. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 27 (3). – P. 305–311.

127. Dopytalska, K. Psoriasis in special localizations / K. Dopytalska, P. Sobolewski, A. Błaszczak, et al. // *Reumatologia.* – 2018. – Vol. 56 (6). – P. 392-398.

128. Doyle, J.A. Photosensitive psoriasis / J.A.Doyle // *Australas J Dermatol.* – 1984. – Vol. 25 (2). – P. 54-58.

129. Drago, L. Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis / L. Drago, R. De Grandi, G. Altomare, et al. // *Clin Mol Allergy.* – 2016. – Vol. 25 (14). – P. 2.

130. Dunn, E. Annotating genes with potential roles in the immune system: six new members of the IL-1 family / E. Dunn, J.E. Sims, M.J. Nicklin, L.A. O'Neill // *Trends Immunol.* – 2001. – Vol. 22 (10).– P. 533–536.

131. Eder, L. Trends in the Prevalence and Incidence of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Ontario, Canada: A Population-Based Study / L. Eder, J. Widdifield, C.F. Rosen, et al. // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2019. – Vol. 71 (8). – P.1084-1091.

132. Egeberg, A. Incidence and Prevalence of Psoriasis in Denmark / A. Egeberg, L. Skov, G.H. Gislason, et al. // *Acta Derm Venereol.* – 2017. – Vol. 97 (7). – P. 808-812.

133. Elias, P.M. Epidermal vascular endothelial growth factor production is required for permeability barrier homeostasis, dermal angiogenesis, and the development of epidermal hyperplasia: implications for the pathogenesis of psoriasis / P.M. Elias, J. Arbiser, B.E. Brown, et al. // *Am J Pathol.* – 2008. – Vol. 173 (3). – P. 689–699.

134. Elmets, C.A. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures / C.A. Elmets, N.J. Korman, E.F. Prater, et al. // *J Am Acad Dermatol.* – 2021. – Vol. 84 (2). – P.432-470.

135. Esaki, K. Mizuno N. Effect of psoralen + ultraviolet-A on the chemotactic activity of polymorphonuclear neutrophils towards anaphylatoxin C5a des Arg / K. Esaki, N. Mizuno // *Photochem Photobiol.* –Vol. 55 (5). – P. 783-788.
136. Fahlén, A. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin / A. Fahlén, L. Engstrand, B.S. Baker, et al. // *Arch Dermatol Res.* – 2012. – Vol. 304 (1). – P. 15-22.
137. Falk, E.S. Prevalence of psoriasis in a Norwegian Lapp population/ E.S. Falk, O. Vandbakk // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* – 1993. – Vol. 182. – P. 6-9.
138. Farber, E.M. Erythrodermic (exfoliative) psoriasis / E.M. Farber, L. Nall // *Cutis.* – 1993. – Vol. 51 (2). – P. 79-82.
139. Farooq, M. Mutation analysis of the IL36RN gene in 14 Japanese patients with generalized pustular psoriasis / M. Farooq, H. Nakai, A. Fujimoto, et al. // *Hum Mutat.* – 2013. – Vol. 34 (1). – P. 176–183.
140. 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 (Engl Ed).* – 2019. – Vol. 110 (5). – P. 3 85-392.
141. Finlay, A.Y. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use /A.Y. Finlay, G.K. Khan // *Clin Exp Dermatol.* – 1994. – Vol. 19 (3). – P. 210-216.
142. Fitch, E. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines / E. Fitch, E. Harper, I. Skorcheva, et al. // *Curr Rheumatol Rep.*– 2007. – Vol. 9(6). – P. 461–467.
143. Fluhr, J.W. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis / J.W. Fluhr, C. Cavallotti, E. Berardesca // *Clin Dermatol.* – 2008. – Vol. 26 (4). – P. 380-386.
144. Foster, A.M. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin / A.M. Foster, J. Baliwag, C.S. Chen, et al. // *J Immunol.* – 2014. – Vol. 192. – P. 6053–6061.

145. Fotiadou, C. Psoriasis and uveitis: links and risks / C. Fotiadou, E. Lazaridou // *Psoriasis (Auckl)*. – 2019. – Vol. 28 (9). – P. 91-96.
146. Fredriksson, T. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid / T. Fredriksson, U. Pettersson // *Dermatologica*. – 1978. – Vol. 157 (4). – P. 238-244.
147. Fry, L. Triggering psoriasis: the role of infections and medications / L. Fry, B.S. Baker // *Clin Dermatol*. – 2007. – Vol. 25 (6). – P. 606-615.
148. Furuhashi, T. Photo(chemo)therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis / T. Furuhashi, C. Saito, K. Torii, et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 54895.
149. Gall, J.S. Infliximab for the treatment of plaque psoriasis / J.S. Gall, R.E. Kalb // *Biologics*. – 2008. – Vol. 2 (1). – P. 115-124.
150. Ganesan, R. Generation and functional characterization of anti-human and anti-mouse IL-36R antagonist monoclonal antibodies / R. Ganesan, E.L. Raymond, D. Mennerich, et al. // *MAbs*. – 2017. – Vol. 9 (7). – P. 1143-1154.
151. Ganguly, D. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8 / D. Ganguly, G. Chamilos, R. Lande, et al. // *J Exp Med*. – 2009. – Vol. 206. – P. 1983–1994.
152. Gao, Z. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions / Z. Gao, C.H. Tseng, B.E. Strober, et al. // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3 (7). – P. 2719.
153. Garcia-Rodriguez, S. Increased gene expression of Toll-like receptor 4 on peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis / S. Garcia-Rodriguez, S. Arias-Santiago, R. Perandrés-López, et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2013. – Vol. 27 (2). – P.242-250.
154. Geller, S. Mycosis fungoides, Psoriasis and Anti-PD-1 - A New Aspect of Known Associations / S. Geller, M. Pulitzer, S.M. Horwitz, et al. // *J Dtsch Dermatol Ges*. – 2019. – Vol. 17. – P.186-188.
155. Georgescu, S.R. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis / S.R. Georgescu, M. Tampa, C. Caruntu, et al. // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20 (3). – P. 739.

156. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // *J Am Coll Dent.* – 2014. – Vol. 81 (3). – P. 14-18.

157. Germán, B. Disrupting the IL-36 and IL-23/IL-17 loop underlies the efficacy of calcipotriol and corticosteroid therapy for psoriasis / B.Germán, R. Wei, P. Hener, et al. // *JCI Insight.* – 2019. – Vol. 4. – P. 123390.

158. Gervin, K. DNA methylation and gene expression changes in monozygotic twins discordant for psoriasis: identification of epigenetically dysregulated genes / K.Gervin, M.D. Vigeland, M. Matningsdal, et al. // *PLoS Genet.*– 2012. – Vol. 8 (1). – P. 1002454.

159. Gilliet, M. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation / M.Gilliet, R. Lande // *Curr Opin Immunol.* – 2008. –Vol. 20 (4). – P. 401–407.

160. Girolomoni, G. Psoriasis and systemic inflammation: underdiagnosed enthesopathy / G. Girolomoni, P. Gisondi // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2009. – Vol. 23 (1). – P. 3-8.

161. Golden, J.B. Chronic Psoriatic Skin Inflammation Leads to Increased Monocyte Adhesion and Aggregation / J.B. Golden, S.G. Groft, M.V.Squeri, et al. // *J Immunol.* – 2015. – Vol. 195. – P. 2006-2018.

162. Goodman, W.A. Regulation generation: the suppressive functions of human regulatory T cells / W.A. Goodman, K.D. Cooper, T.S. McCormick // *Crit Rev Immunol.* – 2012. – Vol. 32 (1). – P. 65-79.

163. Gottlieb, A.B. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques / A.B. Gottlieb, F. Chamian, S. Masud, et al. // *J Immunol.* – 2005. – Vol. 175 (4). – P. 2721–2729.

164. Gregorio, J. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons / J. Gregorio, S. Meller, C.Conrad, et al. // *J Exp Med.* – 2010. – Vol. 207 (13). – P. 2921-2930.

165. Grewe, M. Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation / M. Grewe, K. Gyufko, J. Krutmann // *J Invest Dermatol.* – 1995. – Vol. 104 (1). – P.3-6.

166. Grice, E.A. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome / E.A. Grice, H.H. Kong, S. Conlan, et al. // *Science.* – 2009. – Vol. 324 (5931). – P.1190-1192.

167. Griffiths, C.E. Psoriasis and atopic dermatitis / C.E. Griffiths, P.V. Kerkhof, M. Czarnecka-Operacz // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2017. – Vol. 7 (1). – P.31-41.

168. Griffiths, C.E.M. Psoriasis / C.E.M. Griffiths, A.W. Armstrong, J.E. Gudjonsson, J.N.W.N. Barker // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397 (10281). – P. 1301-1315.

169. Gudjonsson, J.E. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis / J.E. Gudjonsson, A. Johnston, H. Sigmundsdottir, H. Valdimarsson // *Clin Exp Immunol.* – 2004. – Vol. 135 (1). – P. 1-8.

170. Gudjonsson, J.E. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study / J.E. Gudjonsson, A.M. Thorarinsson, B. Sigurgeirsson, et al. // *Br J Dermatol.* – 2003. – Vol. 149 (3). – P. 530-534.

171. Gunes, A.T. Possible Triggering Effect of Influenza Vaccination on Psoriasis / A.T. Gunes, E. Fetil, S. Akarsu, et al. // *J Immunol Res.* – 2015. – Vol. 2015. – P.258430.

172. Hansel, A. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses / A. Hansel, C. Gunther, J. Ingwersen, et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – P.787–794.

173. Harden, J.L. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review / J.L. Harden, J.G. Krueger, A.M. Bowcock // *J Autoimmun.* – 2015. – Vol. 64. – P. 66-73.

174. Haroon, M. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires / M. Haroon, B. Kirby, O. FitzGerald // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72 (5). – P. 736-40.

175. Harper, E.G. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis / E.G. Harper, C. Guo, H. Rizzo, et al. // *J Invest Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 2175–2183.

176. Hawkes, J.E. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies / J.E. Hawkes, T.C. Chan, J.G. Krueger // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 140. – P. 645–653.

177. Hegyi, Z. Vitamin D analog calcipotriol suppresses the Th17 cytokine-induced proinflammatory S100 “alarmins” psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) in psoriasis / Z. Hegyi, S. Zwicker, D. Bureik, et al. // *J Invest Dermatol.* – 2012. – Vol. 132 (5). – P. 1416–1424.

178. Heydendael, V.M. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis / V.M. Heydendael, P.I. Spuls, B.C. Opmeer, et al. // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349 (7). – P. 658–665.

179. Higgins, J. IL-36 α induces maturation of Th1-inducing human MDDC and synergises with IFN- γ to induce high surface expression of CD14 and CD11c / J. Higgins, S. Mutamba, Y. Mahida, et al. // *Hum Immunol.* – 2015. – Vol. 76. – P. 245–253.

180. Hirahara, K. CD4⁺T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm / K. Hirahara, T. Nakayama // *Int Immunol.* – 2016. – Vol. 28 (4). – P. 163–171.

181. Horiuchi, T. Transmembrane TNF- α : Structure, function and interaction with anti-TNF agents / T. Horiuchi, H. Mitoma, S. Harashima, et al. // *Rheumatology (Oxford).* – 2010. – Vol. 49 (7). – P. 1215–1228.

182. Huang, Y.H. Familial Aggregation of Psoriasis and Co-Aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families / Y.H. Huang, C.F. Kuo, L.H. Huang, M.Y. Hsieh // *J ClinMed.* – 2019. – Vol. 8 (1). – P. 115.

183. Icen, M. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study / M. Icen, C.S. Crowson, M.T. McEvoy, et al. // *J Am Acad Dermatol.* – 2009. – Vol. 60 (3). – P. 394–401.

184. Javitz, H.S. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States / H.S. Javitz, M.M. Ward, E. Farber, et al. // *J Am Acad Dermatol.* – 2002. – Vol. 46 (6). – P. 850-860.
185. Jensen, P. Psoriasis and Obesity / P. Jensen, L. Skov // *Dermatology.* – 2016. – Vol. 232 (6). – P. 633-639.
186. Jiang, W.Y. Mast cell density and IL-8 expression in nonlesional and lesional psoriatic skin / W.Y. Jiang, A.D. Chattedee, S.P. Raychaudhuri, et al. // *Int J Dermatol.* – 2001. – Vol. 40. – P. 699–703.
187. Johnson-Huang L.M. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques / L.M. Johnson-Huang, M. Suárez-Fariñas, M. Sullivan-Whalen, et al. // *J Invest Dermatol.* – 2010. – Vol. 130 (11). – P. 2654-2663.
188. Johnson, R. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes / R. Johnson, L. Staiano-Coico, L. Austin, et al. // *Photochem Photobiol.* – 1996. – Vol. 63 (5). – P. 566-571.
189. Johnston, A. IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial peptide expression / A. Johnston, X. Xing, A.M. Guzman, et al. // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 186. – P. 2613–2622.
190. Kapoor, B. Psoriasis: Interplay between dysbiosis and host immune system / B. Kapoor, M. Gulati, P. Rani, R. Gupta // *Autoimmun Rev.* – 2022. – Vol. 21 (11). – P. 103169.
191. Katayama, H. Development of psoriasis by continuous neutrophil infiltration into the epidermis / H. Katayama // *Exp Dermatol.* – 2018. – Vol. 27 (10). – P. 1084-1091.
192. Kielbowski, K. The Role of Adipokines in the Pathogenesis of Psoriasis / K. Kielbowski, E. Bakinowska, P. Ostrowski, et al. // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24 (7). – P.6390.

193. Kim, G.K. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated? : understanding pathophysiology and clinical relevance / G.K. Kim, J.Q. DelRosso // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2010. – Vol. 3 (1). – P.32-38.
194. Kim, T.G. The Origin of Skin Dendritic Cell Network and Its Role in Psoriasis / T.G. Kim, S.H. Kim, M.G. Lee // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 19 (1). – P. 42.
195. Kim, W.B. Diagnosis and management of psoriasis / W.B. Kim, D. Jerome, J. Yeung // *Can Fam Physician.* – 2017. – Vol. 63 (4). – P. 278-285.
196. Koca, R. Guttate psoriasis-like lesions following BCG vaccination / R. Koca, H.C. Altinyazar, G. Numanoglu, M. Unalacak // *J Trop Pediatr.* – 2004. – Vol. 50. –P.178–179.
197. Kontzias, C. More New Therapeutics for Psoriasis / C. Kontzias, S.R. Feldman // *Cutis.* – 2023. – Vol. 111 (2). – P. 63-64.
198. Kragballe, K. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris / K. Kragballe, B.T. Gjertsen, D. De Hoop, et al. // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337 (8735). – P. 193-196.
199. Krishnamurthy, K. To treat or not to treat? Management of guttate psoriasis and pityriasis rosea in patients with evidence of group A Streptococcal infection / K. Krishnamurthy, A. Walker, C.A. Gropper, C. Hoffman // *J Drugs Dermatol.* – 2010. – Vol. 9 (3). – P. 241-250.
200. Krueger, J.G. Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of intraepidermal T cells / J.G. Krueger, J.T. Wolfe, R.T.Nabeya, et al. // *J Exp Med.*– 1995.– Vol. 182 (6). – P. 2057-2068.
201. Kulms, D. Nuclear and cell membrane effects contribute independently to the induction of apoptosis in human cells exposed to UVB radiation / D. Kulms, B. Pöppelmann, D.Yarosh, et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1999. – Vol. 96 (14). – P. 7974-7979.
202. Kulawik-Pióro, A. Polymeric Gels and Their Application in the Treatment of Psoriasis Vulgaris: A Review / A. Kulawik-Pióro, M. Miastkowska // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 (10). – P. 5124.

203. Küster, D. Cost-effectiveness of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in the German health care setting / D. Küster, A. Nast, S. Gerdes, et al. // *Arch Dermatol Res* . – 2016. – Vol. 308. – P. 249–261.
204. Laws, P.M. Topical treatment of psoriasis / P.M. Laws, H.S. Young // *Expert Opin Pharmacother*. – 2010. – Vol. 11 (12). – P. 1999-2009.
205. Lebwohl, M. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy/ M.Lebwohl, S. Ali// *J Am Acad Dermatol*. – 2001. – Vol. 45(4). – P.487-498.
206. Lee, E.B. Psoriasis risk factors and triggers / E.B. Lee, K.K. Wu, M.P. Lee, et al. // *Cutis*. – 2018. – Vol. 102 (5S). – P. 18-20.
207. Lee, E.J. Smoking and risk of psoriasis: A nationwide cohort study / E.J. Lee, K.D. Han, J.H. Han, J.H. Lee // *J Am Acad Dermatol*. – 2017. – Vol. 77. – P. 573–575.
208. Leonardi, C.L. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (phoenix 1) / C.L. Leonardi, A.B. Kimball, K.A.Papp, et al. // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 1665–1674.
209. Levine, D. Evaluation and management of psoriasis: an internist's guide / D. Levine, A. Gottlieb // *Med Clin North Am*. – 2009. – Vol. 93 (6). – P. 1291–303.
210. Li, B. The role of Th17 cells in psoriasis / B. Li, L. Huang, P. Lv, et al. // *Immunol Res*. – 2020. – Vol. 68 (5). – P. 296-309.
211. Loden, M. Role of Topical Emollients and Moisturizers in the Treatment of dry skin barrier disorders / M. Loden // *Am J Clin.Dermatol*. – 2003. – Vol. 4. – P. 771–788.
212. Lovato, P. Calcipotriol and betamethasone dipropionate exert additive inhibitory effects on the cytokine expression of inflammatory dendritic cell-Th17 cell axis in psoriasis / P. Lovato, H. Norsgaard, Y. Tokura, M.A. Ropke // *J Dermatol Sci*. – 2016. – Vol. 81. – P. 153–164.
213. Love, T.J. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006 / T.J. Love,

A.A. Qureshi, E.W. Karlson, et al. // *Arch Dermatol.* – 2011. – Vol. 147 (4). – P. 419–424.

214. Lu, J. CD19+ B cell subsets in the peripheral blood and skin lesions of psoriasis patients and their correlations with disease severity / J. Lu, Y. Ding, X. Yi // *Braz J Med Biol Res.* – 2016. – Vol. 49 (9) – P. 5374.

215. Mações, C.O. Generalized pustular psoriasis: the new era of treatment with IL-36 receptor inhibitors / C.O. Mações, A.M. Lé, T.Torres // *J Dermatolog Treat.* – 2022. – Vol. 33 (7). – P. 2911-2918.

216. Macias, V.C. Psoriasis triggered by tetanus-diphtheria vaccination / V.C. Macias, D. Cunha // *Cutan Ocul Toxicol.* – 2013. – Vol. 32 (2). – P. 164–165.

217. Man, X.Y. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors on keratinocytes in psoriasis: regulated by calcium independent of VEGF / X.Y. Man, X.H. Yang, S.Q. Cai, et al. // *J Cell Mol Med.* – 2008. – Vol. 12 (2). – P. 649–660.

218. Mann, J.J. Zinc pyrithione induces apoptosis and increases expression of Bim / J.J. Mann, P.J. Fraker // *Apoptosis.* – 2005. – Vol. 10 (2). – P. 369-379.

219. Mariette, X. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study / X. Mariette, F. FörgerF, B. Abraham, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2018. – Vol. 77 (2). – P. 228-233.

220. Markham, T. Resolution of endothelial activation and down-regulation of Tie2 receptor in psoriatic skin after infliximab therapy / T. Markham, R. Mullan, L. Golden-Mason, et al. // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. – Vol. 54 (6). – P. 1003–1012.

221. Marrie, R.A. Increased incidence and prevalence of psoriasis in multiple sclerosis / R.A. Marrie, S.B. Patten, H. Tremlett, et al. // *Mult Scler Relat Disord.* – 2017. – Vol. 13. – P. 81-86.

222. Marson, J.W. Newer Therapies in Psoriasis / J.W. Marson, M.L. Snyder, M.G. Lebwohl // *Med Clin North Am.* – 2021. – Vol. 105 (4). – P. 627-641.

223. Martin, B.A. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? / B.A. Martin, R.J. Chalmers, N.R. Telfer // *Arch Dermatol.* – 1996. – Vol. 132 (6). – P. 717–718.

224. Martin, G. Pathological crosstalk in vitro between T lymphocytes and lesional keratinocytes in psoriasis: necessity of direct cell-to-cell contact / G. Martin, S. Guérard, M.M. Fortin, et al. // *Lab Invest.* – 2012. – Vol. 92 (7). – P. 1058-1070.

225. Mashiko, S. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopic dermatitis / S. Mashiko, S. Bouguermouh, M. Rubio, et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 136. – P. 351–359.

226. Mason, A. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: an abridged Cochrane systematic review / A. Mason, J. Mason, M. Cork, et al. // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – Vol. 69 (5). – P. 799-807.

227. Matsushita, T. Regulatory and effector B cells: Friends or foes? / T. Matsushita // *J Dermatol Sci.* – 2019. – Vol. 93(1). – P. 2-7.

228. Meehansan, J. Methotrexate, but not narrowband ultraviolet B radiation, suppresses interleukin-33 mRNA levels in psoriatic plaques and protein levels in serum of patients with psoriasis / J. Meehansan, U. Subpayasarn, S. Ponnikorn, et al. // *J Dermatol.* – 2018. – Vol. 45 (3). – P. 322-325.

229. Meeuwis, K.A. `Genital psoriasis: a questionnaire-based survey on a concealed skin disease in the Netherlands / K.A. Meeuwis, J.A. de Hullu, M.E. de Jager, et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2010. – Vol. 24 (12). – P. 1425-1430.

230. Meeuwis, K.A. Patients' experience of psoriasis in the genital area / K.A. Meeuwis, P.C. van de Kerkhof, L.F. Massuger, et al. // *Dermatology.* – 2012. – Vol. 224 (3). – P. 271-276.

231. Mermelstein, F.H. Inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity in A431 human epidermoid cells following psoralen/ultraviolet light treatment / F.H. Mermelstein, T.F. Abidi, J.D. Laskin // *Mol Pharmacol.* – 1989. – Vol. 36 (6). – P. 848-855.

232. Micali, G. Inverse Psoriasis: From Diagnosis to Current Treatment Options / G. Micali, A.E. Verzi, G. Giuffrida, et al. // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2019. – Vol. 12. – P. 953–959.

233. Moan, J. Effects of UV radiation of cells / J. Moan, M.J. Peak // *J Photochem Photobiol B.* – 1989. – Vol. 4 (1). – P. 21-34.

234. Morizane, S. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis / S. Morizane, R.L. Gallo // *J Dermatol.* – 2012. – Vol. 39 (3). – P. 225-230.

235. Muchenberger, S. The combination of oral acitretin and bath PUVA for the treatment of severe psoriasis / S. Muchenberger, E. Schöpf, J. C.Simon // *Br J Dermatol.* – 1997. – Vol. 137 (4). – P. 587-589.

236. Mulero, J.J. IL1HY1: A novel interleukin-1 receptor antagonist gene / J.J. Mulero, A.M. Pace, S.T. Nelken, et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1999. – Vol. 263 (3). – P. 702-706.

237. Murphy, G. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines / G.Murphy, K. Reich // *J EurAcad Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol. 25 (4). – P. 3– 8.

238. Mussi, A. Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis / A. Mussi, C. Bonifati, M. Carducci, et al. // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 1997. – Vol. 11 (3). – P. 115-118.

239. Naik, S. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals / S. Naik, N. Bouladoux, C. Wilhelm, et al. // *Science.* – 2012. –Vol. 337 (6098). – P. 1115-1119.

240. Nakabo S. Neutrophils as Drivers of Immune Dysregulation in Autoimmune Diseases with Skin Manifestations / S. Nakabo, J. Romo-Tena, M.J. Kaplan // *J Invest Dermatol.* – 2022. – Vol. 142 (3 Pt B). – P.823-833.

241. Nakagawa, S. Staphylococcus aureus virulent PSM α peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation / S. Nakagawa, M. Matsumoto, Y. Katayama, et al. // *Cell Host Microbe.* – 2017. – Vol. 22. – P. 667-677.

242. Nakatsuji, T. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis / T. Nakatsuji, T.H. Chen, S. Narala, et al. // *Sci Transl Med.* – 2017. – Vol. 9 (378). – P.4680.

243. Naldi, L. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study / L. Naldi, L. Peli, F. Parazzini, C.F.Carrel; Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiological Research in Dermatology // *J Am Acad Dermatol.* – 2001. – Vol. 44 (3). – P.433– 438.

244. Naldi, L. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks / L. Naldi, C.E. Griffiths // *Br J Dermatol.* – 2005. – Vol. 152 (4). – P.597-615.

245. Nedoszytko, B. The role of regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and neoplastic skin diseases. Part II: The Treg role in skin diseases pathogenesis / B. Nedoszytko, M. Lange, M. Sokołowska-Wojdyło, et al. // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2017. – Vol. 34 (5). – P. 405-417.

246. Nestle, F.O. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of t lymphocytes and induction of th1 type cytokines / F.O. Nestle, L.A. Turka, B.J. Nickoloff // *J Clin Investig.* – 1994. – Vol. 94. – P. 202–209.

247. Nguyen, T.T. Interleukin-36 cytokines enhance the production of host defense peptides psoriasin and LL-37 by human keratinocytes through activation of MAPKs and NF- κ B / T.T. Nguyen, F. Niyonsaba, H. Ushio, et al. // *J Dermatol Sci.* – 2012. – Vol. 68 (1). – P. 63-66.

248. Niu, X. Acitretin exerted a greater influence on T-helper (Th)1 and Th17 than on Th2 cells in treatment of psoriasis vulgaris / X. Niu, W. Cao, H. Ma, et al. // *J Dermatol.* – 2012. – Vol. 39 (11). – P. 916-921.

249. Ocampo, D.V. Psoriatic arthritis / D.V. Ocampo, D. Gladman // *F1000Res.* – 2019. – Vol. 8. – P. 1000.

250. Oh, J. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome / J.Oh, A.L.Byrd, C.Deming, et al.; NISC Comparative Sequencing Program; H.H.Kong, J.A.Segre // *Nature*. – 2014. – Vol. 514 (7520). – P.59-64.

251. Omland, S.H. Psoriasis inversa: A separate identity or a variant of psoriasis vulgaris? / S.H. Omland, R. Gniadecki // *Clin Dermatol*. – 2015. – Vol. 33 (4). – P.456-461.

252. Ortonne, J. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm / J. Ortonne, S. Chimenti, T. Luger, et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2009. – Vol. 23. – P. 1435–1444.

253. Ottaviani, C. CD56brightCD16(-) NK cells accumulate in psoriatic skin in response to CXCL10 and CCL5 and exacerbate skin inflammation / C.Ottaviani, F. Nasorri, C.Bedini, et al. // *Eur J Immunol*. – 2006. – Vol. 36. – P. 118–128.

254. Ovejero-Benito, M.C. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Moderate-to-Severe Psoriasis / M.C. Ovejero-Benito, E.Muñoz-Aceituno, A. Reolid, et al. // *Am J Clin Dermatol*. – 2018. – Vol. 19 (2). – P. 209-222.

255. Palomino, D.C. Chemokines and immunity / D.C. Palomino, L.C. Marti // *Einstein (Sao Paulo)*. – 2015. – Vol. 13 (3). – P. 469-473.

256. Parisi, R. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study / R.Paris, I.Y.K. Iskandar, E. Kontopantelis, et al. // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. 1590.

257. Pasch, M.C. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options / M.C. Pasch // *Drugs*. – 2016. – Vol. 76 (6). – P. 675-705.

258. Pfaff, C.M. The psoriasis-associated IL-17A induces and cooperates with IL-36 cytokines to control keratinocyte differentiation and function / C.M. Pfaff, Y.Marquardt, K.Fietkau, et al. // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7 (1). –P. 15631.

259. Pietraforte, I. Autoreactive T-Cells in Psoriasis: Are They Spoiled Tregs and Can Therapies Restore Their Functions? / I.Pietraforte, L. Frasca // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24 (5). – P. 4348.

260. Piskin, G. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin / G.Piskin, R.M.R. Sylva-Steenland, J.D.Bos // *J Immunol.* – 2006. – Vol. 176 (3). – P.1908–1915.

261. Pochernina, V.V. TLR expression on peripheral blood monocytes in patients with psoriasis / V.V. Pochernina, A.M.Daschuk // *Wiad Lek.* – 2020. – Vol. 73 (2). – P. 401– 404.

262. Polese, B. Innate Lymphocytes in Psoriasis / B. Polese, H. Zhang, B. Thurairajah // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 242.

263. Puig, L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis / L. Puig // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 15 (6). – P. 589–597.

264. Punnonen, K. Effects of in vitro UVA irradiation and PUVA treatment on membrane fatty acids and activities of antioxidant enzymes in human keratinocytes / K. Punnonen, C.T. Jansén, A.Puntala // *J Invest Dermatol.* – 1991. – Vol. 96 (2). – P. 255– 259.

265. Qin, X. Acitretin modulates HaCaT cells proliferation through STAT1- and STAT3-dependent signaling / X.Qin, C.Chen, Y.Zhang, et al. // *Saudi Pharm J.* – 2017. – Vol. 25 (4). – P.620– 624.

266. Rademaker, M. Psoriasis and cancer. An Australian/New Zealand narrative / M. Rademaker, D.M. Rubel, K. Agnew, et al. // *Australas J Dermatol.* – 2019. – Vol. 60 (1). – P.12-18.

267. Raychaudhuri, S.K. Diagnosis and classification of psoriasis / S.K. Raychaudhuri, E. Maverakis, S.P. Raychaudhuri // *Autoimmun Rev.* – 2014. – Vol. 13 (4-5). – P. 490-495.

268. Raychaudhuri, S.P. Comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis / S.P. Raychaudhuri, J.A. Gross // *Pediatr Dermatol.* – 2000. – Vol. 17 (3). – P. 174 –178.

269. Reich, K. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from

the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial / K.Reich, A.W.Armstrong, P.Foley, et al. // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 76 (3). – P. 418-431.

270. Rendon, A. Psoriasis Pathogenesis and Treatment / A. Rendon, K. Schäkel // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20 (6). – P.1475.

271. Richards, H.L. Adherence to treatment in patients with psoriasis / H.L. Richards, D.G. Fortune, C.E. Griffiths // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2006. – Vol. 20 (4). – P.370-379.

272. Ritchlin, C.T. Psoriatic Arthritis / C.T. Ritchlin, R.A. Colbert, D.D. Gladman // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376 (10). – P. 957-970.

273. Rogers, J.S. Increased scalp skin lipids in response to antidandruff treatment containing zinc pyrithione / J.S. Rogers, A.E. Moore, H. Meldrum // *Arch Dermatol Res.* – 2003. – Vol. 295 (3). – P. 127-129.

274. Ronai, Z.A. Inducible cellular responses to ultraviolet light irradiation and other mediators of DNA damage in mammalian cells / Z.A. Ronai, M.E. Lambert, I.B. Weinstein // *Cell BiolToxicol.* – 1990. – Vol. 6 (1). – P. 105-126.

275. Roszkiewicz, M. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis / M. Roszkiewicz, K. Dopytalska, E.Szymańska, et al. // *Ann Agric Environ Med.* – 2020. – Vol. 27 (3). – P. 335-342.

276. Rousset, L. Stress and psoriasis / L. Rousset, B. Halioua // *Int J Dermatol.* – 2018. – Vol. 57 (10). – P. 1165-1172.

277. Rutter, K.J. Severely photosensitive psoriasis: A phenotypically defined patient subset / K.J. Rutter, R.E. Watson, L.F. Cotterell, et al. // *J Invest Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 861–2867.

278. Salem, S.A. Bath psoralen+ultraviolet A photochemotherapy vs. narrow band-ultraviolet B in psoriasis: a comparison of clinical outcome and effect on circulating T-helper and T-suppressor/cytotoxic cells / S.A.Salem, M.A. Barakat, C.M. Morcos // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* – 2010. – Vol. 26 (5). – P. 235-242.

279. Sachen, K.L. Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions / K.L. Sachen, C.N. Arnold Greving, J.E. Towne // *Cytokine*. – 2022. – Vol. 56. – P. 155897.
280. Sánchez, F. STG does not associate with psoriasis in the Swedish population / F.Sánchez, S.J. Holm, L. Mallbris, et al. // *Exp Dermatol*. – 2004. – Vol. 13 (7). – P. 413-418.
281. Santini, S.M. Interferon- α -conditioned human monocytes combine a TH1-orienting attitude with the induction of autologous TH17 responses: role of IL-23 and IL-12 / S.M. Santini, C. Lapenta, S. Donati, et al. // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6 (2). – P. 17364.
282. Sato, Y. Role of Innate Immune Cells in Psoriasis / Y.Sato, E.Ogawa, R.Okuyama // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21 (18). – P. 6604.
283. Sbidian, E. National survey of psoriasis flares after 2009 monovalent H1N1/seasonal vaccines / E. Sbidian, P. Eftekahri, M.Viguier, et al. // *Dermatology*. – 2014. – Vol. 229 (2). – P.130-135.
284. Schadler, E.D. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis / E.D. Schadler, B. Ortel, S.L. Mehlis // *Dis Mon*. – 2019. – Vol. 65 (3). – P. 51-90.
285. Schäfer, I. Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland--Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung [Epidemiology of psoriasis in Germany--analysis of secondary health insurance data] / I. Schäfer, S.J. Rustenbach, M. Radtke, et al. // *Gesundheitswesen*. – 2011. – Vol. 73 (5). – P. 308-313.
286. Schottelius, A.J. Biology of tumor necrosis factor-alpha- implications for psoriasis / A.J. Schottelius, L.L. Moldawer, C.A.Dinarello, et al. // *Exp Dermatol*. – 2004. – Vol. 13 (4). – P. 193-222.
287. Schwarz, A. Molecular determinants of UV-induced immunosuppression / A. Schwarz, T.Schwarz // *Exp Dermatol*. – 2002. – Vol. 11 (1). – P. 9-12.
288. Senra, L. Keratinocyte-Derived IL-17E Contributes to Inflammation in Psoriasis / L. Senra, R. Stalder, D.A. Martinez, et al. // *J Investig Dermatol*. – 2016. – Vol. 136. – P. 1970–1980.

289. Shao, S. Neutrophil extracellular traps promote inflammatory responses in psoriasis via activating epidermal TLR4/IL-36R crosstalk / S.Shao, H.Fang, E.Dang, et al. // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 5 (10). – P. 746.
290. Silfvast-Kaiser, A.S. A narrative review of psoriasis and multiple sclerosis: links and risks / A.S.Silfvast-Kaiser, K. B. Homan, B.Mansouri // *Psoriasis (Auckl).* – 2019. – Vol. 9. – P. 81–90.
291. Simanski, M. Staphylococcus epidermidis-induced Interleukin-1 Beta and Human Beta-defensin-2 Expression in Human Keratinocytes is Regulated by the Host Molecule A20 (TNFAIP3) / M.Simanski, A.S. Erkens, F. Rademacher // *Acta Derm Venereol.* – 2019. – Vol. 99 (2) – P.181–187.
292. Singh, R. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications / R.Singh, S.Koppu, P.O.Perche // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 (23). – P.12793.
293. Stern, R.S. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA): a metaanalysis / R.S. Stern, E.J. Lunder // *Arch Dermatol.* – 1998. – Vol. 134. – P. 1582-1585.
294. Stern, R.S. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA / R.S. Stern, PUVA Follow up Study // *J Am Acad Dermatol.* – 2001. – Vol. 44 (5). – P. 755-761.
295. Suarez-Farinas, M. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes / M.Suarez-Farinas, J.Fuentes-Duculan, M.A. Lowes // *J Invest Dermatol.* – 2011. – Vol. 131. – P. 391–400.
296. Sugiyama, H. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation / H.Sugiyama, R. Gyulai, E. Toichi, et al. / *J Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 164–173.
297. Swindell, W.R. RNA-Seq Analysis of IL-1B and IL-36 Responses in Epidermal Keratinocytes Identifies a Shared MyD88-Dependent Gene Signature / W.R. Swindell, M.A.Beamer, M.K. Sarkar, et al. // *Front Immunol.* – 2018. –Vol. 9. – P. 80.

298. Szepietowski, J.C. Pruritus in psoriasis: An update / J.C. Szepietowski, A. Reich // *Eur J Pain*. – 2016. – Vol. 20. – P. 41–46.

299. Takahashi, T. Psoriasis and Antimicrobial Peptides / T. Takahashi, K. Yamasaki // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21 (18). – P. 6791.

300. Taléns-Visconti, R. New Vehiculation Systems of Mometasone Furoate for the Treatment of Inflammatory Skin Diseases / R. Taléns-Visconti, M. Perra, A. Ruiz-Saurí // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14 (12). – P. 2558.

301. Tao, X. Interleukin 36 α Attenuates Sepsis by Enhancing Antibacterial Functions of Macrophages / X.Tao, Z.Song, C.Wang, et al. // *J Infect Dis*. – 2017. – Vol. 215. – P. 321–332.

302. Tauber, M. IL36RN Mutations Affect Protein Expression and Function: A Basis for Genotype-Phenotype Correlation in Pustular Diseases / M. Tauber, E. Bal, X-Y. Pei, et al. // *J Invest Dermatol*. – 2016. – Vol. 136 (9). – P. 1811-1819.

303. Theofilopoulos, A.N. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity / A.N. Theofilopoulos, R. Baccala, B. Beutler // *Annu Rev Immunol*. – 2005. – Vol. 23. – P. 307–336.

304. Telfer, N.R. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis / N.R.Telfer, R.J. Chalmers, K. Whale // *Arch Dermatol*. – 1992. – Vol. 128 (1). – P. 39-42.

305. Torales, J. Psychodermatological mechanisms of psoriasis / J.Torales, C.Echeverría, I.Barrios, et al. // *Dermatol Ther*. – 2020. – Vol. 33 (6). – P.13827.

306. Toussi, A. Transcriptome mining and B cell depletion support a role for B cells in psoriasis pathophysiology / A.Toussi, A. Merleev, V.R.Barton, et al. // *J Dermatol. Sci*. –2019. – Vol. 96 (3). – P. 181–184.

307. Towne, J.E. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF-kappaB and MAPKs / J.E. Towne, K.E.Garka, B.R.Renshaw, et al. // *J Biol. Chem*. – 2004. – Vol. 279 (14). – P. 13677-13688.

308. Towne, J.E. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ) or antagonist (IL-36Ra) activity / J.E. Towne,

B.R.Renshaw, J.Douangpanya, et al. // *J Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286. – P. 42594–42602.

309. Uberoi, A. Commensal microbiota regulates skin barrier function and repair via signaling through the aryl hydrocarbon receptor / A. Uberoi, C. Bartow-McKenney, Q. Zheng, et al. // *Cell Host Microbe.* – 2021. – Vol. 29 (8). – P. 1235-1248.

310. Ullah, A. Hydroxychloroquine-induced inverse psoriasis / A.Ullah, H. Zeb, Z.Khakwani // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12 (2). – P. 224619.

311. Ullrich, S.E. The immunologic revolution: photoimmunology / S.E. Ullrich, S.N.Byrne // *J Invest Dermatol.* – 2012. – Vol. 132 (2). – P. 896-905.

312. Uva, L. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis / L. Uva, D.Miguel, C. Pinheiro, et al. // *Int J Endocrinol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 561018.

313. van de Kerkhof, P.C. Psoriasis: consensus on topical therapies / P.C. van de Kerkhof, J.Barker, et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2008. – Vol. 22 (7). – P. 859-870.

314. Vangipuram, R. Ultraviolet phototherapy for cutaneous diseases: a concise review / R. Vangipuram, S.R. Feldman // *Oral Dis.* – 2016. – Vol. 22 (4). – P. 253-259.

315. Van der Vliet, H.J. Circulating Va24+ Vb11+ NKT cell numbers are decreased in a wide variety of diseases that are characterized by autoreactive tissue damage / H.J. Van der Vliet, B.M. Von Blomberg, N. Nishi, et al. // *Clin Immunol.* – 2001. – Vol. 100 (2). – P. 144–148.

316. Veale, D.J. The pathogenesis of psoriatic arthritis / D.J.Veale, U. Fearon // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391 (10136). – P. 2273-2284.

317. Vičić, M. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis / M. Vičić, M. Kaštelan, I. Brajac, et al. // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 (21). – P. 11574.

318. 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. – P. 5813–5823.

319. Vigne, S. IL-36 signaling amplifies Th1 responses by enhancing proliferation and Th1 polarization of naive CD4+ T cells / S. Vigne, G. Palmer, P. Martin, et al. // *Blood.* – 2012. – Vol. 120. – P.3478–3487.

320. Vogt, K.L. Priming and de-priming of neutrophil responses in vitro and in vivo / K.L. Vogt, C. Summers, E.R. Chilvers // *Eur J Clin Invest.* – 2018. – Vol. 47. – P. 12967.
321. Wang, A. Dendritic cells: The driver of psoriasis / A.Wang, Y.Bai // *J Dermatol.* – 2020. – Vol. 47 (2). – P.104-113.
322. Warmuth, I. Ultraviolet radiation induces phosphorylation of the epidermal growth factor receptor / I.Warmuth, Y.Harth, M.S.Matsui, et al. // *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54 (2). – P.374-376.
323. Warren, R.B. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine / R.B.Warren, C.E.Griffiths // *Clin Dermatol.* – 2008. – Vol. 26 (5). – P.438-447.
324. Weatherhead, S.C. Keratinocyte apoptosis in epidermal remodeling and clearance of psoriasis induced by UV radiation / S.C. Weatherhead, P.M. Farr, D.Jamieson, et al. // *J Invest Dermatol.* – 2011. – Vol. 131 (9). – P.1916-1926.
325. West, J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials / J.West, S.Ogston, J.Foerster // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol.11. – P.0153740.
326. Wilson, F.C. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study / F.C.Wilson, M.Icen, C.S. Crowson, et al. // *Arthritis Rheum.* - 2009. – Vol. 61 (2). – P.233-239.
327. World Health Organization. Global report on psoriasis // World Health Organization. 2016. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417> ISBN9789241565189.
328. Yang, E.J. The impact of genital psoriasis on quality of life: a systematic review / E.J.Yang, K.M.Beck, I.M.Sanchez, et al. // *Psoriasis (Auckl).* – 2018. – Vol.8. – P.41-47.
329. Yin, X.Y. TNIP1/ANXA6 and CSMD1 variants interacting with cigarette smoking, alcohol intake affect risk of psoriasis / X.Y.Yin, H.Cheng, W.J. Wang, et al. // *J Dermatol Sci.* – 2013. – Vol. 70 (2). – P.94-98.

330. Young, H.S. Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset / H.S. Young, A.M.Summers, M. Bhushan, P.E.C.Brenchley // *J Inves Dermatol.* – 2004. – Vol. 122 (1). – P.209–215.

331. Zaba, L.C. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells / L.C. Zaba, J. Fuentes-Duculan, N.J. Eungdamrong, et al. // *J Investig Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P.79–88.

332. Zdanowska, N. The Role of Chemokines in Psoriasis-An Overview / N. Zdanowska, M. Kasprowicz-Furmańczyk, W.Placek, A.Owczarczyk-Saczonek // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – Vol. 57 (8). – P.754.

333. Zheng, Y. Commensal *Staphylococcus epidermidis* contributes to skinbarrier homeostasis by generating protective ceramides / Y. Zheng, R.L. Hunt, A.E.Villaruz, et al. // *Cell. Host. Microbe.* – 2022. – Vol. 30 (3). – P.301-313.

334. Zheng, Y. Interleukin-22, aTH17 cytokine, mediatesIL-23-induced dermal inflammation and acanthosis / Y. Zheng, D.M. Danilenko, P.Valdez, et al. // *Nature.* – 2007. – Vol. 445 (7128). – P.648–651.

Образец информированного согласия

Приложение
к приказу Министерства здравоохранения и
социального развития РФ
От 23 апреля 2012 г. 39н

Приложение №1
Утв. Приказом Федерального
медико-биологического агентства
от 30 марта 2007 г. №88

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
ФГБУЗ ЦМСЧ № 119 ФМБА России МСЧ № 93**

Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство

Я, _____

(фамилия, имя, отчество – полностью)

_____ года рождения, проживающий (ая) по адресу: _____

Этот раздел бланка заполняется только на лиц, не достигших возраста 15 лет, или недееспособных граждан:
Я, паспорт: _____, выдан: _____ являюсь
Законным представителем (мать, отец, усыновитель, опекун, попечитель) ребенка
или лица, признанного недееспособным: _____
Ф.И.О. ребенка или недееспособного гражданина – полностью, год рождения

Поставлен (поставлена) в известность, что я (представляемый) госпитализирован (госпитализирована) в отделение

(указать название или профиль отделения)

- Мне, согласно моей воли, даны полные и всесторонние разъяснения о характере, степени тяжести и возможных осложнениях моего заболевания (здоровья представляемого);

- Я ознакомлен (ознакомлена) с распорядком и правилами лечебно-охранительного режима, установленного в данном лечебно-профилактическом учреждении и обязуюсь их соблюдать;

- Добровольно даю свое согласие на опрос, в том числе выявление жалоб, сбор анамнеза, осмотр, в том числе пальпация, перкуссия, аускультация, риноскопия, фарингоскопия, непрямая ларингоскопия, вагинальное исследование (для женщин), ректальное исследование, антропометрические исследования, термометрия, тонометрия, неинвазивные исследования органа зрения и зрительных функций, неинвазивные исследования органа слуха и слуховых функций, исследование функций нервной системы (чувствительной и двигательной сферы), осмотр врача стоматолога в том числе лечение полости рта (терапевтическое и хирургическое вмешательство), лабораторные методы обследования, в том числе клинические, биохимические, бактериологические, вирусологические, иммунологические, функциональные методы обследования, в том числе электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, суточное мониторирование электрокардиограммы, спирография, пневмотахометрия, пикфлоуметрия, рэоэнцефалография, электроэнцефалография, кардиоотокография (для беременных), рентгенологические методы обследования, в том числе флюорография (для лиц старше 15 лет) и рентгенография, ультрозвуковые исследования, доплерографические исследования, введение лекарственных препаратов по назначению врача, в том числе внутримышечно, внутривенно, подкожно, внутрикочно, таблетированных препаратов, медицинский массаж, лечебная физкультура.

Необходимость других методов обследования и лечения будет мне разъяснено дополнительно;

- Я информирован (информирована) о целях, характере и неблагоприятных эффектах диагностических и лечебных процедур, возможности непреднамеренного причинения вреда здоровью, а также о том, что предстоит мне (представляемому) делать во время их проведения;

Я извещен (извещена) о том, что мне (представляемому) необходимо регулярно принимать назначенные препараты и другие методы лечения, немедленно сообщать врачу о любом ухудшении самочувствия, согласовывать с врачом прием любых, не прописанных лекарств;

- Я предупрежден (предупреждена) и осознаю, что отказ от лечения, несоблюдение лечебно-охранительного режима, рекомендаций медицинских работников, режима препаратов, самовольное использование медицинского инструментария и оборудования, бесконтрольное самолечение могут осложнить процесс лечения и отрицательно сказаться на состоянии здоровья;

- Я поставил (поставила) в известность врача обо всех проблемах, связанных со здоровьем, в том числе об аллергических проявлениях или индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, обо всех перенесенных мною (представляемым) и известных мне травмах, операциях, заболеваниях, об экологических и производственных факторах физической, химической и биологической природы, воздействующих на меня (представляемого) во время жизнедеятельности, а также об употреблении алкоголя, наркотических и токсических средств.

« ____ » _____ 20__ г. Подпись пациента/законного представителя

Расписался в моем присутствии:

Врач: _____

(Должность, И.О.Фамилия врача)

Образец карты пациента

Ф.И.О. _____

Дата рождения: _____ Пол М ___ Ж ___

Код карты _____

Аллергологический анамнез:

Наследственный анамнез:

Хронические заболевания (заболевание нет, да – указать):

Дата подписания информированного согласия _____

Принимаются ли постоянно какие-либо лекарственные средства

Нет ___

Да ___

Препарат	Начало приема	Окончание приема

Критерий включения пациента в исследование:

В состав исследуемых включаются пациенты мужского и женского пола, соответствующие следующим критериям:

1.	Возраст от 25 до 70 лет	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
2.	Наличие информированного письменного согласия на участие в исследовании	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
3.	Способность к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>

Критерии исключения пациента из исследования

1.	Беременность, лактация	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
2.	Наличие декомпенсированных заболеваний, или острых состояний, способных существенно повлиять на результат исследования	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
3.	Участие в любом другом клиническом исследовании в последние 3 месяца.	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>

Пациент соответствует критериям включения в исследование	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>
--	-----------------------------	------------------------------

Визит 1 (день 0)

Дата визита _____

Анамнез заболевания: Длительность заболевания _____.

Псориаз артропатический _____.

Status localis :

Индекс распространенности и тяжести псориаза **PASI** (Psoriasis Area and Severity Index).
 Определите, пожалуйста, выраженность следующих симптомов в соответствии с
 4-бальной шкалой

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

Подсчет.

Для определения индекса PASI тело пациента условно разделяется на четыре области (ноги – 40% от общей поверхности кожи человека, туловище (грудь, живот, спина) – 30% поверхности кожи, руки – 20% и голова – 10%).

Каждая из этих четырех областей оценивается отдельно – от 0 до 6 баллов в зависимости от степени поражения.

Интенсивность оценивается от 0 (отсутствие признака) до 4 (максимальная степень проявления).

После этого для каждой области определяют свой индекс по формуле: (эритема + шелушение + инфильтрация) x степень поражения x весовой коэффициент области.

Весовой коэффициент области соответствует площади поверхности кожи: 0,4 – ноги, 0,3 – туловище, 0,2 – руки, 0,1 – голова.

После подсчета индекса для каждой из четырех областей суммируют полученные показатели и получают общий суммарный индекс PASI.

Лабораторные исследования**Клеточный иммунитет**

Название субпопуляции	Маркеры	Капилляр		Вена	
		Процент	Абсолют	Процент	Абсолют
Гейт	CD45 ⁺	%		%	
Наивные	CD45RA	%		%	
Память	CD45RO	%		%	
Дважды позитивные	CD45RA/CD45RO	%		%	
Хелперы наивные	CD4 ⁺ CD45RA	%		%	
Хелперы память	CD4 ⁺ CD45RO	%		%	
Т-лимфоциты	CD3 ⁺	%		%	
Т-хелперы	CD4 ⁺	%		%	
Th2 (% от CD4 ⁺)	CD4 ⁺ CD294 ⁺	%		%	
Th act(% от CD4 ⁺)	CD25 ⁺ CD127 ⁺ CD4 ⁺	%		%	
Treg (% от CD4 ⁺)	CD25 ⁺ CD127 ⁻ CD4 ⁺	%		%	
Th17 (% от CD4 ⁺)	CD45RO ⁺ CD4 ⁺ CD161 ⁺	%		%	
Tfh (% от CD4 ⁺)	CD4 ⁺ CXCR5 ⁺	%		%	
Т-цитотоксические	CD8 ⁺	%		%	
В-лимфоциты	CD19 ⁺	%		%	
B1 (% от CD19 ⁺)	CD5 ⁺ CD19 ⁺	%		%	
Breg (% от CD19 ⁺)	CD1d ⁺ CD5 ⁺ CD19 ⁺	%		%	
Bm (% от CD19 ⁺)	CD27 ⁺ CD19 ⁺	%		%	
NK-клетки	CD3 ⁻ CD16/56 ⁺	%		%	
NKT-клетки	CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	%		%	
M 1(класс)	CD14 ^{hi} CD16 ⁻	%		%	
M 2 (не класс)	CD14 ^{lo} CD16 ^{hi}	%		%	
M восп	CD14 ⁺ CD16 ^{int}	%		%	

Дата _____

Цитокиновый профиль		
Показатели	капилляр	вена
IL-1 β		
IL-4		
IL-6		
IL-10		
IL-17A		
IL-17F		
IL-21		
IL-22		
IL-23		
IL-25		
IL-31		
IL-33		
IL-36		
IFN- γ		
sCD40L		
TNF- α		

Дата _____

Клинический анализ крови		
Показатели	Результаты исследования	
	капилляр	вена
Гемоглобин		
Эритроциты		
Лейкоциты		
Метамиелоциты		
п/ядерные		
с/ядерные		
Эозинофилы		
Базофилы		
Лимфоциты		
Моноциты		
Плазматические клетки		

Дата _____

Назначена терапия:

Препарат	Начало приема	Окончание приема
	— — — — —	— — — — —
	— — — — —	— — — — —

Немедленные реакции (до 30 мин после аппликации препарата):

Симптом	Терапия	Результат

Визит 2 (на 7 сутки от начала терапии)

Дата визита _____

Клиническая картина на момент обследования.

Определите, пожалуйста, выраженность следующих симптомов в соответствии с 4-бальной шкалой

Симптомы	4-бальная шкала			
	1	2	3	4
Эритема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Шелушение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Инфильтрация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Экскориации	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Псориатическая онихопатия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Трещины в очаге	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Нарушение качества жизни	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4-бальная шкала 1 – отсутствует 2 – легко выражено 3 – умеренно выражено 4 – сильно выражено				
Интенсивность зуда Отсутствует <input type="checkbox"/> (0 баллов) Слабый <input type="checkbox"/> (1 балл) Средний <input type="checkbox"/> (2 балла) Выражен <input type="checkbox"/> (4 балла)				

Указать сумму баллов, по результатам оценки симптомов клинической картины |__|__|

Назначена терапия:

Препарат	Начало приема	Окончание приема
	_____	_____
	_____	_____

Визит 3 (на 14 сутки от начала терапии)

Дата визита _____

Клиническая картина на момент обследования.

Определите, пожалуйста, выраженность следующих симптомов в соответствии с 4-бальной шкалой

Индекс распространенности и тяжести псориаза **PASI** (Psoriasis Area and Severity Index).

Голова				Верхние конечности									
Площадь поражения:				Площадь поражения:									
0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%
Эритема		0	1	2	3	4	Эритема		0	1	2	3	4
Инфильтрация		0	1	2	3	4	Инфильтрация		0	1	2	3	4
Шелушение		0	1	2	3	4	Шелушение		0	1	2	3	4
Туловище				Нижние конечности									
Площадь поражения:				Площадь поражения:									
0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%
Эритема		0	1	2	3	4	Эритема		0	1	2	3	4
Инфильтрация		0	1	2	3	4	Инфильтрация		0	1	2	3	4
Шелушение		0	1	2	3	4	Шелушение		0	1	2	3	4
Область	Эритема	Шелушение	Инфильтрация	Площадь поражения	Весовой коэффициент	PASI							
Голова					0,1								
Руки					0,2								
Туловище					0,3								
Ноги					0,4								
							Общий PASI						
Подсчет.													
Для определения индекса PASI тело пациента условно разделяется на четыре области (ноги – 40% от общей поверхности кожи человека, туловище (грудь, живот, спина) – 30% поверхности кожи, руки – 20% и голова – 10%).													
Каждая из этих четырех областей оценивается отдельно – от 0 до 6 баллов в зависимости от степени поражения.													
Интенсивность оценивается от 0 (отсутствие признака) до 4 (максимальная степень проявления).													
После этого для каждой области определяют свой индекс по формуле: (эритема + шелушение + инфильтрация) x степень поражения x весовой коэффициент области.													
Весовой коэффициент области соответствует площади поверхности кожи: 0,4 – ноги, 0,3 – туловище, 0,2 – руки, 0,1 – голова.													
После подсчета индекса для каждой из четырех областей суммируют полученные показатели и получают общий суммарный индекс PASI.													

Определите, пожалуйста, выраженность следующих симптомов в соответствии с 4-бальной шкалой

Симптомы	1	2	3	4	4-бальная шкала 1 – отсутствует 2 – легко выражено 3 – умеренно выражено 4 – сильно выражено
Везикулы					
Эритема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Шелушение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Инфильтрация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Экскориации	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Псориатическая онихопатия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Трещины в очаге	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Нарушение качества жизни	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Интенсивность зуда					
Отсутствует	<input type="checkbox"/>	(0 баллов)			
Слабый	<input type="checkbox"/>	(1 балл)			
Средний	<input type="checkbox"/>	(2 балла)			
Выражен	<input type="checkbox"/>	(4 балла)			

Указать сумму баллов, полученную по результатам оценки симптомов клинической картины

□□□

Назначена терапия:

Препарат	Начало приема	Окончание приема
	— — — —	— — — —
	— — — —	— — — —

Лабораторные исследования

Клеточный иммунитет

Название субпопуляции	Маркеры	Капилляр		Вена	
		Процент	Абсолют	Процент	Абсолют
Гейт	CD45 ⁺	%		%	
Наивные	CD45RA	%		%	
Память	CD45RO	%		%	
Дважды позитивные	CD45RA/CD45RO	%		%	
Хелперы наивные	CD4 ⁺ CD45RA	%		%	
Хелперы память	CD4 ⁺ CD45RO	%		%	
Т-лимфоциты	CD3 ⁺	%		%	
Т-хелперы	CD4 ⁺	%		%	
Th2 (% от CD4 ⁺)	CD4 ⁺ CD294 ⁺	%		%	
Th act(% от CD4 ⁺)	CD25 ⁺ CD127 ⁺ CD4 ⁺	%		%	
Treg (% от CD4 ⁺)	CD25 ⁺ CD127 ⁻ CD4 ⁺	%		%	
Th17 (% от CD4 ⁺)	CD45RO ⁺ CD4 ⁺ CD161 ⁺	%		%	
Tfh (% от CD4 ⁺)	CD4 ⁺ CXCR5 ⁺	%		%	
Т-цитотоксические	CD8 ⁺	%		%	
В-лимфоциты	CD19 ⁺	%		%	
B1 (% от CD19 ⁺)	CD5 ⁺ CD19 ⁺	%		%	
Breg (% от CD19 ⁺)	CD1d ⁺ CD5 ⁺ CD19 ⁺	%		%	
Bm (% от CD19 ⁺)	CD27 ⁺ CD19 ⁺	%		%	
NK-клетки	CD3 ⁻ CD16/56 ⁺	%		%	
NKT-клетки	CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	%		%	
М 1(класс)	CD14 ^{hi} CD16 ⁻	%		%	
М 2 (не класс)	CD14 ^{lo} CD16 ^{hi}	%		%	
М восп	CD14 ⁺ CD16 ^{int}	%		%	

Дата _____

Цитокиновый профиль		
Показатели	капилляр	вена
IL-1 β		
IL-4		
IL-6		
IL-10		
IL-17A		
IL-17F		
IL-21		
IL-22		
IL-23		
IL-25		
IL-31		
IL-33		
IL-36		
IFN- γ		
sCD40L		
TNF- α		

Дата _____

Клинический анализ крови		
<i>Показатели</i>	<i>Результаты исследования</i>	
	<i>капилляр</i>	<i>вена</i>
Гемоглобин		
Эритроциты		
Лейкоциты		
Метамиелоциты		
п/ядерные		
с/ядерные		
Эозинофилы		
Базофилы		
Лимфоциты		
Моноциты		
Плазматические клетки		

Дата _____

Визит 4 (через 28 дней от начала терапии)

Дата визита _____

Клиническая картина на момент обследования.

Определите, пожалуйста, выраженность следующих симптомов в соответствии с 4-бальной шкалой

Индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

Голова							Верхние конечности						
Площадь поражения:							Площадь поражения:						
0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%
Эритема		0	1	2	3	4	Эритема		0	1	2	3	4
Инфильтрация		0	1	2	3	4	Инфильтрация		0	1	2	3	4
Шелушение		0	1	2	3	4	Шелушение		0	1	2	3	4
Туловище							Нижние конечности						
Площадь поражения:							Площадь поражения:						
0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	>89%
Эритема		0	1	2	3	4	Эритема		0	1	2	3	4
Инфильтрация		0	1	2	3	4	Инфильтрация		0	1	2	3	4
Шелушение		0	1	2	3	4	Шелушение		0	1	2	3	4
Область	Эритема	Шелушение	Инфильтрация	Площадь поражения	Весовой коэффициент	PASI							
Голова					0,1								
Руки					0,2								
Туловище					0,3								
Ноги					0,4								
						Общий PASI							
Подсчет.													
Для определения индекса PASI тело пациента условно разделяется на четыре области (ноги – 40% от общей поверхности кожи человека, туловище (грудь, живот, спина) – 30% поверхности кожи, руки – 20% и голова – 10%).													
Каждая из этих четырех областей оценивается отдельно – от 0 до 6 баллов в зависимости от степени поражения.													
Интенсивность оценивается от 0 (отсутствие признака) до 4 (максимальная степень проявления).													
После этого для каждой области определяют свой индекс по формуле: (эритема + шелушение + инфильтрация) x степень поражения x весовой коэффициент области.													
Весовой коэффициент области соответствует площади поверхности кожи: 0,4 – ноги, 0,3 – туловище, 0,2 – руки, 0,1 – голова.													
После подсчета индекса для каждой из четырех областей суммируют полученные показатели и получают общий суммарный индекс PASI.													

Определите, пожалуйста, выраженность следующих симптомов в соответствии с 4-бальной шкалой

Симптомы	1	2	3	4	4-бальная шкала 1 – отсутствует 2 – легко выражено 3 – умеренно выражено 4 – сильно выражено
Везикулы					
Эритема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Шелушение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Инфильтрация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Экскориации	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Псориатическая онихопатия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Трещины в очаге	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Нарушение качества жизни	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Интенсивность зуда					
Отсутствует	<input type="checkbox"/>	(0 баллов)			
Слабый	<input type="checkbox"/>	(1 балл)			
Средний	<input type="checkbox"/>	(2 балла)			
Выражен	<input type="checkbox"/>	(4 балла)			

Указать сумму баллов, полученную по результатам оценки симптомов клинической картины

□□□

Назначена терапия:

Препарат	Начало приема	Окончание приема
	— — — —	— — — —
	— — — —	— — — —

Лабораторные исследования

Клеточный иммунитет

Название субпопуляции	Маркеры	Капилляр		Вена	
		Процент	Абсолют	Процент	Абсолют
Гейт	CD45 ⁺	%		%	
Наивные	CD45RA	%		%	
Память	CD45R0	%		%	
Дважды позитивные	CD45RA/CD45R0	%		%	
Хелперы наивные	CD4 ⁺ CD45RA	%		%	
Хелперы память	CD4 ⁺ CD45R0	%		%	
Т-лимфоциты	CD3 ⁺	%		%	
Т-хелперы	CD4 ⁺	%		%	
Th2 (% от CD4 ⁺)	CD4 ⁺ CD294 ⁺	%		%	
Th act(% от CD4 ⁺)	CD25 ⁺ CD127 ⁺ CD4 ⁺	%		%	
Treg (% от CD4 ⁺)	CD25 ⁺ CD127 ⁻ CD4 ⁺	%		%	
Th17 (% от CD4 ⁺)	CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD161 ⁺	%		%	
Tfh (% от CD4 ⁺)	CD4 ⁺ CXCR5 ⁺	%		%	
Т-цитотоксические	CD8 ⁺	%		%	
В-лимфоциты	CD19 ⁺	%		%	
B1 (% от CD19 ⁺)	CD5 ⁺ CD19 ⁺	%		%	
Breg (% от CD19 ⁺)	CD1d ⁺ CD5 ⁺ CD19 ⁺	%		%	
Bm (% от CD19 ⁺)	CD27 ⁺ CD19 ⁺	%		%	
NK-клетки	CD3 ⁻ CD16/56 ⁺	%		%	
NKT-клетки	CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	%		%	
M 1(класс)	CD14 ^{hi} CD16 ⁻	%		%	
M 2 (не класс)	CD14 ^{lo} CD16 ^{hi}	%		%	
M восп	CD14 ⁺ CD16 ^{int}	%		%	

Дата _____

Цитокиновый профиль		
Показатели	капилляр	вена
IL-1 β		
IL-4		
IL-6		
IL-10		
IL-17A		
IL-17F		
IL-21		
IL-22		
IL-23		
IL-25		
IL-31		
IL-33		
IL-36		
IFN- γ		
sCD40L		
TNF- α		

Дата _____

Клинический анализ крови		
<i>Показатели</i>	<i>Результаты исследования</i>	
	<i>капилляр</i>	<i>вена</i>
Гемоглобин		
Эритроциты		
Лейкоциты		
Метамиелоциты		
п/ядерные		
с/ядерные		
Эозинофилы		
Базофилы		
Лимфоциты		
Моноциты		
Плазматические клетки		

Дата _____

КАРТА РЕГИСТРАЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Симптом	Время появления	Степень выраженности (см. приложение)	Связь с использованием препарата 1 – да 2 – возможно 3 – вряд ли 4 - нет

Выраженность нежелательных явлений оценивается в баллах по следующей шкале:

5 баллов	Не отмечается нежелательных явлений
4 балла	Наблюдаются незначительные нежелательные явления, не причиняющие вреда пациенту и не требующие назначения терапии.
3 балла	Наблюдаются незначительные нежелательные явления, не причиняющие вреда пациенту, но требующие назначения терапии.
2 балла	Имеют место нежелательные явления, оказывающие значительное отрицательное влияние на состояние пациента и требующие назначения дополнительной терапии.
1 балл	Нежелательные явления, требующие госпитализации пациента и проведения интенсивной терапии.

Указать сумму баллов, полученную по результатам оценки выраженности симптомов нежелательных явлений |__|__|

Указать сумму баллов, полученную по результатам оценки связи симптомов нежелательных явлений с вакцинацией |__|__|

Назначена терапия:

Препарат	Начало приема	Окончание приема
	____	____
	____	____
	____	____
	____	____
	____	____

Визит 5 (через 6 месяцев от начала терапии)

Дата визита _____

Status localis :

Индекс распространенности и тяжести псориаза **PASI** (Psoriasis Area and Severity Index).
 Определите, пожалуйста, выраженность следующих симптомов в соответствии с
 4-бальной шкалой

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

Подсчет.

Для определения индекса PASI тело пациента условно разделяется на четыре области (ноги – 40% от общей поверхности кожи человека, туловище (грудь, живот, спина) – 30% поверхности кожи, руки – 20% и голова – 10%).

Каждая из этих четырех областей оценивается отдельно – от 0 до 6 баллов в зависимости от степени поражения.

Интенсивность оценивается от 0 (отсутствие признака) до 4 (максимальная степень проявления).

После этого для каждой области определяют свой индекс по формуле: (эритема + шелушение + инфильтрация) x степень поражения x весовой коэффициент области.

Весовой коэффициент области соответствует площади поверхности кожи: 0,4 – ноги, 0,3 – туловище, 0,2 – руки, 0,1 – голова.

После подсчета индекса для каждой из четырех областей суммируют полученные показатели и получают общий суммарный индекс PASI.

Симптомы	1	2	3	4	4-бальная шкала 1 – отсутствует 2 – легко выражено 3 – умеренно выражено 4 – сильно выражено
Везикулы					
Эритема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Шелушение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Инфильтрация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Экскориации	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Псориатическая онихопатия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Трещины в очаге	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Нарушение качества жизни	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Интенсивность зуда					
Отсутствует	<input type="checkbox"/>	(0 баллов)			
Слабый	<input type="checkbox"/>	(1 балл)			
Средний	<input type="checkbox"/>	(2 балла)			
Выражен	<input type="checkbox"/>	(4 балла)			

Указать сумму баллов, полученную по результатам оценки симптомов клинической картины

□□□

Назначена терапия:

Препарат	Начало приема	Окончание приема
	— — — —	— — — —
	— — — —	— — — —

ОБРАЗЕЦ ОПРОСНИКА ДЛЯ ОЦЕНКИ ИНДЕКСА DLQI

DLQI (Dermatology Life Quality Index) — дерматологический индекс качества жизни. DLQI представляет собой опросник, который используется для оценки степени негативного воздействия псориаза на разные аспекты жизни пациента.

Дата опроса

Насколько сильно вас беспокоят зуд, боль, жжение, болезненность кожи за последнюю неделю?

- СОВСЕМ НЕТ (ЗАТРУДНЯЮСЬ ОТВЕТИТЬ)
- НЕСИЛЬНО
- СИЛЬНО
- ОЧЕНЬ СИЛЬНО (ОЧЕНЬ ЧАСТО)

Насколько неуверенно вы чувствовали себя из-за состояния своей кожи за последнюю неделю?

- СОВСЕМ НЕТ (ЗАТРУДНЯЮСЬ ОТВЕТИТЬ)
- НЕСИЛЬНО
- СИЛЬНО
- ОЧЕНЬ СИЛЬНО (ОЧЕНЬ ЧАСТО)

Насколько сильно состояние вашей кожи мешало вам при совершении покупок, работе по хозяйству за последнюю неделю?

- СОВСЕМ НЕТ (ЗАТРУДНЯЮСЬ ОТВЕТИТЬ)
- НЕСИЛЬНО
- СИЛЬНО
- ОЧЕНЬ СИЛЬНО (ОЧЕНЬ ЧАСТО)

Насколько сильно состояние вашей кожи влияло на выбор носимой вами одежды за последнюю неделю?

- СОВСЕМ НЕТ (ЗАТРУДНЯЮСЬ ОТВЕТИТЬ)
- НЕСИЛЬНО
- СИЛЬНО
- ОЧЕНЬ СИЛЬНО (ОЧЕНЬ ЧАСТО)

Насколько сильно состояние вашей кожи помешало вашим контактам с окружающими, активному отдыху за последнюю неделю?

- СОВСЕМ НЕТ (ЗАТРУДНЯЮСЬ ОТВЕТИТЬ)
- НЕСИЛЬНО
- СИЛЬНО
- ОЧЕНЬ СИЛЬНО (ОЧЕНЬ ЧАСТО)

Насколько сильно состояние вашей кожи помешало вам в занятиях физкультурой и спортом за последнюю неделю?

- СОВСЕМ НЕТ (ЗАТРУДНЯЮСЬ ОТВЕТИТЬ)
- НЕСИЛЬНО
- СИЛЬНО
- ОЧЕНЬ СИЛЬНО (ОЧЕНЬ ЧАСТО)

Помешало ли вам состояние вашей кожи в работе или учебе за последнюю неделю?

- СОВСЕМ НЕТ (ЗАТРУДНЯЮСЬ ОТВЕТИТЬ)
- НЕСИЛЬНО
- СИЛЬНО
- ОЧЕНЬ СИЛЬНО (ОЧЕНЬ ЧАСТО)

Влияло ли состояние вашей кожи на отношения с друзьями, близкими, родственниками, партнерами за последнюю неделю?

- СОВСЕМ НЕТ (ЗАТРУДНЯЮСЬ ОТВЕТИТЬ)
- НЕСИЛЬНО
- СИЛЬНО
- ОЧЕНЬ СИЛЬНО (ОЧЕНЬ ЧАСТО)

Насколько сильно состояние вашей кожи затрудняло вам интимные отношения за последнюю неделю?

- НЕСИЛЬНО
- СИЛЬНО
- ОЧЕНЬ СИЛЬНО (ОЧЕНЬ ЧАСТО)

Насколько сильно лечение вашего заболевания изменило порядок вашей жизни (например, вы потеряли много времени, денег, уделяли меньше внимания работе, семье)?

- СОВСЕМ НЕТ (ЗАТРУДНЯЮСЬ ОТВЕТИТЬ)
- НЕСИЛЬНО
- СИЛЬНО
- ОЧЕНЬ СИЛЬНО (ОЧЕНЬ ЧАСТО)

Оценка влияния на качество жизни	Баллы
Очень сильно	3
Достаточно сильно	2
Незначительным образом	1
Совсем нет	0
Ответ ДА на вопрос №7	3
Ответ НЕТ на вопрос №7	0

После проведения шкалирования (перевода необработанных данных в баллы) индекс рассчитывается путем суммирования баллов по каждому вопросу. Результат может варьировать от 0 до 30 баллов. Максимальное значение индекса — 30. Чем ближе показатель к максимальной отметке, тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента. Полученные результаты расценивались согласно шкале интерпретации: от 0 до 1 балла — кожное заболевание не влияет на жизнь пациента; от 2 до 5 баллов — незначительно влияет; от 6 до 10 баллов — умеренно влияет; от 11 до 20 баллов — очень сильно влияет; от 21 до 30 баллов — чрезвычайно сильно влияет.