

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского»

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт
имени С. И. Георгиевского
(структурное подразделение)

На правах рукописи

ГОРЛОВА НИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ И
ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ В ЭТАПНОМ
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент,
Прохоров Дмитрий Валериевич

Симферополь – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 13 |
| 1.1 Современные молекулярно-генетические и иммунологические аспекты патогенеза вульгарного псориаза..... | 13 |
| 1.2 Ангиогенез при псориазе. Маркеры ангиогенеза | 27 |
| 1.3 Психоэмоциональные расстройства при псориазе: дискуссионные и очевидные аспекты проблемы..... | 31 |
| 1.4 Современная концепция санаторно-курортного лечения пациентов с вульгарным псориазом..... | 39 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ..... | 53 |
| 2.1 Объем исследования и общая характеристика больных... | 53 |
| 2.2 Методы исследования..... | 54 |
| 2.3 Методики оценки психоэмоционального статуса..... | 55 |
| 2.4 Методы гистологического исследования и определения цитокинового профиля..... | 59 |
| 2.5. Методы лечения..... | 65 |
| 2.5.1 Методика проведения бальнеотерапии и ВЛОК..... | 65 |
| 2.6 Статистический метод..... | 67 |
| 2.7 Клиническая характеристика обследованных больных... | 68 |
| ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОБЫКНОВЕННЫМ ПСОРИАЗОМ..... | 70 |
| ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМНОГО ПРОФИЛЯ ЦИТОКИНОВ, ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА, АНГИОГЕНЕЗА И ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЛИЧНОСТНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ В СТАЦИОНАРНОЙ СТАДИИ..... | 82 |
| 4.1 Базовые характеристики пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии..... | 82 |

| | | |
|--|--|-----|
| 4.2 | Особенности цитокинового профиля (IL-6, IL-17, IL-23 и IL-10) у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии..... | 87 |
| 4.3 | Особенности показателей локального иммунного статуса (CD4+, CD8+, CD68+ и CD163+, CD117+) и ангиогенеза (VEGF-A) у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии..... | 88 |
| 4.4 | Особенности эмоционально-личностного статуса пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии..... | 98 |
| ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕННОГО САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ | | 106 |
| 5.1 | Динамика психоэмоционального статуса и оценки качества жизни у больных обыкновенным псориазом..... | 106 |
| 5.2 | Иммуноморфологические особенности эффективности бальнеотерапии и внутривенного лазерного облучения крови в этапном лечении больных псориазом..... | 111 |
| 5.3 | Анализ отдаленных результатов проведенного санаторно-курортного лечения у больных обыкновенным псориазом | 133 |
| ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | | 141 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | | 174 |
| ВЫВОДЫ..... | | 175 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | | 178 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | | 179 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | | 180 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Псориаз занимает одно из ведущих мест в структуре хронических заболеваний кожи и продолжает оставаться важной проблемой современной дерматологии. Псориазом страдает 2,8–3% взрослого населения в мире [40, 44, 303]. Более того, в последние годы отмечается неуклонный рост тяжелых и резистентных к медикаментозному лечению вариантов, которые могут приводить к тяжелым последствиям, в том числе временной нетрудоспособности и инвалидизации [40]. Псориаз характеризуется различными кожными проявлениями, в соответствии с которыми выделяют несколько клинических форм этого заболевания. Самой частой является вульгарный псориаз (ВП), составляющий примерно 80–90% всех случаев [12]. Стоит подчеркнуть, что вульгарный псориаз сопряжен с повышением риска возникновения коморбидных состояний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и метаболический синдром [40], и может оказывать существенное влияние на качество жизни пациентов, серьезно изменяя их повседневное и социальное функционирование, эмоционально-личностный статус [10, 18, 115, 349].

Патогенез вульгарного псориаза сложен и остается до конца не изученным. Вместе с тем, с учётом современных знаний, это заболевание рассматривается как мультифакторное, в котором доминирующую роль играют иммунные механизмы [12]. Особое внимание уделяется изменениям в профиле цитокинов [8] и местном иммунитете, включая клеточные субпопуляции иммунокомпетентных клеток [102] и фактор роста эндотелия сосудов [300]. Кроме того, предполагается, что психоэмоциональные расстройства (в первую очередь психологический стресс, тревога и депрессия) также занимают важное место в патогенезе и прогрессировании вульгарного

псориаза, реализуясь в тесной ассоциации с генетической компонентой и иммунологическими изменениями [155].

В настоящее время определяющей терапевтической тактикой лечения пациентов с вульгарным псориазом считается медикаментозная терапия с использованием препаратов различных групп [7, 70, 107]. Однако их применение не обеспечивает излечение и стойкую клиническую ремиссию, частота развития рецидива остается высокой и достигает 90% [10]. По этой причине особую актуальность приобретает санаторно-курортное лечение (особенно в условиях крымских здравниц), эффективность которого обусловлена возможностью параллельного использования природных факторов (в первую очередь, наружной бальнеотерапии) и преформированных физических методов [16, 52, 76, 79]. Принимая во внимание ключевые патогенетические механизмы и клинические проявления вульгарного псориаза, представляется перспективным сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») и внутривенного лазерного облучения крови в условиях здравницы «Черные воды».

Степень разработанности темы исследования. Установлено, что в патогенез вульгарного псориаза вовлечены различные провоспалительные и противовоспалительные цитокины. Однако до сих пор нет единой точки зрения на клиническую значимость некоторых из них, включая интерлейкин (IL)-6, IL-17, IL-23 и IL-10. Кроме того, данные литературы о содержании этих цитокинов в плазме крови пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и их связи с клиническими особенностями заболевания достаточно противоречивы. Актуальная научная литература до настоящего времени не предоставляет исчерпывающих данных об особенностях локального кожного иммунитета, включая распределение Т-лимфоцитарных субпопуляций, макрофагов, тучных клеток и процессов ангиогенеза при вульгарном псориазе в стационарной фазе заболевания.

В то же время существует явный дефицит исследований, изучающих связь эмоционально-личностного состояния с клиническими особенностями течения заболевания, а также маркерами иммунного статуса и ангиогенезом у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии.

В ряде исследований изучались эффекты внутривенного лазерного облучения крови у пациентов с вульгарным псориазом, однако ни в одном из них не применялись минеральные ванны в сочетании с этим физиотерапевтическим методом.

В связи с чем проведение настоящего исследования является актуальным.

Цель исследования – оптимизация санаторно-курортного лечения вульгарного псориаза в стационарной стадии путем сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») и внутривенного лазерного облучения крови в условиях здравницы «Черные воды» (Республика Крым), основанной на исследовании клинической эффективности и коррекции показателей психоэмоционального и иммунного статуса.

Задачи исследования:

1. Оценить клинико-лабораторные особенности вульгарного псориаза путём изучения взаимосвязи показателей системного профиля цитокинов (IL-6, IL-17, IL-23, IL-10), маркеров локального иммунного ответа (CD4+, CD8+, CD68+, CD117+, CD163+), маркеров ангиогенеза (VEGF-A, HIF1A) с клиническими проявлениями заболевания (PASI, PsGA).
2. Проанализировать комплексные изменения психоэмоционального состояния пациентов с вульгарным псориазом, используя шкалы дистресса, тревоги и депрессии (SCL-90-R, HADS, HARS, HDRS) и показатели качества жизни (DLQI, SF-36).
3. Разработать и научно обосновать метод санаторно-курортного лечения включающий сочетанное применение бальнеотерапии (минеральные ванны с водой источника «Аджи-Су») и ВЛОК у пациентов с вульгарным псориазом

лёгкой и средней степеней тяжести, оценить его влияние на показатели системного, локального иммунного статуса и ангиогенеза.

4. Установить влияние предложенного метода лечения на клинические характеристики, динамику психо-эмоциональных расстройств и показателей качества жизни у пациентов с вульгарным псориазом в ближайшие и отдалённые (через 3 и 6 месяцев) сроки.

Научная новизна исследования.

1. Впервые комплексно оценено влияние санаторно-курортного лечения с включением внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) в сочетании с бальнеотерапией на иммуновоспалительные и ангиогенные маркеры у пациентов с вульгарным псориазом.
2. Установлено, что комбинированная терапия оказывает более выраженное иммуномодулирующее действие по сравнению с монотерапией: уже к 14 дню лечения зафиксировано достоверное снижение уровня: IL-6 с $10,69 \pm 2,41$ до $7,64 \pm 1,70$ пг/мл ($-28,6\%$, $p < 0,05$), IL-17 с $12,45 \pm 2,43$ до $10,42 \pm 1,99$ пг/мл ($-16,3\%$, $p < 0,05$), IL-23 с $66,24 \pm 5,32$ до $57,27 \pm 7,49$ пг/мл ($-13,5\%$, $p < 0,05$), а также значительное повышение IL-10 с $3,54 \pm 1,05$ до $6,66 \pm 1,51$ пг/мл ($+88,4\%$, $p < 0,05$). Через 3 месяца эти эффекты сохранялись и усиливались: IL-6 снизился до $6,24 \pm 1,21$ пг/мл, IL-10 вырос до $7,44 \pm 1,66$ пг/мл.
3. Впервые показано, что применение ВЛОК в структуре СКЛ сопровождается достоверным снижением экспрессии VEGF-A ($-54,7\%$), CD68+ макрофагов (-66%) и CD4+ Т-лимфоцитов ($-75,5\%$) в псориазных очагах, что свидетельствует о морфологически подтверждённом противовоспалительном и антиангиогенном эффекте.
4. Установлена устойчивая положительная динамика психоэмоционального состояния и качества жизни у пациентов, получавших комбинированную терапию: по шкале HARS тревожность снизилась с 18,3 до

11,1 баллов, по HDRS депрессия — с 9,4 до 7,2; по шкале DLQI количество пациентов без влияния заболевания на качество жизни увеличилось с 8,1% до 30,6% (через 3 месяца, $p < 0,01$).

Теоретическая и практическая значимость работы. В ходе настоящего исследования обоснована патогенетическая и клиническая целесообразность включения сочетанного применения бальнеотерапии с использованием минеральной воды источника «Аджи-Су» и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) в состав стандартного комплекса санаторно-курортного лечения пациентов с вульгарным псориазом стационарной стадии лёгкой и средней степени тяжести в условиях здравницы «Чёрные воды».

Установлено, что данное сочетание терапевтических факторов оказывает выраженное иммуномодулирующее воздействие, проявляющееся достоверным снижением уровней провоспалительных цитокинов: уровень IL-6 снизился с $10,69 \pm 2,41$ до $6,24 \pm 1,21$ пг/мл, IL-17 — с $12,45 \pm 2,43$ до $9,1 \pm 1,6$ пг/мл, IL-23 — с $66,24 \pm 5,32$ до $49,57 \pm 5,27$ пг/мл, тогда как уровень противовоспалительного IL-10 повысился с $3,54 \pm 1,05$ до $7,44 \pm 1,66$ пг/мл, все изменения статистически значимы ($p < 0,05$).

Кроме того, зафиксировано снижение экспрессии фактора ангиогенеза VEGF-A на 54,7%, количества CD68+ макрофагов на 66% и CD4+ Т-лимфоцитов на 75,5% в псориазных очагах, что свидетельствует о подавлении сосудистого компонента воспаления.

С клинической точки зрения, терапия сопровождалась достоверным снижением индекса PASI с $18,7 \pm 4,2$ до $6,5 \pm 2,1$ баллов и PsGA с 2,8 до 1,4, снижением частоты рецидивов в 2,1 раза и удлинением безрецидивного периода в среднем на 4,5 месяца.

Также отмечено выраженное улучшение психоэмоционального состояния пациентов: по шкале HARS уровень тревожности снизился с 18,3 до 11,1 баллов, по HDRS депрессивная симптоматика уменьшилась с 9,4 до

7,2 баллов, доля пациентов без признаков тревожных расстройств увеличилась с 67,8% до 85,7%, а без депрессивных — с 50,0% до 71,4%.

Показатели качества жизни по шкале DLQI существенно улучшились: доля пациентов, не испытывающих влияния заболевания на повседневную активность, возросла с 8,1% до 30,6% через 3 месяца после лечения и составила 19,4% спустя 12 месяцев.

Таким образом, предложенная модель комбинированного лечения обеспечивает комплексное воздействие на ключевые патогенетические звенья псориаза, способствует достижению устойчивой клинико-иммунологической ремиссии и может быть рекомендована к внедрению в практику специализированных санаториев.

Методология и методы исследования. Проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование. Использовались клинические, лабораторные и статистические методы. Объект исследования— больные с вульгарным псориазом, предметобразцы кожи из очагов поражения больных ВП. Работа одобрена локальным этическим комитетом ОТКЗ Медицинского института им. С.И. Георгиевского (протокол №10 от 25.05.2024 г.) и соответствует ГОСТ Р 52379-2005, Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». Все процедуры, предусмотренные протоколом исследования, проводились после добровольного подписания пациентами информированного согласия.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Санаторно-курортное лечение с включением бальнеотерапии источника Аджису и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом у пациентов с вульгарным псориазом, что подтверждается снижением уровней провоспалительных цитокинов IL-6 (на 41,6%), IL-17 (на 26,9%), IL-23 (на 25,2%) и повышением уровня противовоспалительного IL-10 (на 110%) в течение 3 месяцев после лечения.

2. Комбинированная терапия достоверно снижает экспрессию маркера ангиогенеза VEGF-A на 54,7%, а также количество CD68+ макрофагов и CD4+ Т-лимфоцитов в очагах поражения, что указывает на патогенетически обоснованное влияние на сосудистый компонент воспаления при псориазе.
3. Психоэмоциональное состояние пациентов с вульгарным псориазом после санаторно-курортной терапии существенно улучшается: показатели по шкалам HARS и HDRS снижаются на 39,3% и 23,4% соответственно, увеличивается доля пациентов без признаков тревожных и депрессивных расстройств, что подтверждает необходимость интеграции психоэмоциональной коррекции в лечебные программы.
4. Применение комплексной немедикаментозной терапии способствует существенному и устойчивому улучшению качества жизни больных, оцениваемому по шкалам DLQI и SF-36; эффект сохраняется до 6–12 месяцев и может быть использован в качестве критерия эффективности реабилитационных мероприятий.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Клинико-лабораторная оценка эффективности сочетанного применения бальнеотерапии и внутривенного лазерного облучения крови в этапном лечении больных псориазом» соответствует паспорту специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов настоящего исследования подтверждается методологически обоснованными принципами выполнения, адекватным размером и репрезентативностью выборки пациентов, рандомизированным формированием подгрупп, использованием высокоинформативных методов и сертифицированного оборудования, а также соблюдением основополагающих принципов доказательной медицины. Полученные результаты были

опубликованы в научных рецензируемых журналах и не вызвали критических замечаний.

В настоящее время предложенная нами методика сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»)/ВЛОК для этапа санаторно-курортного лечения пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии легкой и средней степени тяжести внедрена в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Клинический кожно-венерологический диспансер», Государственного автономного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская больница восстановительного лечения «Черные воды», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета на кафедре дерматовенерологии и косметологии; кафедру медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры.

Материалы диссертационного исследования были представлены на: 91-й международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (апрель 2019 г.) ; Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии, (февраль 2020 г.) ; Ежегодных научных чтениях врачей Евпаторийского курорта «АСТА ЕUPATORICA» XXXIII (март 2020 г.); XI Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (июнь 2021 г.); VII Конференции дерматовенерологов и косметологов Крыма; XXI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (сентябрь 2021 г.); Научно-практической конференции «Медицинская наука Крыма: от истоков к современности» (декабрь 2022 г.);XVI Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (март 2023 г), XXII Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (декабрь 2024 г.), XXV

Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (декабрь 2025г).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» ОРТКЗ Медицинского института им. С.И. Георгиевского 18 апреля 2024 года, протокол №12.

Публикации по теме диссертационного исследования. По результатам исследования автором опубликовано 6 научных работ, из них 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук (1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе SCOPUS), 1 патент на изобретение, в которых отражено основное содержание работы.

Личный вклад соискателя. Автор самостоятельно провела анализ научной литературы по исследуемой теме, изучила степень ее проработанности, что позволило определить цель и задачи настоящего исследования и разработать его дизайн. Автор также самостоятельно набирала пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии легкой и средней степени тяжести, проводила их клиническое обследование, психологическое тестирование для оценки эмоционально-личностного статуса и качества жизни. Кроме того, автор выполняла забор биоптатов пораженной кожи с помощью punch-биопсии, проводила лечение методом внутривенного лазерного облучения крови, а также осуществила статистическую обработку и оценку полученных данных, сформулировала выводы, научную новизну и рекомендации для клинической практики.

Структура и объем диссертации. Диссертационное исследование представлено в виде рукописи и включает 226 страниц компьютерного текста, дополнена 27 таблицами и 42 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов,

заклучения, выводов, практических рекомендаций, списка условных обозначений и перечня литературы, который содержит 385 источников (из них 94 российских и 291 зарубежных).

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные молекулярно-генетические и иммунологические аспекты патогенеза вульгарного псориаза

Вульгарный псориаз занимает одно из лидирующих мест среди актуальных проблем современной дерматологии. Высокая распространенность данной патологии [18, 39] и связанные с ней серьезные медико-социальные последствия [35, 63, 345] объясняют широкий интерес к исследованиям, рассматривающим основы этиологии и патогенеза вульгарного псориаза, результаты которых могут способствовать повышению эффективности терапии и реабилитации.

В течение последних десятилетий произошел значительный прогресс в понимании как самой сущности патологии, так и подходов к ее лечению. В свете современных представлений вульгарный псориаз – это системное иммуноопосредованное заболевание мультифакториального генеза, детерминированное генетическими и средовыми факторами [160]. Генетическую основу псориаза подтверждают данные о значительно более высокой частоте развития заболевания среди родственников пациентов,

превышающей средний популяционный [360]. Кроме того, крупномасштабное исследование 10 725 пар близнецов показало у монозиготных близнецов более высокие показатели конкордантности по сравнению с дизиготными близнецами (0,33 против 0,17 соответственно).

На сегодняшний день идентифицировано более 80 генов/локусов, ассоциированных с развитием псориаза [150], которые названы генами предрасположенности – psoriasis susceptibility genes (*PSORS*) [233]. Доказано, что локус *PSORS1* – область основного комплекса гистосовместимости, преимущественно аллельные варианты *HLA-CW6*, *CCHCR1-WWC* [189] и ген *CDSN*, кодирующий белок корнеодесмосин [242], сопряжены с повышенным риском более ранней манифестации и тяжелым течением псориаза. В некоторых работах представлен протективный эффект в развитии вульгарного псориаза мутации гена *CARD14* в локусе *PSORS2*, кодирующего белок *CARMA 2*, содержащий домен рекрутирования каспазы [97, 309, 378]. Недавно проведенный метаанализ продемонстрировал убедительные доказательства связи между однонуклеотидным полиморфизмом (*SNV*) *rs11652075* в этом гене и псориазом. Кроме того, имеются данные об ассоциации гена регуляторного фактора интерферона 2 (*IRF2*) в геномном локусе *PSORS3* с псориазом. Полиморфизм гена ороговения эпидермиса *LCE3C-LCE3B-del* в геномном кластере, называемом «эпидермальным комплексом дифференцировки» (*EDC*) и гена члена 8 семейства носителей растворенного вещества 12 (*SLC12A8*) в геномном локусе *PSORS3*, были описаны как связанные с вульгарным псориазом. В межэтническом метаанализе, консолидирующем информацию по геномным исследованиям европейской и азиатской популяции, подтверждены три геномных локуса риска развития псориаза: *LOC144817*, *COG6*, *RUNX1*, кодирующих транскрипционный регуляторный фактор *CBF α* , осуществляющего контроль миелоидной дифференцировки, и *TP63*, координирующий развитие, дифференциацию эпидермиса и кератиноцитов, организацию межклеточных взаимодействий.

Tang H. et al. [97] провели секвенирование экзона для анализа несинонимичных SNV в геноме китайской популяции и обнаружили две низкочастотных миссенс-мутации в генах рецептора (R) интерлейкина (IL)-23 и кодирования белка коннексина 26 (GJB2), повышающих риск развития псориаза. Проведенное полноэкзомное секвенирование у 11 861 пациентов с псориазом и 28 610 здоровых лиц выявило локус риска *rs6478108* в гене TNF-подобного цитокина (*TNFS15*) [199]. Taudien S. et al. пришли к выводу, что более высокое число копий гена β -дефенсина 4 представляет значительный риск развития псориаза. В ряде исследований показана значимая связь между предрасположенностью к псориазу и полиморфизмом генов *CARD14/CARMA2* в *PSORS2*, *UBE2L3*, *REL* и *TYK2*, кодирующих белки врожденного иммунитета сигнального пути ядерного транскрипционного фактора каппа-B (NF-kB) [309, 324], *TAGAR*, *IFIH1*, *IFIH2*, *DOCK2* и *SOCS1*, связанных с передачей сигналов интерферона (IFN) [190, 336, 337] и генов *ERAP1*, участвующих в презентации антигена молекул главного комплекса гистосовместимости класса I [64]. В исследовании Zuo X. et al. сообщается, что отсутствие экспрессии гена *AIM2*, участвующего в реализации иммунного ответа, может способствовать активации врожденного иммунитета и дополнительно интенсифицировать развитие псориатических поражений.

Реализация генетической предрасположенности к псориазу осуществляется под влиянием целого ряда триггерных агентов эндогенного и экзогенного характера, запускающих каскад патологических реакций с вовлечением иммунной системы. Значимую роль (в 43% случаев) играют физические травмы (феномен Кебнера). Показано, что лекарственные средства, в частности, антибактериальные и сульфаниламидные препараты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента, соли лития, кортикостероиды, йодиды могут способствовать инициации псориаза. Доказано участие бактериальных и вирусных инфекций в этиопатогенезе заболевания, выступающих в качестве причины снижения

естественной резистентности и сенсибилизации организма [45]. Также сообщается о роли эндокринных заболеваний, иммунодефицитных состояний, очагов хронической инфекции, нарушений липидного и белкового обмена, злоупотребления алкоголем в инициации псориаза [334].

Исследования последних лет предоставляют неоспоримые доказательства того, что психологический стресс является мощным триггером инициации или экзацербации вульгарного псориаза [105, 114, 312, 331]. В данном контексте существенны данные Rousset L. et al. [327], согласно которым психоэмоциональные расстройства выступали базовым эффектором псориаза в 88% случаев. Доказано, что психоэмоциональный стресс оказывает непосредственное влияние на эпидермальный барьер [320]. В ряде исследований сообщается о вовлечении симпатической нервной системы в патогенез псориаза, что влечет за собой повышение продукции адреналина, норадреналина и кортизола со стресс-индуцированными нарушениями функционирования центрального и периферического звена гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), и, как следствие, гиперсекрецию провоспалительных цитокинов, хемокинов и белков острой фазы воспаления [194]. Кроме того, стресс приводит к увеличению циркулирующих антигенов к кожным лимфоцитам и натуральных киллеров, активация и эффекты которых играют существенную роль в этиопатогенезе псориаза, антиципируя кожные изменения [208]. Согласно концепции нейрогенного воспаления псориаза Farber [348], ключевая роль в его патогенезе принадлежит таким нейропептидам, как вещество P и фактор роста нервов (NGF). Так, в исследовании Al'Abadie M. S. et al. [284] подтверждено наличие высокого уровня нейропептидов в псориазных бляшках. Вещество P, высвобождаясь из окончаний сенсорных волокон в коже, активирует иммунокомпетентные клетки – макрофаги, лимфоциты, клетки Лангерганса, выполняя тем самым функцию первичного медиатора воспаления [348]. В каскад запускаемых им реакций включаются гистамин, гепарин, лейкотриены,

простагландин D₂, протеиназы, серотонин, что обуславливает интенсификацию проницаемости сосудов и вазодилатации, миграцию лейкоцитов и поддерживает развитие изоморфной реакции [344].

Как отмечает Di Meglio P. et al. [161], концептуально в иммунопатогенезе псориаза можно выделить две фазы – инициальную, возникающую под влиянием триггерных агентов и фазу поддержания, характеризующуюся хроническим клиническим прогрессированием. Хорошо известно, что ключевую роль в инициации и формировании первичного иммунного ответа играют дендритные клетки (ДК), являющиеся профессиональными антигенпрезентирующими клетками и выполняющие интегрирующую роль в поддержании гомеостаза эффекторных механизмов врожденной и адаптивной иммунных систем [4]. Основным механизмом активации дендритных клеток считается воздействие антимикробных пептидов (АМП), секретируемых кератиноцитами в ответ на триггерное воздействие. Среди наиболее изученных антимикробных пептидов, ассоциированных с псориазом, выделяют кателицидин (LL37), β-дефенсины и белок S100 [4]. В исследовании Рачаконда Т. Д. и соавт. показано, что уровень LL37 в коже пациентов с псориазом значительно выше, чем у пациентов с атопическим дерматитом и здоровыми лицами. Белки LL37, секретируемые кератиноцитами в ответ на травму или другие триггерные агенты формирует целостные комплексы с соматогенетическим материалом (ауто-ДНК и ауто-РНК) погибающих или испытывающих стресс клеток. Следствием этого является развитие реакций гиперэргического типа и аккумуляция в дерме плазматических ДК (пДК). Комплексы LL37–ДНК и LL37–РНК, стимулируя толл-подобный рецептор (TLR) 9 [130] и TLR7 в пДК, вызывают их активацию. В свою очередь, активация пДК является мощным индуктором синтеза интерферона (IFN) типа I (IFN-α и IFN-β), которому отводится роль одного из инициаторов псориазического воспаления. Трансляция сигналов IFN типа I способствует фенотипическому созреванию миелоидных ДК (мДК), способных

индуцировать дифференцировку нативных CD4⁺ Т-лимфоцитов в субпопуляции клеток Т-хелперов 1 и 17 (Th1 и Th17), синтезирующих IFN- γ и интерлейкин (IL)-17. Кроме того, комплексы LL37-РНК посредством TLR8 стимулируют процесс активации мДК. Примерно 80–90% ДК в псориатических очагах представлены мДК (CD11c⁺-ДК) [16], являющихся основным продуцентом TNF- α и индуцибельной синтазы оксида азота, которая способствует существенной вазодилатации в области псориатических высыпаний [86]. Кроме того, в воспалительном очаге аккумулируется супероксид, способствующий повреждению мембранных белков и липидов, что объясняет его цитотоксический эффект на клетки. Под влиянием провоспалительного окружения циркулирующие в крови моноциты (Mo) мигрируют в кожу, где под воздействием гранулоцитарно- макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) способны трансформироваться в ДК моноцитарного происхождения (моДК). Данный процесс поддерживает IFN- α , секретируемый пДК, а также комплексы LL37 - ДНК и LL37-РНК, ускоряющие фенотипическое и физиологическое созревание моДК, активированных IFN- α . В последующем моДК самостоятельно продуцируют интерфероны, участвуя в амплификации популяции этого вида клеток [182].

Другие активированные мДК посредством хемокинового рецептора CCR7 мигрируют в регионарные лимфатические узлы и секретируют фактор некроза опухоли (TNF- α), IL-12 и IL-23, при этом модулируя дифференцировку и пролиферацию субпопуляций клеток Th1 и Th17. Активирование адаптивного иммунного ответа посредством субпопуляций Т-лимфоцитов запускает поддерживающую фазу псориатического воспаления.

Из лимфатических узлов Т-лимфоциты (CD4⁺ и CD8⁺), прошедшие специфическую дифференцировку, мигрируют в кровеносное русло и посредством молекул адгезии Р-селектина и Е-кадгерина на эндотелиальных клетках попадают в воспалительный очаг кожи. По данным иммуногистохимического исследования установлено, что CD4⁺ клетки

наблюдаются исключительно в дерме, в то время как CD8⁺ клетки – в эпидермисе и сосочковой дерме [28, 86]. Подавляющее большинство клеток инфильтратов околососудистого пространства в проекции псориатических папул являются активированными Т-лимфоцитами с высокой аффинностью к эпидермальным структурам, продуцирующих ряд медиаторов воспалительного процесса с вовлечением врожденного и адаптивного звена иммунитета. Установлено, что основополагающую роль в иницировании, регулировании и поддержании диверсификации иммунного ответа играют CD4⁺ клетки. Сообщается, что именно CD4⁺ клетки первыми мигрируют в кожу на начальном этапе формирования псориатической папулы. Ведущая роль Th-клеток в патогенезе псориаза была продемонстрирована в эксперименте на животных [287]: из непоражённой кожи пациентов с псориазом готовили трансплантат, который пересаживали иммунодефицитным мышам линии SCID. Спустя 2–3 недели интрадермально мышам вводили CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточные линии, извлеченные из аутологичных мононуклеаров крови. Возникновению псориатических поражений способствовали только CD4⁺ Т-клетки. Несмотря на это в эпидермисе 2-х из 4-х мышей фиксировались в значительном количестве CD8⁺-клетки, несущие ранний маркер активации CD69. CD4⁺-клетки определялись в верхних слоях дермы и не имели маркера CD69. Авторы предположили, что цитокины, синтезируемые CD4⁺ клетками, выполняют основополагающую роль в формировании псориатического воспаления и являются необходимыми для развития CD8⁺ клеток из эндогенных предшественников, первоначально присутствующих в трансплантате. CD4⁺ клетки представлены субпопуляциями Th1, Th17 и Т-регуляторными клетками (Т-reg). Ранее считалось, что первичным иммунологическим звеном в развитии псориаза являются Th1-клетки. Примером может являться исследование Zaba L. S. et al. [383]: при сравнительном количественном анализе обнаружено, что число Th1-клеток на 1 мм² эпидермиса в области

псориазической бляшки значительно выше, чем в эпидермисе здоровой кожи – 97 ± 22 против $4,4 \pm 1,2$ соответственно. В исследовании Lee E. et al. при изучении различных субпопуляций Т-лимфоцитов в псориазических папулах был обнаружен приоритет Th1-клеток над Th2-клетками. В ряде других исследований при изучении цитокинового статуса в псориазических папулах установлено значительное повышение уровней IFN- γ , TNF- α и – IL-6 и отсутствие реверсирования содержания IL-2 и IL-4 [178, 375]. По мнению Balato A. et al., полученные результаты подтверждают патогенетическую роль провоспалительного вектора в девиации цитокинового профиля по Th1-зависимому типу, который непосредственно ассоциирован с тяжестью псориазического процесса, значительной площадью поражения и продолжительностью воспалительного процесса. Базовая функция Th1-клеток на начальных этапах заболевания заключается в наращивании и расширении воспалительного процесса, а также вовлечении в него других клеток-участников. Th1-клетки продуцируют в коже ряд провоспалительных цитокинов, среди которых стержневым признан IFN- γ [69, 255, 292]. Посредством продуцируемого IFN- γ , координирующего транскрипцию группы IFN-стимулирующих генов, Th1-клетки индуцируют интенсификацию секреции иммунологическими клетками – кератиноцитами, фибробластами, эндотелиоцитами хемокинов, провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии и иных биологически активных веществ. При участии CCR5, CXCL9, CXCL10 и IL-8 в зоне образующейся псориазической папулы аккумулируется существенное число иммунокомпетентных клеток, представленных преимущественно субпопуляциями Т-лимфоцитов, ДК, моноцитарными и нейтрофильными лейкоцитами [133]. Кроме того, экспрессируемые Th1-клетками эффекторные молекулы посредством активации синтеза цитокинов и хемокинов обуславливают ускоренную пролиферацию кератиноцитов, что способствует их неполной дифференциации. В свою очередь, продуцируемые Th1-клетками TNF- α и IL-

б, отличающиеся многосторонними эффектами, являются центральными медиаторами острой фазы воспаления [133, 232].

Более поздние исследования расширили представление о ключевых участниках провоспалительного иммунного ответа при псориазе, доказав фундаментальную патогенетическую роль Th17 [227, 289]. По мнению В. Р. Хайрутдинова и соавт. [86], участие Th17 придает псориазу специфический характер и приводит к развитию характерных для него клинических проявлений. Широкомасштабные генетические исследования обнаружили ассоциацию между развитием псориаза и полиморфизмом генов *IL-32R* и *TRAF3IP2*, координирующих количество и активность субпопуляции Th17-клеток [96, 190].

Известно, что Th17-клетки практически не встречаются в коже здоровых лиц, а их участие в воспалительном процессе сопряжено с развитием аутоиммунного ответа [354]. В исследовании Res P. M. C. et al. [289] показано, что число Th17-клеток на 1 мм² эпидермиса в области псориатической бляшки значительно превышало аналогичный показатель в эпидермисе здоровой кожи. Ключевую роль в дифференцировке и пролиферации Th17-клеток играют *IL-1β* и *IL-23* [357]. Кроме того, значимая роль в управлении функциональной активностью Th17-клеток отводится Treg-клеткам, которые посредством угнетения основного транскрипционного фактора Th17 RORγt ингибирует образование Th17-клеток, однако под воздействием провоспалительных цитокинов способны преобразовываться в патогенные Th17-клетки [288]. Зрелые клетки Th17-клетки секретируют ряд провоспалительных цитокинов, в частности, *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*, *IL-21*, *IL-22*, *IL-23* и *IL-26* [158, 245, 362], каждый из которых вносит свой вклад в инициирование и пролонгацию псориатического воспаления [111, 128, 182, 185, 236, 368].

Согласно данным Liang Y. et al. [304], имеется отчетливая ассоциация между клиническим вариантом заболевания и патологическим механизмом его

развития. Так, ось TNF- α -IL-23-IL-17 признана ключевым патогенетическим сигнальным путем, обуславливающим характерные молекулярные и клеточно-структурные изменения непосредственно при вульгарном псориазе [234, 250, 265, 277, 304, 326, 332].

TNF- α признан основным плейотропным цитокином, координирующим ряд аспектов воспалительной и иммунорегуляторной активности. Основными продуцентами TNF- α в пораженной псориазом коже считаются мДК, макрофаги и Т-лимфоциты (Th1, Th17 и Th22). Имеются данные, что тучные клетки NKT-клетки, нейтрофилы, кератиноциты и фибробласты также способны продуцировать TNF- α [332], что указывает на его непосредственную роль в иницирующей и хронической фазе развития псориаза [59]. Эффекты TNF- α обусловлены передачей сигналов в клетку посредством его связывания со специфическими мембранными рецепторами (R) TNFR1 (p55/CD120a) и TNFR2 (p75/CD120b), что вызывает активацию универсального фактора транскрипции NF- κ B, сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы и протенкиназы B, координирующих активность генов иммунного ответа, регуляцию клеточного цикла, апоптоз, пролиферацию, ангиогенез [247]. Рецепторы TNFR1 экспрессируются всеми известными типами клеток организма и являются ответственными за подавляющую часть физиологических эффектов TNF- α , в том числе за индуцирование воспалительных реакций и апоптоз. В то время как экспрессия рецепторов TNFR1 лимитирована иммунными, эндотелиальными и нервными клетками. При псориазе TNF- α , активируя иммунокомпетентные клетки – гранулоциты, моноциты и Т-лимфоциты, обуславливает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов IL-1 и IFN- γ , а также вазоактивного интенстинального полипептида и молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) [380]. Кроме того, TNF- α активирует продуцирование кератиноцитами IL-6, который, в свою очередь, усиливает их пролиферацию, и IL-8, поддерживающего инфильтрацию дермы гранулоцитами [299]. В ряде

исследований показано, что гиперпролиферация кератиноцитов при псориазе преимущественно детерминирована секрецией TNF- α и сопряжена с тяжестью заболевания [59]. Имеются данные, что TNF- α является сильнейшим индуктором васкулоэндотелиального фактора роста 1 (VEGF), запускающего сигнальный каскад стимуляции роста эпителиальных клеток сосудов и их пролиферацию. Так, в работе Brezinski E. A. et al. выявлено, что у пациентов с псориазом наблюдается эндотелиальная дисфункция, повышение проницаемости капилляров, снижение эластичности артерий и показано, что применение ингибиторов TNF- α способствует улучшению состояния эндотелия. Более того, в ряде работ показано, что TNF- α интенсифицирует практически все эффекты IL-22 [90, 217, 219]. В исследовании Albanesi C. et al. [239] повышенные уровни ФНО- α были обнаружены как в пораженной коже, так и в сыворотке пациентов с псориазом в сравнении с контрольной группой пациентов, не страдающих псориазом. ФНО- α отражает провоспалительную активность, которая потенцируется синергическими взаимодействиями с другими медиаторами, включая IL-17. ФНО- α считается восходящим цитокином в пути ИЛ23/ИЛ17, действуя как индуктор продуцирования IL-23 ДК [383].

К настоящему времени накоплен достаточный пул исследований, подтверждающих важную роль IL-23 в патогенезе псориаза [191]. Так, например, в экспериментальных моделях на животных было показано, что внутрикожное введение IL-23 запускало развитие каскада реакций, результатом которых было формирование эритемы и эпидермальной гиперплазии с наличием паракератоза [218]. Ramsay V. et al. [316] в результате исследования пораженной псориазом кожи, участков без поражений и кожи здорового человека установили повышенную продукцию IL-23 в псориазных очагах. Кроме того, тяжесть псориаза напрямую связана с повышенным уровнем IL-23, в то время как снижение его концентрации коррелирует с улучшением клинического исхода [292]. IL-23 принадлежит к

семейству IL-6/IL-12 и представляет собой гетеродимерный цитокин, состоящий из общей с IL-12 субъединицы p40 и ковалентно связанной с субъединицей p19 в молекуле IL-23 либо с p35 в IL-12, обладающих различной функциональной активностью и координирующих поляризацию иммунного ответа по Th1 и Th17 типу соответственно [352]. В исследовании Lee E. et al. обнаружено, что уровни IL-23 и субъединиц p19 и p40 в коже пациентов с псориазом были значительно выше, чем у здоровых лиц. Продуцентами уникальной субъединицы p19 являются активированные дендритные клетки, макрофаги, эндотелиальные клетки [332]. Изучение p19 продемонстрировало участие IL-23 в генерировании клеточно-гуморального иммунного ответа, обусловленного Т-клетками памяти. Субъединицу p40 продуцируют активированные ДК, макрофаги/моноциты, микроглия, клетки костного мозга, кератиноциты [332]. Продуцирование p40 осуществляется под инспекцией многих факторов транскрипции, в том числе регуляторных факторов интерферонов 1 (IRF1), протоонкогена c-Rel и факторов транскрипции семейства E18 [180]. IL-23 инспирирует передачу сигналов в клетку посредством специфического рецепторного комплекса, состоящего из двух цепей: специфической – IL-23R и общей с IL-12 – IL-12R β 1 [332]. В ассоциации с IL-1, IL-6, IL-21 и трансформирующего фактора роста β , координирующих дифференциацию Th0 в Th17-клетки и секрецию IL-23R, IL-23 способствует активации базового фактора транскрипции Th17-клеток – retinoic acid-receptor-related orphan receptor (ROR γ t), что обуславливает стабилизацию и пролиферацию «патогенного» фенотипа Th17-клеток [318], которые впоследствии продуцируют IL-17, IL-22 и TNF- α . Помимо воздействия на Th17-клетки, в присутствии TNF- α IL-23 инициирует продукцию Th22-клеток, секретирующих IL-22 и TNF- α [17, 19, 34]. В каскадной реакции эти медиаторы протектируют активацию кератиноцитов, хемокины и белки S100, стимулирующие развитие хронического воспалительного процесса [27, 318]. В то же время, IL-23 оказывает влияние

на дермальные $\gamma\delta$ T-лимфоциты, натуральные киллеры Т-клетки, (NKT-клетки), врожденные лимфоидные клетки, (ILC-клетки), моноциты и макрофаги [101], существенно повышает клеточную дифференцировку Treg-клеток. Наконец, при взаимодействии с перитонеальными макрофагами IL-23 индуцирует секрецию IL-1 и TNF- α , выполняя роль аутокринного воспалительного цитокина.

IL-17 играет основополагающую роль в защите эпителиальной ткани и слизистых оболочек от бактериальных и грибковых инфекций, преимущественно *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*, следствием колонизации которых на коже является интенсификация воспалительного ответа [221, 277]. Однако патологическая активация этого белка ассоциирована с развитием широкого спектра воспалительных и иммунных заболеваний, включая псориаз, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, воспалительные процессы кишечника, злокачественные новообразования, аллергозы [358]. Изучение цитокинов в псориатических бляшках показало поляризацию цитокинового статуса в сторону повышения экспрессии IL-17 [86, 95]. IL-17 представляет собой семейство из шести цитокиновых молекул, различающихся по своим функциональным эффектам: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E и IL-17F [236, 239], базовой функцией которых признана инициация синтеза провоспалительных цитокиновых молекул [191]. Все цитокины семейства IL-17 на 20–55% являются гомологами IL-17A и несут реакционный С-концевой сегмент, содержащий 4 цистеиновых фрагмента, образующих интрамолекулярные дисульфидные связи. Показано, что цитокиновые молекулы семейства IL-17 взаимодействуют со специфическим рецепторным комплексом IL-17R, основным эффектом которого является индуцирование канонического транскрипционного ядерного фактора $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), координирующего экспрессию генов иммунного ответа и многих NF-ассоциированных генов, а также апоптоза и клеточного цикла [212]. Полученные на настоящий момент данные позволяют

утверждать, что IL-17A является основным эффектором, связанным с IL-17-воспалительной активностью при псориазе [191]. В этом контексте существенны данные ряда исследований, свидетельствующих о повышении количества клеток, секретирующих IL-17A в крови, суставах и псориазных бляшках [136, 230, 265]. Кроме того, в ряде исследований указывается, что при псориазическом артрите опосредованный IL-17A сигнальный путь способствует не только хронизации синовиального воспаления, но и оказывает значительное влияние на формирование костных эрозий, пролифераций и энтезитов [273, 317]. Необходимо отметить, что актуальные литературные данные свидетельствуют о не менее важной роли в патогенезе псориаза IL-17F, который является наиболее близким гомологом IL-17A и обладает схожими биологическими функциями, однако, менее активными [186]. Молекула IL-17F синтезируется аналогичными с IL-17A клетками и может существовать в виде гомодимера либо гетеродимера IL-17A/F. В исследовании Johansen C. et al. [134] обнаружена избыточная продукция IL-17F в коже пациентов, страдающих псориазом.

IL-17A представляет собой димерный гликопротеин, состоящий из 155 аминокислот, обеспечивающий взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом [186]. Основным источником IL-17A признаны Th17-клетки. Более поздние исследования показали, что значимыми продуцентами IL-17A являются CD8⁺ Т-цитотоксические лимфоциты [132, 214] и врожденные тканеспецифические клетки, включая $\gamma\delta$ Т-клетки (Vg4⁺ и Vg6⁺) [145], ILC3s и NKT-клетки [251], которые стремительно иницируются в ответ на травму или проникновение патогенассоциированных экзогенных факторов. Имеются предположения, что В-клетки, миелоидные клетки, тучные клетки, нейтрофилы и макрофаги также способны продуцировать IL-17A [226, 274, 277, 332]. В биоптатах кожи пациентов с псориазом зарегистрирована избыточная продукция тучных клеток, нейтрофилов и $\gamma\delta$ Т-клеток, синтезирующих IL-17A. При этом в исследовании

Cua D. J. et al. [145] отмечается, что все продуценты IL-17A зависимы от экспрессии IL-23 и транскрипционного фактора ROR γ t. Эффекты IL-17A и IL-17F обусловлены передачей сигналов в клетку посредством гетеродимерного рецепторного комплекса, состоящего из субъединиц IL-17 рецептора А-типа (IL-17RA) и IL-17 рецептора С-типа (IL-17RC), экспрессируемых множеством клеток – кератиноцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами и нейтрофилами [226, 274, 277, 332]. Взаимодействие рецепторного комплекса с IL-17A инспирирует такие конформационные интермиттенции рецептора, которые способствуют формированию контактов между SEFIR доменом рецептора и сигнальным белком-адаптером Act1. Act1, также известный как CIKS (Connection to IKK), необходим для всех известных сигнальных путей IL-17 [25]. Получены данные о том, что комплекс IL-17A с IL-17RA/IL-17RC определяет экспрессию антимикробных пептидов, таких как β -дефензины, кальций-связывающие белки S100, LL-37, липокалин-2 (Lcn2), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор GM-CSF. IL-17A участвует в регуляции экспрессии хемокинов, включая CXCL-1, CXCL-3, CXCL-5, CXCL-8, CCL-20, усиливающих рекрутирование Th-17, ILC3 и нейтрофилов в зону воспаления [277, 332]. Кроме того, IL-17A, опосредуя активацию белка-адаптера CIKS и протеиназ семейства SAPK/JNK, координирует секрецию провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α и IL-1F9. В свою очередь, аберрантная продукция IL-17A нарушает гомеостаз эффекторных механизмов иммунного ответа и способствует развитию псориаза. Несмотря на то, что IL-17A и IL-17F являются наиболее значимыми членами семейства IL-17, участвующими в патогенезе псориаза, также имеются данные о повышении уровня IL-17E в кератиноцитах псориазной бляшки [248]. По мнению Senra L. et al. [248], IL-17E играет провоспалительную роль, поскольку принимает участие в активации макрофагов. Кроме того, в недавно выполненных работах продемонстрировано, что IL-17C влияет на кератиноциты аналогичным с IL-

17A и IL-17F образом, инициируя продукцию ими β -дефензина 2 и GM-CSF [216]. Подтверждено, что специфическое ингибирование общей субъединицы IL12/23, цитокина IL-17 либо его рецептора IL-17R способствует высокой эффективности терапии псориаза – PASI 100 зарегистрирован у 50–70% [267, 377].

Вышеизложенное доказывает, что тесное взаимодействие факторов дисрегуляции звеньев врожденного иммунитета и аутоиммунной агрессии Т-клеток является осевым фактором в патогенезе вульгарного псориаза. Учитывая значимость цитокин-опосредованных векторов в этих взаимодействиях, дальнейшее изучение показателей провоспалительных цитокинов, а именно, IL-17 и IL-23, как биомаркеров эффективности терапии, является высоко актуальным. Потенциал подобных исследований заключается в возможности расширить представления о патогенезе заболевания и открыть новые терапевтические возможности.

1.2 Ангиогенез при псориазе. Маркеры ангиогенеза

Неоваскуляризация является характерной особенностью псориаза. В псориатических бляшках отмечается десятикратное увеличение кровотока за счёт расширения и удлинения сосочковых капилляров [156]. В некоторых работах продемонстрировано, что ангиогенез предшествует появлению псориатических высыпаний, которые в свою очередь исчезают при нормализации микроциркуляторного русла. Ангиогенез облегчает проникновение иммунных клеток в поражённую область, приводит к увеличению кровеносных сосудов, усилению пролиферации эндотелиальных клеток, вазодилатации и повышенной проницаемости сосудистой стенки [258, 369]. Макроскопически это проявляется известным феноменом Ауспица («кровавой росы») – появлением точечного кровотечения при удалении чешуек с поверхности псориатической бляшки [253]. Наиболее важным

индикатором выраженности патологического ангиогенеза является эндотелиальный фактор роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Он опосредует ангиогенез и активируется в бляшках и плазме больных псориазом. VEGF индуцирует митогенез и миграцию эндотелиальных клеток и способствует прорастанию клеток и образованию сосудистых трубок. Плазматические уровни VEGF типа А (VEGF-A) при псориазе выше, чем у здоровых индивидуумов, и коррелируют с тяжестью течения заболевания. Устойчиво высокий, согласно критериям индекса площади и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), уровень VEGF даже в период ремиссии может иметь важное значение для определения времени ремиссии, поскольку способствует проницаемости сосудов, что усиливает проникновение медиаторов воспаления [61, 235]. Одним из основных методов лечения псориаза является ПУВА-терапия, главный эффект которой заключается в снижении избыточной пролиферации кератиноцитов. Однако нередко псориаз трудно поддается стандартным методам лечения, и часто даже после полного курса фототерапии наблюдаются рецидивы заболевания. Разработка новых методик терапии псориаза, приводящих к снижению VEGF и уменьшению неоангиогенеза, может дополнять стандартные подходы к лечению бляшечного псориаза и являться полезной стратегией в лечении хронического воспаления [253]. Предполагается, что использование методики общей аэрокриотерапии в комбинации с ПУВА-терапией (длинноволновые ультрафиолетовые лучи в сочетании с фотосенсибилизатором 8-метоксипсораленом) может оказывать позитивное влияние на уровни васкуляризации в псориатической бляшке. Особый интерес представляет влияние аэрокриотерапии на уровни VEGF, что могло бы усилить эффект при ПУВА-терапии, привести к более выраженному терапевтическому ответу и более длительной ремиссии после основного курса лечения.

Установлено, что расширение сосудистой сети происходит в процессе развития новых кровеносных сосудов. В этом задействованы два механизма –

ангиогенез и васкулогенез. Ангиогенез происходит, когда эндотелиальные клетки прорастают из ранее существовавших кровеносных сосудов, мигрируют и пролиферируют, образуя новые кровеносные сосуды. Васкулогенез – это образование *de novo* сосудов в результате дифференцировки эндотелиальных клеток-предшественников [113].

Сам процесс ангиогенеза при псориазе тесно связан с активацией эндотелия сосудов цитокинами и факторами роста. А. С. Dudley и A.W. Griffioen [164] сообщают, что иммунные клетки, продуцирующие цитокины, такие как интерлейкины (interleukin, IL) 1, 6 и 22, активируют избыточную пролиферацию кератиноцитов. Эти процессы ведут к экспрессии VEGF, что активирует ангиогенез. VEGF-A в коже пациентов с псориазом вырабатывается, главным образом, активированными кератиноцитами [253]. При ангиогенезе задействовано большое количество стимулирующих проангиогенных факторов, продуцируемых в псориатических бляшках, к примеру, таких как IL-8, IL-9, IL-17, VEGF, фактор некроза опухоли- α (tumour necrosis factor alpha, TNF- α), индуцируемый гипоксией фактор (hypoxia-inducible factor, HIF), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), фактор роста эндотелиальных клеток, полученный из тромбоцитов (platelet-derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF), фактор ангиогенеза, стимулирующий эндотелиальные клетки (endothelial cell stimulating angiogenesis factor, ESAF), циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), вазоактивные факторы (эндотелин и оксид азота [NO]), а также антиангиогенные факторы, такие как ангиостатин, тромбоспондин и эндостатин. Нарушение взаимодействия между про- и антиангиогенными факторами также ведёт к патологическому ангиогенезу, что инициирует развитие заболевания. IL-17, секретируемый клетками Th17, усиливает регуляцию ангиогенных факторов, включая VEGF и IL-8. TNF- α , продуцируемый тучными клетками, макрофагами, кератиноцитами и лимфоцитами, по-видимому, усиливает экспрессию рецепторов IL-8, VEGF, FGF, Ang и Tie-2 в эндотелиальных клетках.

Установлена значительная роль этих факторов в индукции пролиферации сосудов в псориатических бляшках, так как снижение их уровней сопровождается улучшением состояния кожного покрова [113, 253]. L. Zhou и соавт. [308] предполагают, что за сосудистые изменения могут отвечать мезенхимальные стволовые клетки, поскольку псориатические мезенхимальные стволовые клетки по сравнению с нормальными секретируют больше ангиогенных факторов, таких как VEGF и NO, и демонстрируют более высокие уровни экспрессии ангиогенных генов, таких как HIF1 α , трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β) и ангиопоэтин. Предполагается, что мезенхимальные стволовые клетки способствуют пролиферации кожных капилляров путём сверхэкспрессии ангиогенных цитокинов и факторов роста. Показано, что некоторые гены и белки дермальных мезенхимальных стволовых клеток при псориазе являются аномальными и связаны с функцией эндотелиальных клеток [156]. Кроме того, выявлена патологическая роль эндотелиальных клеток микрососудов кожи человека (human dermal microvascular endothelial cells, HDMEC): в исследованиях у больных псориазом они демонстрировали повышенную миграцию и образование сосудистых трубок, а также снижение пролиферации и энергетического метаболизма по сравнению с HDMEC у здоровых людей, что указывает на их патогенетическую роль при псориазе [228]. Ангиогенез псориатических поражений («воспалительный ангиогенез») характеризуется значительной вазодилатацией, удлинением сосудов и повышенной сосудистой проницаемостью. В здоровой коже в петлях капилляров наблюдается преимущественно артериальный фенотип. В псориатических бляшках присутствуют типичные характеристики венозных капилляров, характеризующиеся однослойной или многослойной базальной мембраной и фенестрированным эндотелием, включая перемычковые эндотелиальные отверстия, которые повышают проницаемость сосудов. Большая роль неангиогенеза при псориазе подтверждается тем, что улучшение состояния

кожи больных на фоне проводимой терапии сопровождается нормализацией процесса формирования новых кровеносных сосудов [113, 253]. Проводились попытки оценки эффективности терапии псориаза посредством измерения интенсивности микрососудистой перфузии в бляшках, например, с использованием нативных капилляроскопических изображений микрососудов бляшек у пациентов с псориазом, получавших лечение импульсным лазером на красителе. Предполагается, что измерение кожной перфузии с использованием неинвазивных методов может быть ценным маркером для оценки эффективности терапии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, может ли неинвазивная визуализация кожи способствовать оценке остаточной активности псориатического заболевания. S. C. Hanssen и соавт., изучая влияние адалимумаба на васкуляризацию при псориазе, сообщают, что неинвазивное измерение сосудистой функции может быть ценным маркером активности заболевания. Кроме того, дополнительные знания о роли и реакции сосудистой сети могут быть крайне важны для ранней оценки эффективности терапии, возможно, с использованием неинвазивных методов, таких как ультразвуковая доплерография кожи. Таким образом, сложный патологический ангиогенез в псориатической бляшке дополнительно увеличивает приток провоспалительных цитокинов, усиливая воспалительный процесс. Активная васкуляризация отмечается ещё до начала клинических проявлений, и сохраняется даже после проведённой терапии, возможно, играя роль в быстрых рецидивах заболевания. В настоящий момент влияние на механизмы ангиогенеза при вульгарном псориазе представляет значительный практический интерес.

1.3 Психоэмоциональные расстройства при псориазе: дискуссионные и очевидные аспекты проблемы

Одной из особенностей псориаза, как мультифакториального заболевания не только в этиологии и патогенезе, но и в характере клинических проявлений, считается наличие коморбидных психоэмоциональных расстройств (ПЭР)

[137]. Серьезным аспектом последствий которых является существенное отягощение заболевания [110], модификация клинического ответа на лечение и снижение эффективности терапевтических мероприятий [93, 142]. Кроме того, ПЭР у таких пациентов является базовой причиной снижения КЖ и социального функционирования [100, 110, 321], увеличения расходов на здравоохранение [167]. Несмотря на вышесказанное, ПЭР у пациентов с вульгарным псориазом зачастую не распознаются, вследствие чего лишь немногие из них получают адекватную медицинскую помощь [157, 333].

Многочисленные исследования подтверждают наличие коморбидных психоэмоциональных расстройств (ПЭР) у пациентов с псориазом, однако данные о их распространённости значительно варьируют. Так, в кросс-секционном исследовании Hu S. C. S. et al. [205], охватившем 17 086 пациентов в Тайване, ПЭР выявлены в 11,5% случаев. В европейском многоцентровом исследовании с использованием шкалы HADS – у 13,8% больных. Согласно метаанализу 98 работ (401 703 пациента) [364], распространённость ПЭР составила 23%.

В условиях стационара показатели выше: в исследовании Wojtyna E. et al. ПЭР выявлены у 49,8% пациентов, а в работе Golpour M. et al. – у 67%. Несмотря на различия, все исследования показывают, что частота ПЭР при псориазе значительно превышает уровень среди здорового населения (4,3–7,3%) [192].

Наиболее часто встречаются тревожные и депрессивные расстройства, частота которых достигает 43% и 62% соответственно [139]. Однако структура этих расстройств при псориазе изучена недостаточно, что ограничивает эффективность терапии и реабилитации.

Ряд исследований показал более высокую распространённость ПЭР у женщин. Так, в работе Duvetorp A. et al. депрессия диагностирована у 21,1% женщин против 12,6% мужчин. Аналогичные результаты представлены в работах Wojtyna E. et al., Petraškienė R. et al. [295] и других. Причины связывают с большей обеспокоенностью женщин внешним видом и нейробиологическими

особенностями, такими как дисфункция серотонинергической системы и гиперреактивность стресс-оси.

В то же время некоторые авторы, например Kurd S. K. et al. [366], указывают на мужской пол как на предиктор ПЭР, а другие вообще не находят гендерных различий [322, 364]. Вопрос требует дальнейшего изучения.

Данные о связи ПЭР с возрастом также противоречивы. Некоторые исследования (например, Petraškienė R. et al. [295] показывают более высокую частоту депрессии у пациентов старше 55 лет, тогда как другие (например, Mathur A. et al. [110] сообщают о повышенном риске у молодёжи. В ряде работ возрастная связь вообще не обнаружена [364].

Таким образом, возраст, как и пол, может играть роль в формировании ПЭР при псориазе, но точные механизмы требуют дальнейших исследований.

Патофизиология ПЭР при вульгарном псориазе многофакторна, их причинно-следственные связи продолжают изучаться. Однако уже сегодня многие мировые ученые сходятся во мнении, что как вульгарный псориаз, так и ПЭР имеют ряд общих механизмов этиопатогенеза [231]. Одним из подтверждений существенности этого направления исследований служат доказательные данные об общей генетической предрасположенности к ПЭР и псориазу. В частности, Wong M. L. et al. [298] и Giardina E. et al. было отмечено, что оба заболевания имеют идентичный генетический бэкграунд, являющийся фактором риска развития ПЭР и псориаза, а именно, полиморфизм гена PSMB4, расположенного на хромосоме 1q21, отвечающего за эффекторную функцию Т-клеток и интрона 2 гена серотонина «5-НТ». По мнению Lapsley C. R. et al. [270] в развитии ПЭР и псориаза важную роль играют общие эпигенетические механизмы, в частности, утрата метильной группы в гене PSORSC13.

В качестве важнейшего патофизиологического компонента коморбидности псориаза и ПЭР рассматривается вовлеченность провоспалительных цитокинов [154, 276, 363, 372]. К настоящему времени накоплены

доказательные данные о значимой роли IL-6 в патогенезе псориаза [70]. И в то же время имеется значительный пул исследований, подтверждающих ключевую роль хронического воспалительного процесса в патогенезе ПЭР. У пациентов с депрессивным эпизодом определяется повышенный уровень провоспалительных цитокинов, и прежде всего, IL-6 [146, 203]. При этом Goldsmith D. R. et al. [195] отмечают, что высокий уровень IL-6 сохраняется вне зависимости от обострения заболевания и снижается только на фоне эффективного лечения. Необходимо подчеркнуть, что именно хронический воспалительный процесс является отправной точкой в патофизиологии как вульгарного псориаза, так и ПЭР и предшествует клиническому прогрессированию этих заболеваний [144, 154, 266, 276, 363; 372]. В недавних исследованиях было обнаружено, что уровни провоспалительных цитокинов IL-17/IL-17A и фактор некроза опухоли (TNF- α) повышены как при псориазе, так и при ПЭР [171, 215, 363]. Синтезирующиеся цитокины посредством гиперактивации кортиколиберинового проводящего пути нарушают метаболизм серотонина, что является патогенетическим фактором развития ПЭР. Следовательно, характерная для вульгарного псориаза гиперсекреция воспалительных медиаторов может способствовать риску развития ПЭР у данной категории пациентов [321]. В этом контексте существенны данные Yarlagadda A. et al. [382], согласно которым провоспалительные цитокины способны проникать через гематоэнцефалический барьер и активизировать аномальные механизмы с участием некоторых специфических нейронных цепей, связанных с эмоциональной модуляцией [314]. Кроме того, результаты систематических обзоров показали, что у пациентов с псориазом на фоне терапии ингибиторами IL12/23 и TNF- α отмечалось редуцирование депрессивных симптомов, что обуславливает интерес к оценке сопряженности показателей IL-17, IL-23 и ПЭР при вульгарном псориазе.

В качестве потенциальных предикторов риска развития психоэмоциональных расстройств (ПЭР) у пациентов с вульгарным псориазом рассматриваются

клинические характеристики заболевания, а также психологические и социальные факторы. Особое внимание уделяется кожному зуду как возможному фактору, способствующему формированию ПЭР.

Так, в исследовании Globe D. et al. [193] установлено, что среди дерматологических стационарных пациентов, у которых зуд является ведущим симптомом, 70% имеют диагностированную психическую патологию, а 62% из них показано психофармакотерапевтическое или психотерапевтическое лечение. Аналогичные данные получены при скрининге психоэмоционального статуса амбулаторных пациентов с зудом: у одной трети были выявлены сопутствующие ПЭР.

Ряд авторов отмечает наличие положительной корреляции между интенсивностью зуда и выраженностью депрессивных расстройств у пациентов с псориазом ($r = 0,43$; $p < 0,001$) [126, 319]. Тем не менее, следует подчеркнуть, что в литературе отсутствуют убедительные доказательства прямой причинной связи между зудом и развитием ПЭР. Напротив, большинство исследователей подчёркивают сложный, двунаправленный характер взаимосвязи между зудом и депрессией, предполагая существование множественных патогенетических звеньев.

Например, в работе Gupta M. A. et al. [301, 307] показано, что депрессия у пациентов с псориазом обладает большей прогностической значимостью в отношении зуда, чем обратная взаимосвязь. Предполагается, что депрессивное состояние, модулируя перцепцию зуда, усиливает субъективную интенсивность кожного дискомфорта. Это подтверждается наблюдением за снижением выраженности зуда на фоне уменьшения симптомов депрессии. В одном из исследований, проведённом с участием 38 пациентов с псориазом, комбинированное применение эсциталопрама и базовой антипсориазической терапии приводило к значительному уменьшению тревожно-депрессивной симптоматики, сопровождаясь снижением интенсивности зуда.

Одним из возможных медиаторов, связывающих зуд и ПЭР при псориазе, считается повышенный уровень субстанции P, способствующий сенсibilизации нервных окончаний и усилению восприятия зуда [127]. Кроме того, важную роль играют инсомния и обусловленная ею прогрессирующая усталость, выступающие как дополнительные триггеры психоэмоциональных нарушений [119].

Таким образом, клинический симптом зуда при псориазе не только снижает качество жизни пациента, но и может быть опосредующим звеном в формировании ПЭР, особенно на фоне коморбидной депрессии, что требует комплексного междисциплинарного подхода к лечению.

Существует достоверно подтвержденная связь между психоэмоциональными факторами и выраженностью зуда у пациентов с псориазом. Так, в исследовании Reich A. et al. [163] установлено, что у пациентов с высоким уровнем эмоционального стресса кожный зуд возникает значительно чаще, чем у лиц с низким уровнем стресса. Кроме того, в том же исследовании выявлена корреляционная зависимость между выраженностью эмоционального напряжения, предшествующего обострению заболевания, и интенсивностью зуда ($r = 0,32$; $p < 0,01$). Подобные данные подтверждаются и другими авторами. В частности, Verhoeven E. W. et al. [168] сообщили о наличии положительной корреляции между уровнем повседневного эмоционального стресса и выраженностью акта расчесывания кожи.

Особое внимание в изучении психоэмоциональных расстройств при псориазе (ПЭР) уделяется восприятию пациентами косметического дефекта, обусловленного кожными проявлениями заболевания. Ряд исследований показывает, что формированию ПЭР способствует не только сам факт наличия кожных высыпаний как фрустрирующего психотравмирующего фактора, но и эмоциональные и социальные аутостигматизирующие переживания [363]. Согласно литературным источникам, в структуре таких переживаний преобладают тревога за прогноз и исход заболевания, болезненное восприятие

косметических изменений, сопровождающиеся снижением самооценки, чувством безысходности, нарушением межличностных взаимодействий [18, 26, 62].

У пациентов с поражениями открытых участков кожи особенно выражены представления о собственной внешности, включающие «ипохондрию безобразия» — убеждённость в непоправимом уродстве, вызванном болезнью, и «ипохондрию красоты» — переживания, связанные с расхождением между идеализированным образом внешности и реальным косметическим дефектом. Это сопровождается идеями неполноценности, избеганием социальных контактов и склонностью к социальной изоляции [62].

В ряде работ прослеживается связь между ПЭР и клиническими характеристиками вульгарного псориаза. Так, по данным Tian Z. et al. [371], ранний возраст дебюта заболевания (до 18 лет) ассоциируется с высоким риском развития тревожно-депрессивных расстройств умеренной и тяжёлой степени. Аналогичные результаты представлены в исследовании Petraškienė R. et al. [295], где установлена отрицательная корреляция между возрастом начала псориаза (до 20 лет) и выраженностью личностной и ситуационной тревожности по шкале Спилбергера–Ханина. Lakuta P. et al. [252] подчёркивают, что данную когорту пациентов следует рассматривать как психологически уязвимую в отношении развития ПЭР.

Данные о взаимосвязи между длительностью псориаза и выраженностью ПЭР остаются противоречивыми. Так, Kotrulja L. et al. [98] и Moreno-Giménez J. C. et al. [279] указывают на снижение уровня депрессии при более длительном течении заболевания. В то же время исследования Russo P. A. et al. [328] и Kumar S. et al. [310] демонстрируют обратную тенденцию — увеличение длительности псориаза сопровождается усилением депрессивных расстройств. Наконец, Акау А. et al. [112] не выявили достоверной связи между продолжительностью заболевания и уровнем психоэмоциональных нарушений.

В ряде работ указывается, что тяжелый псориаз связан с более высокой вероятностью развития ПЭР депрессивного спектра [173, 294, 302, 366]. Так, отношение рисков депрессии статистически значимо выше при тяжелом псориазе по сравнению с псориазом легкой степени (ОШ 1,72; 95% ДИ:1,57–1,88 против ОШ 1,38; 95% ДИ:1,35–1,40) [364]. В исследовании Tian Z. et al. [371] показано, что пациенты со средней и тяжелой степенью псориаза имели значительно более высокие баллы тревожно-депрессивных расстройств, чем пациенты с легкой степенью тяжести. Имеются данные о корреляционной связи высоких значений PASI и депрессии [112]. Опираясь на полученные результаты, Tee S. I. et al. [100] рекомендуют уделять особое внимание мониторингу психоэмоционального статуса пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания. Напротив, в нескольких исследованиях показано, что риск развития депрессивного расстройства и выраженность тревожного расстройства не связаны с тяжестью псориаза [100, 141]. Необходимо отметить, что приведенные выше данные о связи клинических характеристик псориаза и ПЭР фрагментарны и недостаточны для однозначных выводов.

Получено множество доказательств роли психологических факторов в развитии ПЭР при вульгарном псориазе. Показано, что ПЭР часто развиваются в результате деморализации, высокого уровня внутреннего напряжения, пассивного совладания со стрессом, снижения когнитивных функций [193]. Сухарев А. В. и соавт. [8] связывают развитие ПЭР с такими психологическими факторами, как неадекватные механизмы психологической защиты, сниженный уровень субъективного самочувствия и хроническая фрустрация. Panconesi E. et al. сообщили о значимой роли алекситимии в возникновении ПЭР. Другие исследования показали, что инсомнические расстройства [10, 36] являются независимым фактором риска развития ПЭР. Рассматривая потенциальные факторы риска ПЭР у пациентов вульгарным псориазом, нельзя забывать о значимой роли социальных аспектов. Показано,

что 85% пациентов дерматологического профиля называют социальные последствия заболевания как основные тревожащие их симптомы [122]. Существенный вклад в развитие ПЭР вносит низкая социальная поддержка. Кроме того, негативное отношение окружающих к выраженным изменениям внешнего облика пациентов и смущение последних вследствие имеющегося косметического дефекта приводит к социальной стигме и социальной изоляции, и, как следствие, к значительному снижению уровня социального функционирования. При обследовании 2579 амбулаторных дерматологических пациентов было обнаружено, что трудности в повседневной деятельности и социальных интеракциях являются более значимыми предикторами ПЭР, чем «объективная» степень тяжести заболевания.

Таким образом, несмотря на то, что проблеме ПЭР тревожно-депрессивного спектра при вульгарном псориазе посвящены многие основополагающие работы, полученные результаты имеют противоречивый характер. Открытыми остаются аспекты, касающиеся распространенности, гендерных и возрастных особенностей ПЭР тревожно-депрессивного спектра, характера их взаимосвязи с основными клинико-лабораторными характеристиками заболевания, вкладе в снижение КЖ, что может оказаться полезным для повышения эффективности проводимой терапии.

1.4 Современная концепция санаторно-курортного лечения пациентов с вульгарным псориазом

Терапия вульгарного псориаза до настоящего времени остается актуальной медико-социальной проблемой. Несмотря на широкий арсенал предложенных фармакотерапевтических средств и методов терапии данной патологии, значительная часть из них не обладает надлежащей эффективностью. Так, в работе Родионова А. Н. [65] сообщается, что 40% пациентов оценивают

получаемую фармакологическую терапию как неэффективную и 32% – как недостаточно эффективную. Кроме того, долгосрочное систематическое применение комбинации нескольких препаратов в констелляции с наружной терапией практически неминуемо интенсифицирует их побочные действия [38] и зачастую обуславливает развитие сочетанной резистентности [35]. В связи с этим поиск новых рациональных путей повышения эффективности ЛРМ пациентов с вульгарным псориазом является одной из ключевых задач современной дерматологии. Перспективным направлением считается санаторно-курортное лечение (СКЛ), базирующееся на комплексном применении природных и преформированных лечебных физических факторов. Правомочность данного утверждения подтверждена значительным количеством научных публикаций отечественных и зарубежных авторов [5, 6, 75]. Неопровержимыми преимуществами санаторно-курортного лечения признаны следующие: максимально возможное исключение фармакологической терапии посредством применения соответствующих немедикаментозных климатических и физических методов, и, как следствие, минимизация риска развития побочных эффектов и осложнений; позитивное влияние на психоэмоциональный статус пациента; возможность оптимизации и реализации полноценного комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий; краткосрочность воздействия [82]. Установлено, что после санаторно-курортного лечения количество дней нетрудоспособности сокращается в 2,3–3 раза, потребность в госпитализации – в 2,4 раза, расходы на лечение пациентов в поликлиниках и стационарах снижаются в 2,6–3 раза. Теоретической предпосылкой применения природных лечебных физических факторов в структуре ЛРМ пациентов с вульгарным псориазом является системный характер их воздействия на организм, процессы саногенеза и адаптационно-приспособительные механизмы. Многолетний клинический опыт дерматологов на курортах Крыма свидетельствует, что использование природных факторов способствует нивелированию клинических проявлений

псориаза, смягчению течения заболевания, превенции развития рецидива, а в ряде случаев позволяет достичь длительного периода ремиссии [15].

Бальнеотерапия, являясь неотъемлемой частью санаторно-курортного лечения, на современном этапе рассматривается как патогенетический метод терапии и реабилитации пациентов с вульгарным псориазом [143, 170, 210]. Ведущими бальнеотерапевтическими факторами признаны хлоридные натриевые, сероводородные, радоновые, азотно-кремнистые и йодобромистые минеральные воды. Позитивный эффект бальнеотерапии доказан многочисленными исследователями. Рассмотрим некоторые из них. В исследованиях *in vitro* описывается способность минеральных ванн стимулировать продукцию IL-2 после активации клеток стафилококковым энтеротоксином В и ослаблять секрецию IL-4 [225]. Также было продемонстрировано, что минеральные ванны способствуют ингибированию вещества Р, антиген-индуцированной дегрануляции клеток, TNF-индуцированной экспрессии E-селектина и ICAM-1 [129]. В исследованиях Cattaneo et al., 2012 [373] и Gambichler, Terras, & Skrygan, 2013 et al. [187] указывается, что высокая концентрация минералов в соленой воде обуславливает снижение количества митозов, численность клеток Лангерганса и пролиферацию клеток в коже, лимитирует продуцирование молекулы трансформирующего ростового фактора β (уровень которой повышен при псориазе). Предполагается, что минералы также выполняют роль ферментного кофактора и способствуют удалению дрожжей и микробных пептидов, способствующих развитию заболевания [165]. В иммуногистохимическом исследовании Lehen'kyi V. et al. биоптатов кожи пациентов с псориазом, целью которого была оценка влияния минеральной воды на дифференцировку кератиноцитов, наблюдались три основных эффекта: ускорение дифференцировки нормальных кератиноцитов, увеличение экспрессии маркеров дифференцировки и утолщение эпидермального слоя. Авторы считают, что в основе молекулярного

механизма, ответственного за воздействие минеральной воды на нормальные кератиноциты, лежит усиленный вход в конститутивные клетки кальция, что вызывает сверхэкспрессию активированного мембранного рецептора потенциал-управляемого ваниллидного 6 кальциевого канала (TRPV6) и способствует повышенной экспрессии инволюкрина и цитокератинов 1 и 10.

В клиническом исследовании эффективности бальнеотерапии Анненскими минеральными водами 560 пациентов с псориазом в возрасте от 18 до 70 лет показано, что через 14–18 дней PASI статистически значимо снизился в 4 раза ($p < 0,001$), выраженность эритемы – с $1,3 \pm 0,07$ до $0,32 \pm 0,02$ баллов ($p < 0,001$), инфильтрации – с $1,2 \pm 0,07$ до $0,3 \pm 0,03$ баллов ($p < 0,001$), шелушения – с $1,1 \pm 0,07$ до $0,27 \pm 0,01$ баллов ($p < 0,001$). Кроме того, наблюдалась позитивная динамика лабораторных показателей: уровень С-реактивного белка снизился с $1,7 \pm 0,7$ до 0 ± 0 усл. ед. ($p < 0,05$), показатель мочевого кислоты – с $279,8 \pm 4,05$ до $212,6 \pm 4,4$ ммоль/л ($p < 0,001$) [51].

В другом исследовании Nagari M. et al. [293] эффективности 4-х недельного курса бальнеотерапии водами Мертвого моря в отношении 605 пациентов с бляшечным псориазом старше 18 лет продемонстрировано, что 94% из них достигли PASI 75 и 73% – PASI 95.

В Крыму ведущим бальнеологическим центром признан курорт «Черные воды», важнейшим рекреационным природным ресурсом которого является источник минерализованной воды «Аджи-Су». Источник каптирован. Дебит вод источника составляет 1,6 л/сек. Вода «Аджи-Су» маломинерализованная (с минерализацией 4,4 г/л), хлоридного кальциево-натриевого состава с повышенным содержанием кремниевой и борной кислот, йода и органических соединений (табл. 1.1), слабощелочной реакции среды, по температуре относящаяся к группе холодных вод ($< 20^\circ\text{C}$). Благодаря своему исключительному химическому составу и содержанию биологически активных компонентов, вода «Аджи-Су» обладает уникальными лечебными свойствами и не имеет аналогов в мировой практике [31, 60]. В рандомизированном сравнительном контролируемом исследовании Нгема М.

В. и соавт. [91], с участием 119 пациентов с псориазом различной степени тяжести в возрасте от 16 до 70 лет, в котором проводили сравнительный анализ эффективности применения бальнеотерапии водой «Аджи-Су» (66 пациентов) и традиционного медикаментозного лечения (ТМЛ) (56 пациентов), показано, что применение бальнеотерапии в течение 21 дня способствовало статистически значимому увеличению пациентов с клиническим выздоровлением - 76,2% против 30,5% в группе с традиционным медикаментозным лечением ($p < 0,001$).

Таблица 1.1 – Химический состав минерализованной воды «Аджи-Су»

| Название элемента | Среднее значение | Название элемента | Среднее значение |
|-------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Хлор, мг/л | 1729,0 | Магний, мг/л | 4,48 |
| Гидрокарбонат, мг/л | 204,41 | Бор, мг/л | 4,59 |
| Угольный ангидрид, мг/л | 25,72 | Фтор, мг/л | 0,528 |
| Сероводород, мг/л | 24,98 | Йод, мг/л | 1,31 |
| Ртуть, мг/л | 484,30 | Бром, мг/л | 4,068 |
| Натрий, мг/л | 688,16 | Радон, н/кюри | 6,19 |
| Калий, мг/л | 8,58 | Сульфат, мг/л | 50,53 |
| Литий, мг/л | 0,2671 | Алюминий, мг/л | 0,25 |
| Рубидий, мг/л | 0,0233 | Марганец, мг/л | 0,014 |
| Стронций, мг/л | 6,15 | Гелий, мг/л | 1680,32 |
| Кальций, мг/л | 380,17 | Железо, мг/л | 0,014 |

Минеральные ванны, в частности на основе воды «Аджи-Су», оказывают терапевтический эффект за счёт ионов натрия и хлора, которые при термическом и химическом раздражении кожи стимулируют выделение медиаторов, активизируя метаболические и пролиферативные процессы.

Основным механизмом хлоридных натриевых ванн является повышение осмотического давления, вызывающее дегидратацию поверхностных тканей. Это приводит к снижению возбудимости нервных волокон, усилению микроциркуляции, рассасыванию воспаления, активации антикоагулянтной системы и, как следствие, оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и противозудное действие [67].

Сохраняющийся на коже «солевой плащ» обеспечивает пролонгированное влияние на рецепторы кожи и оказывает рефлекторное воздействие на ЦНС, способствуя снижению возбуждения и усилению парасимпатической активности [50]. Некоторые исследователи рассматривают такие ванны как неспецифический адаптоген [1].

Сероводород относится к газотрансмиттерам, способным проникать в клетки и регулировать клеточные процессы [71]. Он изменяет структуру белков за счёт взаимодействия с SH-группами, активируя антиоксидантную систему и снижая окислительный стресс. Сульфид-ионы, образующиеся в коже, участвуют в синтезе аминокислот, стимулируют дифференцировку клеток эпидермиса и способствуют удалению продуктов метаболизма.

Сероводород также активирует иммунные клетки, усиливает бактерицидные свойства кожи и стимулирует тканевые макрофаги [46]. Исследования Mirandola et al. [209] и Boros M. et al. [351] показали его способность снижать пролиферацию Т-лимфоцитов и IL-8, а также повышать высвобождение соматостатина, обеспечивая противовоспалительный эффект. Он также уменьшает болевую чувствительность за счёт угнетения активности кожных нервных окончаний [42] и нормализует работу вегетативной нервной системы. Лечебное действие радоновых ванн обусловлено физическими и биохимическими эффектами радиоактивного излучения, возникающего при распаде радона. Основную роль в этом процессе играет α -излучение, вызывающее ионизацию молекул тканей и воды с последующим образованием активных химических радикалов – атомарного кислорода, озона, перекиси

водорода и других соединений с выраженной окислительной активностью. Эти радикалы запускают каскад реакций, направленных на активацию ферментных систем и усиление клеточного метаболизма, что способствует повышению тканевого дыхания и насыщения тканей кислородом [125].

На уровне кожи α -излучение радона способствует ускорению дифференцировки клеток базального и шиповатого слоёв эпидермиса, проявляя тем самым кератопластический эффект, что особенно важно при гиперпластических кожных заболеваниях, таких как псориаз [384].

Иммуномодулирующее действие радона реализуется через влияние продуктов радиолиза белков на Т-хелперы. Это приводит к усиленной продукции противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-2, интерферонов и фактора некроза опухоли (ФНО), что сопровождается снижением активности воспалительного процесса, стимулированием репаративных механизмов и восстановлением тканей [275]. Также описаны свойства радона оказывать седативное и вегетокорректирующее действие за счёт влияния на нуклеиновый метаболизм [138], что проявляется в снижении тревожности и улучшении психоэмоционального состояния пациентов.

Дополнительным фактором лечебного действия является так называемый «активный налёт» – слой радона и его эманаций, осаждающийся на кожу во время процедуры. Он сохраняет своё воздействие на рецепторы кожи в течение нескольких часов после процедуры, обеспечивая пролонгированный терапевтический эффект.

Болеутоляющее действие радоновых ванн реализуется за счёт снижения возбудимости периферических нервных окончаний и блокирования проведения болевых импульсов, что особенно ценно при хронических дерматозах, сопровождающихся зудом и жжением [109].

Йод и бром, входящие в состав йодобромных ванн, оказывают комплексное физиологическое воздействие. Йод улучшает микроциркуляцию, повышает эластичность сосудистой стенки, улучшает реологические свойства крови и

активно участвует в регуляции липидного обмена. Его накопление в воспалительных очагах способствует угнетению экссудативных процессов и активизации репаративной регенерации тканей [13].

Бром, обладая способностью проникать в центральную нервную систему, способствует усилению процессов торможения в коре головного мозга, активации синтеза релизинг-гормонов гипоталамуса и тропных гормонов гипофиза. Это приводит к общему седативному, анксиолитическому и вегетокорректирующему эффектам [54]. Дополнительно бром влияет на ионные каналы периферических нервных окончаний кожи, уменьшая тактильную и болевую чувствительность, что также способствует общему улучшению состояния пациентов.

В исследовании Белов С.Ю. и соавт. [74] при применении хлоридно-натриевых йодобромных ванн было зафиксировано повышение уровня биологически активных веществ в коже, включая серотонин и гистамин (в 1,5–1,7 раза). Эти изменения сопровождались усилением выработки универсального адаптогена – интерлейкина-1 (IL-1), запускающего каскад иммунных и нейрогуморальных реакций. Также наблюдалось повышение клеточного энергетического обмена, что проявлялось увеличением содержания аденозинтрифосфата (АТФ), креатинфосфокиназы и АТФ-азной активности, что подтверждает системное воздействие процедур.

Таким образом, радоновые и йодобромные ванны оказывают комплексное воздействие – противовоспалительное, кератопластическое, седативное, иммуномодулирующее и анальгезирующее, что делает их эффективными компонентами реабилитационной терапии при хронических дерматозах, в том числе псориазе.

Азотные ванны представляют собой активно действующее бальнеологическое средство, эффективность которого подтверждена клиническими и экспериментальными данными. Их специфическое химическое действие обусловлено избирательной проницаемостью кожи для азота с последующим

диффундированием вещества в системный кровоток, что вызывает каскад физиологических реакций [53]. Отмечено, что азотные ванны обладают анальгезирующим и десенсибилизирующим эффектами, а также способствуют улучшению метаболических процессов, нормализации биохимических показателей крови и мобилизации компенсаторно-приспособительных возможностей организма [53].

С учетом современных представлений о тесной взаимосвязи иммунной системы с функциональным состоянием центральной нервной системы, особое внимание уделяется выраженному седативному эффекту азотных ванн, обусловленному влиянием на вегетативную регуляцию и снижение психоэмоционального напряжения [67].

Эффективность бальнеотерапии существенно возрастает при дополнении её физиотерапевтическими методами, действие которых реализуется через системные условно-рефлекторные механизмы, охватывающие различные уровни нейрогуморальной регуляции [32, 81, 140, 179]. В терапии вульгарного псориаза предпочтение отдается методам, обладающим противовоспалительным, адаптогенным эффектами и способствующим устранению нарушений тканевого метаболизма и эндогенной интоксикации [30, 83, 84].

На этом фоне особый интерес представляет низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), эффективность которого в дерматологии получила широкое признание. Одной из наиболее результативных методик системного воздействия является внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), осуществляемое с помощью аппарата нового поколения «Лазмик». Отличительной особенностью данного устройства является возможность использования лазерного излучения в широком спектре длин волн (от 365 до 808 нм) и мощности (от 1 до 35 мВт), что позволяет максимально индивидуализировать параметры воздействия и повысить терапевтическую эффективность [48].

Таким образом, сочетание азотных ванн с физиотерапевтическими методиками, в частности ВЛОК, представляет собой патогенетически обоснованный подход к комплексной терапии хронических дерматозов, включая псориаз, направленный на системное воздействие и коррекцию нарушенных регуляторных механизмов.

Многогранность биомодулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения в целом, и метода внутривенного лазерного облучения крови непосредственно, детерминирована изменениями регуляторных структур организма различных уровней его организации [44], что обеспечивает потенцирование положительного терапевтического эффекта и продление фазы последствия [48]. Такая контаминация позволяет значительно сократить сроки лечения и пролонгировать длительность ремиссии [48]. В первичном механизме действия внутривенного лазерного облучения крови существенное значение отводят происходящей под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения термодинамической активации Ca^{2+} зависимых процессов на внутриклеточном и тканевом уровнях [48]. В свою очередь, последующее возрастание концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле и распространение кальциевых волн обуславливает развитие вторичных эффектов, представляющих собой комплекс компенсаторно-адаптационных реакций, возникающих на тканевом, органном и организменном уровнях [48]. Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что низкоинтенсивное лазерное излучение вызывает изменения энергетической активности и конформационного статуса клеточных мембран [22], активирования ядерного аппарата клеток [9], митотической клеточной активности [40,46], базовых ферментативных и окислительно-восстановительных реакций [33], структурно-функциональных трансформаций межклеточного пространства и продуцирования макроэргических молекул [80]. В результате чего создаются условия для ускорения темпов внутри- и внеклеточных физиологических и репаративно-

регенеративных процессов [23], формирования интегративных нейрорефлекторных и нейрогуморальных реакций, которые в совокупности с активацией симпатoadреналовой системы способствуют нормализации гомеостаза [291]. Кроме того, под действием низкоинтенсивного лазерного излучения происходит освобождение адсорбированных на белках антиоксидантов и реактивирование антиокислительных ферментов [14], что способствует нормализации базовых показателей процессов перекисного окисления липидов [56]. Биомоделирующий эффект внутривенного лазерного облучения крови тесно связан с влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения на дифференциацию иммунокомпетентных клеток, восстановление паритета тимоцитов различной степени зрелости, активацию функции Т- и В-лимфоцитов. Благодаря изменению синтеза нуклеиновых кислот происходит усиление функционально-метаболической активности лимфоцитов [72]. Помимо этого, воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения способствует нормализации уровней иммуноглобулинов (Ig) А и G, снижению уровня циркулирующих иммунных комплексов и интенсификации иммунного ответа [47]. В экспериментальных исследованиях иммуноцитов *in vitro* доказано, что непосредственное влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на биологические мембраны клеток обуславливает экспрессию поверхностных рецепторов, изменение рН внутриклеточной жидкости и усиление клеточного окислительно-восстановительного потенциала [11]. Имеются также сообщения, что низкоинтенсивное лазерное излучение способствует отложенным вторичным изменениям клеточно-гуморального звена системного иммунитета [43], являющихся следствием компенсаторно-адаптационных реакций организма. Противовоспалительное действие внутривенного лазерного облучения крови имеет мультифакториальный характер. С одной стороны, оно сопряжено с происходящей под действием низкоинтенсивного лазерного излучения активацией тканевого кровотока, стимуляцией формирования новых кровеносных коллатералей,

интенсификацией метаболических и транспортных процессов, усилением кислородного обмена [23]. С другой стороны, низкоинтенсивное лазерное излучение интенсифицирует макрофагальные реакции [149], фагоцитарную активность лейкоцитов, процессы хемотаксиса, а также способствует снижению выраженности альтеративных процессов и укорочению фаз воспалительного ответа посредством угнетения экссудативной и пролиферативной реакций [2, 23]. Помимо базовых терапевтических факторов, которые определяют показания к применению внутривенного лазерного облучения крови при вульгарном псориазе, важны и нейротропные эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения, а именно, противотревожный и антидепрессивный. Ведущим звеном в механизме нейротропного действия является изменение ультраструктуры нервных клеток [87] вследствие усиления функционирования ядерного аппарата нейронов, повышения их энергетического обмена и стимуляции ультраструктуры синапсов [12]. Кроме того, низкоинтенсивное лазерное излучение лимитирует синтез кортизола и стимулирует продукцию серотонина [21], рассматриваемых в качестве эндофенотипических маркеров ПЭР. Клинически проявления противотревожного и антидепрессивного эффектов характеризуются редукцией аффективной симптоматики [89].

Результаты выполненных клинических исследований подтверждают высокую эффективность метода внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) при лечении пациентов с вульгарной формой псориаза. Так, в исследовании Шаховой А.С. и соавт. [77] был проведён сравнительный анализ эффективности комплексной терапии с применением ВЛОК (66 пациентов) и терапии с использованием псоралена в сочетании с ультрафиолетовым облучением А-спектра (ПУВА-терапия) (27 пациентов). При использовании ВЛОК в красном диапазоне (длина волны 0,63 мкм, мощность 2 мВт, непрерывный режим, по 20–30 минут, 4 раза в неделю, курсом 15 процедур) наблюдалось статистически значимое снижение уровня общего холестерина

у 75% пациентов и нормализация концентрации глюкозы в крови у 80%. Для сравнения, в группе ПУВА-терапии аналогичные показатели отмечены только у 33,3% и 45% пациентов соответственно. Дополнительно, у больных, получавших ВЛОК, отмечено улучшение микроциркуляции кожи — индекс микроциркуляции снижался на 32,8%, а индекс её эффективности возрастал на 22,6% по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Отдалённые результаты также свидетельствовали о более длительной ремиссии: от 12 до 30 месяцев в группе ВЛОК против 6–8 месяцев в группе ПУВА-терапии.

В другом масштабном исследовании, в котором приняли участие 478 пациентов с различными формами псориаза (в том числе 394 с вульгарной формой), сравнивали эффективность ВЛОК, выполненного с помощью гелий-неонового и полупроводникового лазеров. Пациенты были разделены на 5 рандомизированных групп:

- 1-я группа (n=308) получала ВЛОК гелий-неоновым лазером (длина волны 632,8 нм) в сочетании с фармакотерапией;
- 2-я группа (n=54) — ВЛОК полупроводниковым лазером (длина волны 670 нм) в сочетании с фармакотерапией;
- 3-я группа (n=25) — только ВЛОК гелий-неоновым лазером;
- 4-я группа (n=17) — только ВЛОК полупроводниковым лазером;
- 5-я группа (n=74) — только фармакотерапия.

Программа ВЛОК включала ежедневные сеансы продолжительностью 60 минут при выходной мощности 4–5 мВт, курсом 10 процедур. Суммарная эффективность терапии в группах, получавших ВЛОК (1–4), составила 100%, тогда как в контрольной группе (5) — только 72,9%. Статистически значимых различий в эффективности между группами 1–4 не зафиксировано.

В ещё одном проспективном сравнительном исследовании Донцовой Е.В. и соавт. [17], включавшем 312 пациентов с псориазом, осложнённым коморбидным метаболическим синдромом, было показано, что после 14 дней лечения с применением ВЛОК в сочетании со стандартной медикаментозной

терапией (СМТ) наблюдалось значительное улучшение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Так, общая окислительная способность сыворотки крови снизилась на 27,6%, уровень окисленных липопротеинов низкой плотности — на 21,3%, а общая антиоксидантная способность крови — на 55,9%. В то же время в группе, получавшей только СМТ, показатели практически не изменились (снижение составило лишь 1,8%, 1,2% и 1,6% соответственно). Также под влиянием ВЛОК в сочетании со СМТ отмечено улучшение гормонального и нейропсихического статуса пациентов — уровень кортизола повысился на 15%, а β -эндорфина — на 21,9%, что свидетельствует о положительном влиянии на общее самочувствие.

Дополнительно, в группе комбинированной терапии ВЛОК + СМТ было зарегистрировано значительное снижение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс площади и выраженности псориаза) на 65,7%, тогда как в группе, получавшей только СМТ, снижение составило лишь 41,4%.

Из приведённого материала можно сделать вывод, что природные и преформированные лечебные физические факторы являются эффективной альтернативой медикаментозным препаратам и занимают важное место в структуре лечебно-реабилитационных мероприятий (ЛРМ) для пациентов с вульгарным псориазом. Клинические данные по эффективности бальнеотерапии и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) указывают на то, что их комбинированное использование в рамках комплексной интермодальной терапии позволяет одновременно воздействовать на основные патогенетические механизмы заболевания.

Таким образом, результаты обзора современной научной литературы подчёркивают важность и необходимость углублённого изучения патогенетических процессов вульгарного псориаза с акцентом на цитокиновый профиль, а также выявления взаимосвязей с сопутствующими психоэмоциональными расстройствами (ПЭР). Кроме того, актуальным

является внедрение новых терапевтических подходов, направленных на усиление эффекта медикаментозной терапии, повышение эффективности системной комплексной лечебной (СКЛ) программы и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Объем исследования и общая характеристика больных

Для достижения цели исследования, на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская больница восстановительного лечения «Черные воды», было обследовано 108 лиц, среди которых 62 мужчин и 46 женщин. Средний возраст – 36,2 [24,5;47,9] лет. Сформировано 2 группы пациентов: в 1-ю группу включены 52 больных, которым проводили бальнеотерапию наряду в комплексе санаторно-

курортного лечения, во 2-ю группу – 56 больных, которым проводили комплексное лечение бальнеотерапией в сочетании с ВЛОК в комплексе санаторно-курортного лечения. Группы соответствовали друг другу по возрастному и гендерному составу.

Диагноз устанавливался на основании критериев X Международной статистической классификации болезней: псориаз обыкновенный – L40.0.

Критерии включения больных в исследование: возраст 18 лет и старше; установленный диагноз псориаз обыкновенный, стационарная стадия продолжительностью не менее 12 месяцев; письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии невключения больных: прогрессирующая стадия псориаза; осложненные формы псориаза (пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия, псориатический артрит, каплевидный псориаз); тяжелые или декомпенсированные сопутствующие соматические заболевания, которые могут затруднять участие больного в исследовании и влиять на его результаты; обострение хронических соматических заболеваний; гематологические и онкологические заболевания; двигательные и поведенческие расстройства, которые могут затруднить проведение исследования в полном объеме; наличие в анамнезе психических расстройств и/или сведений о приеме антипсихотических препаратов; алкоголизм или наркомания в анамнезе; беременность и лактация; стандартные противопоказания к назначению бальнеотерапии и ВЛОК; отказ больного от участия в исследовании.

2.2 Методы исследования

Комплексное клиническое обследование пациентов проводилось по общепринятой стандартной методике, включающей в себя: оценку жалоб, данных анамнеза, физикальное обследование; выявление избыточной массы тела, гипер- и дислипидемии, повышения уровня глюкозы натощак.

Для оценки эффективности различных вариантов СКЛ использовались следующие методы и оценочные шкалы:

Для объективизации тяжести степени тяжести поражения кожи больного применяли «Индекс распространенности и тяжести псориаза» («Psoriasis Area and Severity Index», PASI).

На протяжении всего исследования проводили активное выявление и регистрацию нежелательных явлений (НЯ).

Контрольными точками оценки эффективности и безопасности СКЛ были: при поступлении на СКЛ, в фазе лечения – 14-й день, в фазе последующего наблюдения – через 3 и 6 месяцев после завершения СКЛ.

Критериями эффективности СКЛ являлись динамика площади поражения кожи по данным PASI, число больных, достигших клинической ремиссии (снижение индекса PASI), динамика психоэмоционального статуса по данным шкал HARS и HDRS, число больных, у которых нивелированы тревожно-депрессивные расстройства, динамика IL-6 и IL-17 в плазме крови и показателей кожного иммунитета, динамика КЖ больных по данным опросника SF-36.

Критерии ремиссии псориаза оценивались:

- клинические показатели (уменьшение площади поражения кожи, снижение выраженности симптомов воспаления — уменьшение покраснения, шелушения и инфильтрации, отсутствие или минимальное количество новых высыпаний, отсутствие субъективных симптомов, таких как зуд и дискомфорт)
- Индекс тяжести заболевания (PASI) (достижение показателя PASI 90 или выше считается почти полной ремиссией, PASI 75 и выше отражает значительное клиническое улучшение)
- Лабораторные маркеры (снижение концентраций провоспалительных цитокинов (IL-17, IL-23, TNF- α)).

-Психоэмоциональное состояние (Снижение или отсутствие симптомов тревожности и депрессии).

2.3 Методики оценки психоэмоционального статуса

Комплексное психологическое исследование пациентов с обыкновенным псориазом проводили с использованием следующих психодиагностических методик:

Симптоматический опросник Леонарда Дерогатиса («The Symptom Check-list-90-Revised», SCL-90-R) – применялся однократно с целью изучения распространенности, структуры и выраженности психологического дистресса в сплошной выборке пациентов. Опросник SCL-90-R состоит из 90 пунктов, которые оцениваются по пятибалльной системе от 0 до 4 и формируют 9 шкал, позволяющих оценить основные симптоматические проявления дистресса: соматизацию, обсессивно-компульсивное расстройство, межличностную сензитивность, депрессию, тревожность, враждебность, фобическую тревожность, паранойяльные идеи, психоз. Каждой шкале соответствуют от 6 до 13 индикаторов (пунктов). Суммарный показатель по шкале рассчитывается посредством сложения значений по каждому индикатору, принадлежащему к данной группе расстройств и последующего деления на соответствующее число пунктов. Глобальный индекс тяжести дистресса (ГИД) вычисляют путем деления общей суммы баллов по опроснику на 90. Значения по каждой шкале и ГИД сравнивают с нормативными показателями (табл. 2.1).

Таблица 2.1 – Нормативные показатели по шкале SCL-90-R (баллы)

| Шкалы | Значение | Шкалы | Значение |
|-------------|----------|--------------|----------|
| Соматизация | 0,36 | Враждебность | 0,31 |
| ОКР | 0,39 | Фобическая | 0,13 |

| | | | |
|-----------------------------|------|-----------------|------|
| | | тревожность | |
| Межличностная сензитивность | 0,29 | Паранойяльность | 0,34 |
| Депрессивность | 0,36 | Психотизм | 0,14 |
| Тревожность | 0,31 | ГИД | 0,31 |

Примечание – ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство, ГИД – глобальный индекс тяжести дистресса

Госпитальная шкала тревоги и депрессии («Hospital Anxiety and Depression Scale», HADS) (A.S. Zigmond, R.P. Snaith (1983) – применялась однократно для скрининговой диагностики тревожных и депрессивных расстройств с целью изучения распространенности и структуры психоэмоциональных нарушений в сплошной выборке пациентов. Шкала HADS содержит 14 утверждений, образующих две подшкалы: подшкалу тревоги и подшкалу депрессии. Каждое утверждение содержит 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности симптома и кодирующиеся по интенсификации его тяжести в диапазоне от 0 (отсутствие) до 4 баллов (максимальная выраженность). Суммарный показатель рассчитывается по каждой подшкале. Стандартизированные области значений по шкале HADS и их интерпретация представлены в табл. 2.2.

Таблица 2. 2 – Стандартизированные области значений по шкале HADS

| Значение | Интерпретация |
|-------------------|--|
| 0 – 7 баллов | тревога/депрессия отсутствует |
| 8 – 10 баллов | субклинически выраженная тревога/депрессия |
| 11 и более баллов | клинически выраженная тревога/депрессия |

Шкала Гамильтона для оценки уровня тревоги («The Hamilton Anxiety Rating Scale», HARS) (Hamilton M., 1959) [198] – применялась для ранжирования тревожных расстройств и оценки их структуры в сплошной выборке пациентов и оценки эффективности различных стратегий СКЛ. Шкала HARS состоит из 14 пунктов, каждый из которых содержит 5 вариантов ответа и оценивается по шкале Ликкена. Суммарный показатель рассчитывается по

каждому пункту на основе совокупности значений выделенных вариантов ответов. Кроме того, отдельно можно оценить выраженность «психической тревоги» (пункты 1–6) и «соматической тревоги» (пункты 7– 14). Стандартизированные области значений по шкале HARS и их интерпретация представлены в табл.2. 3.

Таблица 2. 3 – Стандартизированные области значений по шкале HARS

| Значение | Интерпретация |
|-------------------|--|
| 0 – 7 баллов | Тревожное расстройство отсутствует |
| 8–17 баллов | Симптомы тревожного расстройства |
| 18–24 баллов | Средняя выраженность тревожного расстройства |
| 25 и более баллов | Тяжелое тревожное расстройство |

Шкала Гамильтона для оценки депрессии («Hamilton Rating Scale for Depression», HDRS) (Hamilton M.,1959) [197] – применялась для ранжирования степени тяжести депрессивных расстройств, оценки их структуры в сплошной выборке пациентов и оценки эффективности различных стратегий СКЛ. Нами использовались первые 17 пунктов шкалы, касающихся состояния пациента за последнюю неделю. Каждый пункт шкалы HDRS содержит варианты ответов, отражающие градации интенсивности и частоты депрессивных симптомов и кодирующиеся по нарастанию их тяжести в диапазоне от 0 (отсутствие) до 5 баллов (максимальная выраженность). Суммарный показатель рассчитывается по каждому пункту на основе совокупности значений выделенных вариантов ответов. Стандартизированные области значений по шкале HDRS и их интерпретация представлены в табл. 2. 4.

Таблица 2. 4 – Стандартизированные области значений по шкале HDRS

| Значение | Интерпретация |
|---------------|---|
| 0 – 7 баллов | Депрессивное расстройство отсутствует |
| 8 –13 баллов | Легкий депрессивный эпизод |
| 14 –17 баллов | Умеренный депрессивный эпизод умеренной |

18 и более баллов

Тяжелый депрессивный эпизод

Для изучения медицинских аспектов КЖ, под которыми понимается влияние непосредственно самого заболевания и его лечения на повседневную жизнедеятельность в общей выборке пациентов и оценки эффективности различных стратегий СКЛ применяли русскую версию опросника «Дерматологический индекс КЖ» («Dermatology Life Quality Index», DLQI) (А.У. Finlay G.K. Khan, 1994 в адаптации Н.Г. Кочергина, 2001) [183]. Опросник DLQI состоит из 10 вопросов, каждый из которых содержит 4 варианта ответа, отражающих уровень негативного влияния заболевания на КЖ пациента и оцениваются от 0 до 3 баллов. Индекс КЖ рассчитывается посредством суммирования баллов по каждому вопросу: диапазон от 0 до 30 баллов (более высокие значения соответствуют более низкому КЖ). Стандартизированные области значений по опроснику DLQI и их интерпретация представлены в табл. 2. 5.

Таблица 2. 5 – Стандартизированные области значений по опроснику DLQI

| Значение | Интерпретация |
|----------------|--|
| 0 – 1 баллов | Дерматоз не влияет на КЖ |
| 8 – 13 баллов | Дерматоз оказывает незначительное влияние на КЖ |
| 14 – 17 баллов | Дерматоз оказывает умеренное влияние на КЖ |
| 14 – 17 баллов | Дерматоз оказывает очень сильное влияние на КЖ |
| 14 – 17 баллов | Дерматоз оказывает чрезвычайно сильное влияние на КЖ |

Для изучения психологических аспектов КЖ, т. е. удовлетворенности/неудовлетворенности различными сферами жизни, в общей выборке пациентов и оценки эффективности различных стратегий СКЛ применяли опросник для оценки КЖ («Health Status Survey», SF-36) (J.E. Ware et al., 1992) [343]. Опросник SF-36 содержит 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевая деятельность (РД), интенсивность боли (ИБ), общее состояние

здоровья (ОСЗ), жизненная активность (ЖА), социальное функционирование, обусловленное эмоциональным статусом (СФ), психическое здоровье (ПЗ). Показатели каждой шкалы варьируют в диапазоне от 0 до 100 баллов и формируют два показателя КЖ: физический (шкалы 1–4) и психический (шкалы 5–8). Итоговый показатель (ИП) КЖ рассчитывается посредством суммирования баллов по каждой шкале, при этом более высокие значения соответствуют более высокому уровню КЖ.

2.4 Методы гистологического исследования и определения цитокинового профиля

Материалом для морфологического исследования послужили биоптаты кожи размером 0,5 см x 0,5 см, взятые у пациентов перед началом терапии (n=30) и на 14 сутки исследования (n=30). В качестве контрольных образцов использовали биоптаты кожи, полученные у добровольцев с отсутствием в анамнезе клинических дерматологических заболеваний (n=5). Фиксация осуществлялась в 10% растворе нейтрального формалина, после чего проводилась дегидратация в спиртах восходящей концентрации, просветление и выдержка в насыщенном при +37°C растворе парафина в ксилоле. На следующем этапе – парафинизация материала при +56°C с изготовлением парафиновых блоков и микротомия с получением серийных срезов толщиной 4–5 мкм. Для первичного анализа материала гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином.

С целью визуализации клеточных популяций и оценки их локализационных и количественных характеристик применяли иммуногистохимический метод исследования, позволяющий определять антигенные детерминанты клеток и тканей за счет реакции специфического моно- поликлонального антитела с изучаемыми антигенными детерминантами.

Исследование проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГАОУ «КФУ им. В. И. Вернадского» согласно строго регламентированной стандартизированной методике с использованием следующего оборудования: станция вырезки LEEC ltd (Leica, Германия), гибридный гистологический процессор LOGOS (Milestone, Италия), модульный центр для заливки Leica EG 1150 (Leica, Германия), автоматический ротационный микротом Leica RM 2255 (Leica, Германия), лабораторный микроскоп Leica DM2000 (Leica, Германия), иммуногистостейнер BondMax (Leica, Германия), цифровой сканер препаратов Aperio CS2 (Leica, Германия). Система визуализации NovocastraNovolink™ на основе компактного полимера Novolink Compact Polymer™ (Leica, Германия). Иммуногистостейнер BondMax (Leica, Германия). Для оценки адекватности ИГХ реакций была проведена серия исследований с использованием позитивных и негативных образцов, которые служили эталонами.

Проводилось исследование следующих ИГХ маркеров:

1. *CD68 (моноклональное мышинное антитело, клон KP1, DakoCytomation, Denmark, ready to use)* – мембранный белок макросиалин с молекулярной массой 110 kDa. Является лизосом-ассоциированным мембранным челночным белком (LAMP), участвующим в фагоцитарной активности макрофагов в лизосомном метаболизме. Определяется в цитоплазматических гранулах и слабо на мембранной поверхности макрофагов, моноцитов, нейтрофилов, базофилов и NK-клеток, в некоторых В-клетках периферической крови, в том числе в клетках острого лимфобластного лейкоза В-типа.
2. *CD4 (моноклональное мышинное антитело, клон 4B12, DakoCytomation, Denmark, разведение 1:50)* – кластер дифференцировки белков, экспрессируемых на поверхности тимоцитов и зрелых Т-лимфоцитов. Исследования антител к CD4 также показали, что они экспрессируются на

моноцитах, корковых клетках, микроглиальных клетках, дендритных клетках и макрофагах.

CD4⁺ Т-клетки играют центральную роль в управлении адаптивными иммунными реакциями против вторжения микробных патогенов. Дифференцировка CD4⁺ Т-клеток зависит от антигена, силы сигнала TCR и цитокинов, присутствующих в окружающей внеклеточной среде. Различные типы CD4⁺ Т-хелперов, которые были идентифицированы, включают Т-хелперы 1 (Th1), Th2, Th9, Th17 и Th22, а также фолликулярные хелперные Т-клетки (Tfh) и регуляторные Т-клетки (Tregs). Каждая из этих клеток экспрессирует уникальные комбинации рецепторов клеточной поверхности, факторов транскрипции и секретируемых цитокинов. Tfh участвуют в обеспечении выживания и пролиферации В-клеток герминативного центра. Tregs специализируются на поддержании иммунного гомеостаза и противовоспалительных реакций, а также предотвращении развития аутоиммунных заболеваний. При анализе ИГХ реакций идентификация клеток лимфоидного ряда с кластером дифференцировки CD4 основывается на наличии мембранной реакции [296].

3. CD8 (моноклональное мышинное антитело, клон C8/144B, DakoCytomation, Denmark, разведение 1:50) генерируются в тимусе и экспрессируют димерный корецептор CD8, состоящий из двух цепей CD8 α и CD8 β . CD8⁺ Т-клетки распознают пептиды, представленные молекулами МНС класса I. Гетеродимер CD8 связывается с консервативной частью (область $\alpha 3$) МНС класса I во время взаимодействий Т-клеток / антигенпрезентирующих клеток. Функционально цитотоксические Т-лимфоциты необходимы для иммунной защиты от внутриклеточных патогенов, включая вирусы и бактерии, и для «противоопухолевого надзора». После распознавания антигена и активации CD8⁺ Т-клетка может реализовывать свой иммунный потенциал с помощью трех основных механизмов:

- секреция цитокинов, прежде всего TNF- α и IFN- γ , которые обладают противоопухолевым и противовирусным микробным действием;
- непосредственное цитотоксическое действие перфорина и гранзимов.
- механизм Fas/FasL апоптоза. Активированные CD8 + Т-клетки экспрессируют FasL на поверхности клетки, которая связывается со своим рецептором Fas на поверхности клетки-мишени. Это связывание инициирует молекулы Fas на поверхности клетки-мишени тримеризоваться, что сближает сигнальные молекулы. Эти сигнальные молекулы приводят к активации каскада каспаз, что и приводит к апоптозу клетки-мишени.

4. VEGF-A (моноклональное мышинное антитело, клон VG1, DakoCytomation, Denmark) – является ангиогенным фактором, участвует в пролиферации и миграции эндотелиоцитов, а также подавляет апоптоз клеток эндотелия.

VEGF-A является одним из наиболее активных регуляторов ангиогенеза, путем индуцирования ангиогенеза и влияния на проницаемости сосудов.

При анализе ИГХ экспрессии учитывается ядерно-мембранное, цитоплазматическое и мембрано-цитоплазматическая положительная реакция в эндотелиальных клетках, эпителиоцитах, клетках макрофагального пула и других клеточных популяций.

5. CD163 (моноклональные мышинные антитела, клон EPR-19518, Abcam, США, разведение 1:500) – является скавенджер-рецептором и маркером альтернативно активированных или противовоспалительных макрофагов. Экспрессия CD163 индуцируется противовоспалительным цитокином IL-10, а также глюкокортикоидами и IL-6. Макрофаги CD163+ обладают иммуномодулирующим профилем, а CD163 широко используется в качестве маркера противовоспалительного и проопухолевого иммунного ответа. CD163 экспрессируется исключительно на моноцитах/макрофагах или гемопоэтических злокачественных новообразованиях с моноцитарной/гистиоцитарной дифференцировкой. Экспрессия CD163 жестко регулируется воспалительными реакциями, при этом

противовоспалительные сигналы (например, ИЛ-10, глюкокортикоид) индуцируют экспрессию CD163, а провоспалительные сигналы (например, ЛПС, ФНО- α , ИФН- γ) подавляют синтез CD163. Исследования регуляции CD163 на множественных опухолевых моделях показывают, что высокий уровень CD163 является признаком макрофагов, подвергающихся дифференцировке в направлении «альтернативно активированного» фенотипа M2. Поляризация макрофагов, связанная с CD163, может быть связана с их функцией удаления комплексов Hb-Нв. Высвобождение Hb в плазму представляет собой феномен, возникающий при физиологическом или патологическом внутрисосудистом гемолизе, например, при воспалении и кровоизлиянии в опухоль. Свободная форма Hb в кровотоке образует комплексы с плазменным гликопротеином Hр, что приводит к высокоаффинному взаимодействию CD163 с комплексами Hр-Нв кальций-зависимым образом. Связывание комплексов с CD163+ TAM стимулирует индукцию стресс-реактивной гемооксигеназы-1 (НО-1), фермента детоксикации гема, который также участвует в поляризации макрофагов в сторону фенотипа M2 и важен для продукции противовоспалительного цитокина IL-10. Таким образом, ось CD163-НО-1-IL-10 может вносить важный вклад в формирование иммуносупрессивного TME.

6. CD117 (моноклональное мышинное антитело, клон T595, разведение 1:50, Leica) – рост, созревание и пролиферация тучных клеток контролируются функцией тирозинкиназы рецепторов класса III, называемой KIT (CD117). Этот белок кодируется протоонкогеном c-kit, который преимущественно экспрессируется во многих клетках, таких как клетки Пуркинье и интерстициальные клетки Кахаля. При иммуногистохимическом окрашивании протоонкоген c-Kit кодирует трансмембранный тирозинкиназный рецептор c-Kit (CD117), который тесно связан с семейством тромбоцитарных факторов роста. Это антитело распознает внеклеточный домен и экспрессируется различными нормальными и аномальными типами

клеток. Было показано, что в нормальных клетках антитело CD117 метит эпителий молочной железы, зародышевые клетки, меланоциты, стволовые клетки, тучные клетки, слюнные железы и пищевод, мозжечок, гиппокамп и спинной мозг. В тучных клетках маркировка находится на уровне плазматической мембраны (в нормальных клетках); в других клетках он находится на уровне цитоплазмы.

7. HIF1a (моноклональные мышинные антитела, Clone EP118, Code AC-0108, разведение 1:150, Epitomics (США)) – индуцируемый гипоксией транскрипционный фактор 1-альфа. Данный транскрипционный фактор может опосредовать функциональное перепрограммирование моноцитов при воспалительных процессах. Повышенная концентрация HIF 1-alfатакже усиливает продукцию VEGF, что в кооперации с вышеописанным механизмом стимуляции активации макрофагов. HIF 1-alpha контролирует клеточную пролиферацию, влияя как на межклеточное взаимодействие, так и на взаимодействие клетка-субстрат.

Также HIF 1-alpha является тканевым ингибитором металлопротеинз, экспрессируется многими клетками организма, в том числе лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами и фибробластами.

Изображения срезов тканей были получены с использованием цифровой камеры OLYMPUS C5050Z («Olympus», Japan) (размер изображения 1280×960 пикселей) под 40-кратным увеличением объектива светового микроскопа OLYMPUS CX41 («Olympus», Japan). Для количественного анализа использовали изображения в формате TIFF.

Морфометрический анализ производили с использованием программного обеспечения ImageJ, разработанного и внедренного в практику агентством National institutes of health (NIH) Департамента здравоохранения США.

Перед началом работы изображения были откалиброваны для получения данных в заданных калибровочных единицах измерений – миллиметрах

(analyze>set Scale). Для анализа изображений использовали цветовой режим RGB.

Количественные характеристики исследовали в 10 полях зрения при увеличении 200. Определяли абсолютное число клеток с цитоплазматической экспрессией (CD68, CD163, CD117), мембранной экспрессией (CD4, CD8, CD56).

Анализ уровня цитокинов IL-6, IL-10, IL-17 и IL-23 в плазме крови у пациентов и условно здоровых доноров КГ. Оценка показателей проводилась при поступлении, на 14 день курортного лечения, а так же после 3 и 6 месяцев полученного СКЛ. Применялся метод твердофазного иммуноферментного анализа на иммунохимическом анализаторе Multiscam FC ThermoFisher Scientific ins (Финляндия) с применением диагностических панелей ELISA Immundiagnostik, Bender Medsystems, Biomedica. Уровни в плазме крови IL-6, IL-10, IL-17 и IL-23 измерялись в пг/мл.

2.5 Методы лечения

2.5.1 Методика проведения бальнеотерапии и ВЛОК

При отборе больных к принятию процедур внутривенного лазерного облучения крови и бальнеотерапии руководствовались федеральными методическими рекомендациями «Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови» 2014 г. и учитывали общепринятые критерии противопоказаний [109, 130].

Перед началом лечения все пациенты консультированы терапевтом санатория с проведением и интерпретацией электрокардиографического исследования (ЭКГ).

Всем больным, включенным в исследование, адекватно оценивали исходные компенсаторные возможности больного: возраст, длительность заболевания, частоту и интервал обострений, наличие коморбидной патологии, состояние

вегетативной нервной системы, степень тяжести и распространенности псориатического процесса (индекс PASI).

Все больные получали стандартный комплекс СКЛ: санаторный режим дня, диета №15, климатотерапия, дозированная лечебная ходьба.

Процедуры внутривенного лазерного облучения крови и бальнеотерапии назначались курсом с чередованием процедур через день. Курсом 14 дней.

Всем больным бальнеотерапия проводилась с использованием подземной слабоминерализованной воды участка месторождения «Аджи-Су» (Бахчисарайский район, Республика Крым) (регистрационное удостоверение МЗ России № RU. 77.99.01.003.Е.002745.02.15 от 01.06.2011 г.). Больным 2-й группы сеансы ВЛОК проводили на аппарате «Лазмик», длиной волны 635 нм, с мощностью излучения на выходе 2 мвт (низкочастотный лазер) (ООО Научно-исследовательский центр «Матрикс», Россия, регистрационное удостоверение МЗ России № РЗН 2015/2687 от 25.05.2015).

Применение локальных и системных стероидов было исключено. В качестве средств наружной терапии при явлениях сухости кожи больные применяли различные крема-эмоленты, в состав которых входят натуральные масла – карите, оливковое, авокадо, глицерин.

Техника проведения внутривенного лазерного облучения крови:

Пациент находится в положении лежа на спине, далее на запястье пациента закрепляли излучающую головку с помощью. Путем венопункции в локтевую или подключичную вену вводят иглу со световодом. Используются одноразовые световоды КИВЛ-01, выпускаемые в стерильной упаковке. Время экспозиции 15 мин. Во время проведения процедуры медицинская сестра периодически контролировала пульс и дыхание пациентов. После окончания процедуры из вены извлекают катетер, обрабатывают место прокола. Затем снимают излучающую головку, утилизируют световод КИВЛ-01. После процедуры следовал отдых в постели в течение 30–40 мин. Курс лечения 7 процедур с перерывом через день.

Техника проведения лечебных ванн:

В свободные дни от процедур внутривенного лазерного облучения крови пациенту назначали ванны с использованием подземной слабоминерализованной воды участка месторождения «Аджи-Су». Ванны с водой «Аджи-Су» (минерализация 4,2 г/л) назначали каждый день при T воды 36–37°C. Курс включал 10 процедур.

Техника проведения процедуры: пациент осторожно погружался в ванну до уровня сосков. Продолжительность процедур составляла 15 мин. После процедуры пациент вытирал тело полотенцем без растирания, укутывался простыней и отдыхал 20–30 мин. Не рекомендовалось принимать душ из водопроводной воды в течение нескольких часов, так как после приема лечебных ванн на поверхности тела остается тончайшая солевая оболочка – «солевой плащ», насыщенный минералами и химическими элементами, который продолжает действовать в течение нескольких часов.

2.6 Статистический метод

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (Stat Soft.Inc., США). При нормальном распределении показателей определяли среднее значение и стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального, – медиану, 25-й и 75-й процентиля. Нормальность распределения проверялась при помощи распределения Гаусса. Для качественных признаков определяли долю и абсолютное количество значений. Сравнительный анализ для нормально распределенных количественных признаков проводили с помощью параметрического t -критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – с помощью U -критерия Манна-Уитни, для качественных признаков – с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат). Для оценки взаимосвязи

признаков рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.7 Клиническая характеристика обследованных больных

Базовые характеристики 108 пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии отражены в табл.3.1. Медиана среднего возраста пациентов на момент включения составила 37,1 [33,0; ;40,1] лет. Среди пациентов преобладали мужчины – 62 (57,4%). Средний индекс массы тела обследованных пациентов не выходил за пределы нормальных показателей и составил 23,5 [22,1;24,8] кг/м². Медиана возраста дебюта заболевания 36,3 [33,0;39,8] лет, медиана длительности заболевания 11,9 [10,1;13,6] лет. На момент включения в исследование все пациенты находились в стационарной стадии вульгарного псориаза. По степени тяжести вульгарного псориаза пациенты распределились следующим образом: легкая – у 53 (49,7%) с ограниченным характером кожного процесса и средняя – у 55 (50,3%) с распространенным характером кожного процесса. Согласно оценке по PASI медиана ССБ составила 14,6 [11,3;16,3], что указывает на среднюю степень тяжести заболевания. Тяжесть актуальных клинических симптомов вульгарного псориаза соответствовала умеренно выраженным проявлениям (медиана ССБ по индексу sPGA 3,1 [2,8;3,8]). Помимо этого у 8 (7,4%) пациентов была зафиксирована псориазная ониходистрофия, в структуре которой доминировал симптом наперстка – в 6 (75%) случаев. Для значительной доли – 59 (40,6%) пациентов была характерна внесезонная форма обострений вульгарного псориаза. Средняя частота обострений составила 5,3[4,5;6,7], при этом у 56 (38,6%) пациентов отмечалось непрерывно-рецидивирующее течение. В то же время пациенты характеризовались снижением КЖ (медиана ССБ по опроснику DLQI достигала 7,2 [5,6;8,2] баллов и соответствовала умеренной степени

снижения).

Таблица 3.1 – Базовые характеристики пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии (n=108)

| Параметр | Пациенты с ПО |
|---|----------------------|
| Возраст, годы, Медиана [25%; 75%] | 37,1 [33,0; ;40,1] |
| Мужчины/женщины, n (%) | 62 (57,4)/ 46 (42,6) |
| Индекс массы тела, кг/м ² , Медиана [25%; 75%] | 23,5 [22,1;24,8] |
| Возраст дебюта ВП, годы, Медиана [25%; 75%] | 36,3 [33,0;39,8] |
| Длительность ВП, лет, Медиана [25%;75%] | 11,9 [10,1;13,6] |
| Стационарная стадия заболевания, n (%) | 108 (100,0) |
| Ограниченный кожный процесс, n (%) | 72 (49,7) |
| Распространенный кожный процесс, n (%) | 73 (50,3) |
| Легкая степень тяжести ВП, n (%) | 53 (49,7) |
| Средняя степень тяжести ВП, n (%) | 55 (50,3) |
| ССБ по PASI, баллы, Медиана [25%; 75%] | 14,6 [11,3;16,3] |
| ССБ по PsGA, баллы, Медиана [25%; 75%] | 3,1 [2,8;3,8] |
| Псориатическая ониходистрофия, n (%) | 8 (7,4) |
| Симптом «наперстка», n (%) | 6/8 (75,0) |
| Симптом «масляного пятна», n (%) | 2/8 (25,0) |
| Зимний тип обострений, n (%) | 23 (35,0) |
| Внесезонный тип обострений, n (%) | 59 (40,6) |
| Средняя частота обострений, Медиана [25%; 75%] | 5,3[4,5;6,7] |
| Непрерывно-рецидивирующее течение ПО, n (%) | 56 (38,6) |
| ССБ по DLQI, баллы, Медиана [25%; 75%] | 7,2 [5,6;8,2] |

Примечание – ВП – вульгарный псориаз, ССБ – средний суммарный балл

Согласно клиническим рекомендациям больные с легкой и средней степенью тяжести псориаза получали стандартную терапию - препараты наружной терапии с кератолитическими, противовоспалительными,

иммуносупрессивными свойствами, эмоленты, УФО–терапию (ПУВА-терапию, селективную фототерапию). Метотрексат получал 1 пациент с легкой степенью тяжести и 7 пациентов – средней степени тяжести.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОБЫКНОВЕННЫМ ПСОРИАЗОМ

Учитывая значимую роль психоэмоциональных расстройств в обострении и усугублении течения псориаза, модификации клинического ответа на лечение, формировании резистентности и снижении комплайенса, нами было проведено комплексное психодиагностическое исследование.

Особенности текущего психологического статуса обследованных ОГ (обследуемой группы) и КГ (контрольной группы) по опроснику SCL-90-R представлены в табл. 3.1.

Таблица 3. 1 – Сравнительный анализ структуры психологического дистресса и его тяжести по опроснику SCL-90-R у пациентов с обыкновенным псориазом и здоровых лиц ($M \pm m$)

| Шкалы | Значения, баллы | | p |
|---------------------------------------|-----------------|---------------|-------|
| | ОГ (n= 108) | КГ (n= 50) | |
| Соматизация | 1,24±0,36 | 0,38±0,24 | 0,048 |
| Обсессивно-компульсивное расстройство | 0,53±0,35 | 0,51±0,33 | 0,966 |
| Межличностная сензитивность | 1,12±0,31 | 0,31±0,12 | 0,015 |
| Депрессивность | 1,39±0,39 | 0,38±0,22 | 0,025 |
| Тревожность | 1,47±0,54 | 0,532±0,16 | 0,042 |
| Враждебность | 0,73±0,65 | 0,71±0,71 | 0,983 |

| | | | |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Фобическая тревожность | 0,44±0,22 | 0,35±0,34 | 0,824 |
| Паранойяльность | 0,39±0,26 | 0,36±0,25 | 0,933 |
| Психотизм | 0,19±0,10 | 0,16±0,11 | 0,840 |
| Глобальный индекс тяжести дистресса | 0,98±0,22 | 0,33±0,12 | 0,010 |

Пациенты с обыкновенным псориазом по сравнению со здоровыми добровольцами статистически значимо отличались более высокими значениями по шкалам соматизации, межличностной сензитивности, депрессивности и тревожности. По другим шкалам межгрупповых различий не обнаружено. Глобальный индекс тяжести депрессии в ОГ составил $0,98 \pm 0,22$ баллов и был статистически значимо выше по сравнению с показателем КГ ($p=0,010$).

По результатам скрининговой шкалы HADS у пациентов с обыкновенным псориазом по сравнению со здоровыми лицами установлена более высокая статистически значимая представленность симптомов психоэмоциональных расстройств различной степени выраженности – 56 (51,9%) против 7 (14,0%) соответственно (рис. 3.1). В ОГ клинически выраженные тревожные расстройства верифицированы у 26 (24,0%), клинически выраженные депрессивные расстройства – у 42 (38,9%) пациентов, в то время как в КГ тревожно-депрессивные расстройства не регистрировались (средние суммарные баллы по шкале HADS составили $14,8 [11,4; 15,9]$ и $15,9 [11,7; 17,7]$ против $8,1 [5,1; 9,2]$, $p<0,001$ и $6,6 [4,2; 8,4]$, $p<0,001$ соответственно). Число пациентов с отдельными, клинически не оформленными симптомами тревоги и субдепрессивными состояниями в ОГ – 14 (12,9%) и 8 (7,4%) соответственно и статистически значимо ($p<0,001$) превосходило показатели КГ – 4 (8,0%) и 3 (6,0%) соответственно (средние суммарные баллы по шкале HADS $9,3 [8,7; 10,0]$ и $9,0 [8,7; 9,8]$ против $8,8 [8,0; 9,6]$ и $8,2 [8,0; 8,8]$ соответственно).

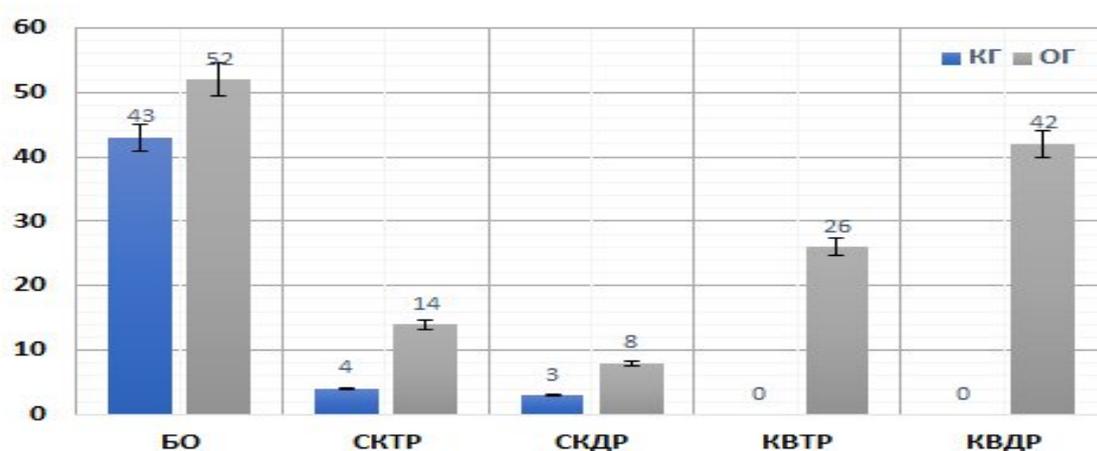


Рисунок 3. 1 – Распространенность психоэмоциональных расстройств по шкале HADS у пациентов с обыкновенным псориазом и здоровых лиц (абс. число); КГ – контрольная группа, ОГ – обследуемая группа.

Примечание – (здесь и в последующих рисунках): БО – без особенностей, СКТП – субклиническое тревожное расстройство, СКДР – субклиническое депрессивное расстройство, КВТП – клинически выраженное тревожное расстройство, КВДР – клинически выраженное депрессивное расстройство.

Пациентам с обыкновенным псориазом, у которых по данным шкалы HADS выявлены клинически очерченные тревожно-депрессивные расстройства, была проведена оценка их структуры и выраженности по шкалам HARS и HDRS.

Характеристика клинических проявлений депрессивных расстройств и их тяжести по шкале HDRS у пациентов представлена в табл. 3. 2. В структуре депрессивных расстройств у подавляющего большинства (более 80%) пациентов отмечались 5 симптомов: депрессивное настроение, идео-моторная заторможенность, психическая и соматическая тревога, общесоматические проявления. Около половины пациентов отмечали диссомнические расстройства в виде бессонницы и ранних пробуждений, снижение социального функционирования, желудочно-кишечные соматические нарушения. Достаточно частыми симптомами были трудности при засыпании – 17 (40,3%) и ипохондрические расстройства – 13 (30,2%). Другие

симптомы, такие как чувство вины, суицидальные тенденции, психомоторное возбуждение, генитальные нарушения, потеря веса и снижение критики к своему состоянию имели место у меньшинства пациентов.

Таблица 3. 2 – Клинические проявления депрессивных расстройств и их тяжести по шкале HDRS у пациентов обыкновенным псориазом (n=42) (абс.,%)

| Симптомы | Значение (n,%) | Значение (баллы) |
|--|----------------|------------------|
| Депрессивное настроение | 42 (100,0) | 2,2 [1,4; 2,8] |
| Чувство вины | 4 (10,1) | 1,4 [1,0; 2,0] |
| Суицидальные тенденции | 1 (3,1) | 1,3 [1,0; 1,8] |
| Трудности при засыпании | 17 (40,3) | 1,7 [1,3; 2,0] |
| Бессонница | 21 (49,1) | 1,6 [1,2; 2,0] |
| Ранние пробуждения | 22 (50,2) | 1,2 [1,0; 1,8] |
| Нарушение социального функционирования | 20 (47,4) | 1,8 [1,5; 2,6] |
| Идео-моторная заторможенность | 38 (91,4) | 1,4 [1,2; 1,7] |
| Психомоторное возбуждение | 1 (3,1) | 2,4 [1,7; 3,0] |
| Психическая тревога | 37 (88,1) | 2,2 [1,2; 3,0] |
| Соматическая тревога | 36 (86,2) | 1,4 [1,2; 2,2] |
| Желудочно-кишечные нарушения | 20 (48,4) | 1,3 [1,0; 1,6] |
| Общесоматические симптомы | 36 (86,7) | 1,2 [1,0; 2,0] |
| Генитальные симптомы | 4 (10,2) | 1,5 [1,0; 2,0] |
| Ипохондрические расстройства | 13 (30,2) | 2,0 [1,5; 2,7] |
| Потеря веса | 3 (8,4) | 1,4 [1,0; 2,0] |
| Критика к своему заболеванию | 1 (3,1) | 1,2 [1,0; 1,4] |

Примечание – значения представлены в виде абсолютного числа и доли и медианы (межквартильный размах).

У большинства – 31 (73,8%) больных уровень депрессии соответствовал легкому депрессивному расстройству (средний суммарный балл по шкале HDRS 10,4 [8,3;12,1]), у 11(26,2%) – средней степени тяжести (средний суммарный балл по шкале HDRS 15,2 [14,4;16,0]).

Характеристика клинических проявлений тревожных расстройств и их тяжести по шкале HARS у пациентов с обыкновенным псориазом представлена в табл. 3. 3.

Таблица 3.3 – Клинические проявления тревожных расстройств и их тяжести по шкале HARS у пациентов обыкновенным псориазом (n= 26) (абс.,%)

| Симптомы | Значение (n,%) | Значение (баллы) |
|---------------------------------|----------------|------------------|
| Тревожное настроение | 21 (82,4) | 1,8 [1,3; 2,4] |
| Напряжение | 20 (79,2) | 1,6 [1,2; 2,2] |
| Фобии | 10 (38,4) | 1,2 [1,0; 1,5] |
| Инсомния | 19 (74,4) | 1,6 [1,4; 2,0] |
| Интеллектуальные нарушения | 12 (46,4) | 1,3 [1,0; 1,8] |
| Депрессивное настроение | 13 (49,7) | 1,6 [1,0; 2,0] |
| Мышечные соматические симптомы | 2 (6,8) | 1,3 [1,0; 1,6] |
| Сенсорные соматические симптомы | 8 (32,6) | 1,2 [1,1; 1,4] |
| Сердечно-сосудистые симптомы | 7 (26,9) | 1,8 [1,4; 2,2] |
| Респираторные симптомы | 3 (10,7) | 1,6 [1,3; 2,0] |
| Гастроинтенсиальные симптомы | 2 (6,8) | 1,2 [1,0; 1,4] |
| Мочеполовые симптомы | 2 (6,8) | 1,1 [1,0;1,4] |
| Вегетативные симптомы | 20 (76,8) | 1,6 [1,3;2,2] |
| Поведение при осмотре | 3 (10,7) | 1,4 [1,2;2,0] |

Примечание – значения представлены в виде абсолютного числа и доли и медианы (межквартильный размах).

В структуре тревожных расстройств у подавляющего большинства (более 70%) пациентов отмечались 4 симптома: тревожное настроение, напряжение, инсомния, вегетативная нестабильность. Около половины пациентов отмечали депрессивное настроение и интеллектуальные нарушения. Достаточно частыми симптомами были фобии – 10 (38,4%), сенсорные соматические

расстройства – 8 (32,6%) и сердечно-сосудистые соматические расстройства – 7 (26,9%). Такие как мышечные, респираторные, гастроинтенсиальные и мочеполовые соматические симптомы имели место у меньшинства пациентов.

У всех 26 (100,0%) пациентов установлены тревожные расстройства средней степени тяжести (средний суммарный балл по шкале HARS 20,2 [19,1;22,6]).

Ведущими синдромальными вариантами клинически выраженных психоэмоциональных расстройств у пациентов с обыкновенным псориазом являлись: тоскливый – 34 (50,0%), тревожно-ажитированный – 14 (20,6%), астено-анергический – 12 (17,6%) и астено-ипохондрический – 8 (11,8%). На основании балльной оценки выраженности пунктов шкал HARS и HDRS нами выделены ведущие базовые кластеры тревожно-депрессивных расстройств, являющихся патогномичными для пациентов с обыкновенным псориазом: соматического дисбаланса, депрессивный, психо-соматической тревоги, инсомнический. Средняя суммарная оценка по изученным кластерам выглядела следующим образом: $7,1 \pm 1,6$, $6,9 \pm 1,3$, $5,1 \pm 1,2$, $4,2 \pm 1,0$ баллов соответственно.

Учитывая вариабельность течения многих заболеваний в зависимости от пола, нами проанализированы особенности структуры текущего психологического дистресса, психоэмоциональных расстройств и их выраженности у пациентов с обыкновенным псориазом с учетом полового диморфизма. Полученные данные свидетельствуют о более высокой статистически значимой представленности у женщин межличностной сензитивности по опроснику SCL-90-R – 41 (77,4%) и клинически выраженных депрессивных расстройств по шкале HADS – 43 (81,1%) по сравнению с мужчинами – 22 (40,0%) ($p=0,003$) и 19 (34,5%) ($p=0,001$) соответственно, у мужчин клинически выраженных тревожных расстройств по шкале HADS – 18 (48,6%) по сравнению с женщинами – 6 (12,2%) ($p=0,001$). Также у женщин в структуре тревожно-депрессивных расстройств по шкалам HARS и HDRS выявлено

превалирование симптомов «психического кластера реагирования» – 32 (65,3%) против 12 (32,4%) у мужчин ($p=0,032$), у мужчин «соматического кластера» – 17 (34,7%) против 25 (67,6%) у женщин ($p=0,019$). Принципиальным явилась большая выраженность текущего дистресса и депрессивных расстройств у женщин – ОИТ текущего дистресса по опроснику SCL-90-R $1,14\pm 0,49$ баллов и суммарный показатель по HDRS $12,4 [11,5;14,8]$ баллов против $0,79\pm 0,33$ баллов ($p=0,02$) и $10,2 [8,7;12,9]$ баллов у мужчин ($p=0,003$) соответственно и соматического дисбаланса по шкалам HARS и HDRS у мужчин – $8,2\pm 1,5$ баллов против $4,1\pm 1,2$ баллов у женщин ($p=0,038$). В ходе уточнения возрастной специфики особенностей структуры текущего дистресса, психоэмоциональных расстройств и их выраженности установлена статистически значимая более высокая представленность тревожных расстройств у пациентов в возрасте $25,1 [18,0;30,0]$ лет по сравнению с пациентами $48,2 [41,0;60,0]$ лет – 15 (62,5%) против 9 (37,5%) соответственно ($p=0,004$) и депрессивных расстройств у пациентов в возрасте $49,1 [41,0;60,0]$ лет по сравнению с пациентами в возрасте $26,7 [18,0;30,0]$ лет. Средний суммарный показатель по шкале HDRS был статистически значимо выше у пациентов в возрастном цензе $52,6 [41,0; 70,0]$ лет по сравнению с пациентами $31,7 [18,0;40,0]$ лет – $13,6 [12,4;15,3]$ против $10,2 [9,1;13,0]$ баллов соответственно ($p<0,001$). Получены статистически значимые корреляции значения возраста и частотой тревожных и депрессивных расстройств ($r=-0,56, p=0,001$ и $r=0,54, p=0,001$ соответственно), выраженностью депрессивных расстройств ($r=0,68, p=0,001$).

Увеличение длительности псориаза было сопряжено с нарастанием тяжести текущего дистресса и выраженности депрессивных расстройств: ОИТ текущего дистресса по опроснику SCL-90-R у пациентов с продолжительностью заболевания $13,8 [10,1;15,6]$ лет составил $1,12\pm 0,38$ баллов и статистически значимо превышали значения пациентов с продолжительностью заболевания $3,5 [1,0;5,0]$ лет – $0,67\pm 0,28$ баллов

($p=0,031$) и с продолжительностью 7,1 [5,2;10,0] лет – $0,84\pm 0,42$ баллов ($p=0,044$); суммарный показатель по шкале HDRS – 14,9 [12,6;15,2] баллов, 10,5 [8,9;11,4] ($p=0,048$) и 12,2 [10,4;13,1] ($p=0,005$) соответственно. Также у пациентов с длительностью псориаза 13,8 [10,1;15,6] лет независимо от структуры и выраженности тревожно-депрессивных расстройств наблюдалось статистически значимое нарастание выраженности соматизации по опроснику SCL-90-R и кластеров соматического дисбаланса и инсомнических расстройств по шкале HDRS по сравнению с пациентами с продолжительностью болезни 6,4 [1,0;10,0] лет – $1,14\pm 0,32$ баллов, $8,1\pm 1,4$ баллов и $3,4\pm 1,1$ баллов соответственно против $0,78 \pm 0,42$ баллов ($p=0,036$), $6,9\pm 1,2$ баллов ($p=0,048$) и $6,1\pm 1,6$ баллов ($p=0,001$) соответственно. Однако взаимосвязь между выраженностью дистресса, депрессивных расстройств и длительностью псориаза не подтверждена.

Оценка зависимости между тяжестью псориаза и особенностями структуры текущего дистресса, психоэмоциональных расстройств и их выраженности показала тенденцию к нарастанию выраженности тревожных расстройств по шкале HARS при средней степени тяжести дерматоза по сравнению с легкой степенью тяжести – 23,4 [22,2;24,1] баллов против 22,2 [21,6;23,4] баллов, однако не достигающую степени статистической значимости. ОИТ текущего дистресса по опроснику SCL-90-R и суммарный показатель по шкале HDRS у пациентов со средней степенью тяжести псориаза статистически значимо превышали показатели пациентов с легкой степенью тяжести – $1,19\pm 0,36$ баллов и 14,4 [12,0;15,9] баллов против $0,82\pm 0,26$ баллов ($p=0,027$) и 12,1 [8,8;13,7] баллов ($p=0,003$) соответственно. Проведение корреляционного анализа выявило взаимосвязь между выраженностью текущего дистресса, депрессивных расстройств и тяжестью псориаза ($r=0,33$; $p=0,047$ и $r=0,46$; $p=0,001$ соответственно).

Происходящее в настоящее время изменение парадигмы оказания медицинской помощи с переходом от биологической к биопсихосоциальной

модели требует детального анализа не только клинико-лабораторных показателей, но и особенностей КЖ пациентов, как интегральной характеристики сомато-психического статуса. В настоящем исследовании методология изучения КЖ больных обыкновенным псориазом базировалась на мультимодальном подходе с применением неспецифического опросника SF-36 и специфического опросника DLQI.

По результатам опросника SF-36 у пациентов с обыкновенным псориазом по сравнению со здоровыми лицами установлено статистически значимое снижение КЖ по всем шкалам ($p < 0,001$) (рис.3. 2).

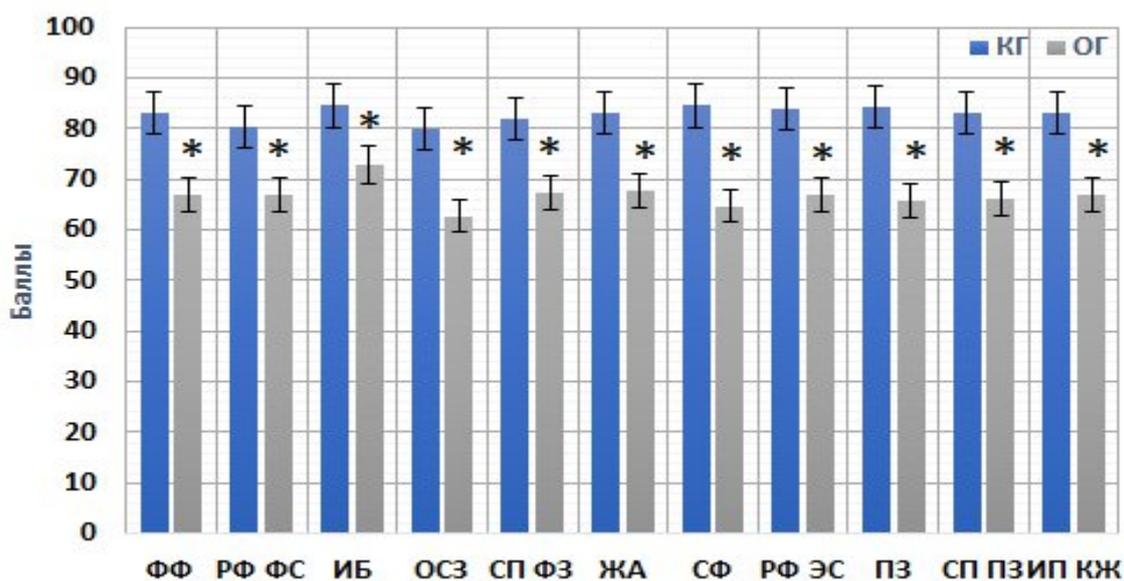


Рисунок 3. 2 – Сравнительный анализ показателей качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов обыкновенным псориазом и здоровых лиц

Примечание (здесь и в последующих рисунках): ФФ – физическое функционирование, РФ ФС – ролевое функционирование, обусловленное физическим статусом, ИБ – болевой индекс, ОСЗ – общее состояние здоровья, ЖА – жизненная активность, СФ – социальное функционирование, РФ ПС – ролевое функционирование, обусловленное психическим статусом, ПЗ – психическое здоровье

Наиболее низкие оценки КЖ у пациентов регистрировались по шкалам общего состояния здоровья (ОСЗ) – $62,6 \pm 2,2$ баллов, социального функционирования

(СФ) – $64,7 \pm 2,1$ баллов и психического здоровья (ПЗ) – $65,8 \pm 2,3$ баллов. Итоговый показатель (ИП) КЖ в ОГ составил $67,1 \pm 3,2$ баллов, в КГ – $83,1 \pm 3,3$ баллов (). При этом у женщин наиболее низкие значения регистрировались по шкале ПЗ – $62,4 \pm 2,8$ баллов против $77,4 \pm 2,4$ баллов у мужчин ($p=0,032$), у мужчин по шкале ОСЗ – $63,2 \pm 2,6$ баллов против $71,8 \pm 2,4$ баллов у женщин ($p=0,003$).

Получены статистически значимые корреляционные связи оценки физического функционирования (ФФ) и длительностью псориаза ($r=-0,49$; $p=0,028$), индексом PASI ($r=-0,56$; $p=0,001$), выраженностью депрессивных расстройств ($r=-0,71$; $p=0,008$). Оценка ОСЗ имеет корреляционную связь с возрастом ($r=0,46$; $p=0,001$) и индексом PASI ($r=-0,73$; $p=0,0001$). Оценка жизненной активности (ЖА) коррелирует с выраженностью текущего дистресса ($r=-0,56$; $p=0,001$). Оценка СФ имеет корреляционную связь с длительностью псориаза ($r=-0,74$; $p=0,001$), индексом PASI ($r=-0,81$; $p=0,0001$) и выраженностью текущего дистресса ($r=-0,77$; $p<10^{-6}$). Также удалось установить связь между оценкой ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным статусом (РФ ЭС) и индексом PASI ($r=-0,71$; $p=0,0001$), выраженностью тревожных и депрессивных расстройств ($r=-0,44$; $p=0,012$ и $r=-0,55$; $p=0,001$ соответственно). Оценка психического здоровья коррелирует с индексом PASI ($r=-0,79$; $p=0,028$), длительностью заболевания ($r=0,44$; $p=0,006$), выраженностью депрессивных и тревожных расстройств ($r=-0,68$; $p=0,012$, $r=-0,56$; $p=0,001$). Оценка итогового показателя (ИП) КЖ по шкале SF-36 имеет корреляционную связь со значением возраста ($r=0,67$; $p=0,001$), индексом PASI ($r=-0,88$; $p=0,006$) и выраженностью депрессивных расстройств ($r=-0,92$; $p=0,008$).

Все пациенты с обыкновенным псориазом были протестированы по опроснику DLQI. Согласно полученным результатам, у подавляющего числа – 49 (45,0%) больных псориаз оказывал умеренное влияние на КЖ больных (индекс DLQI – $8,2 \pm 1,3$ баллов); у 32 (30,2%) – очень сильное (индекс DLQI – $14,8 \pm 2,1$

баллов) и у 27 (24,8) больных – незначительное влияние (индекс DLQI – $3,6 \pm 1,2$ баллов). Показатели КЖ по результатам опросника DLQI у пациентов с обыкновенным псориазом представлены в табл. 3.4. Средний индекс DLQI у больных обыкновенным псориазом – $11,9 \pm 2,2$ баллов. У женщин по сравнению с мужчинами индекс DLQI был статистически значимо выше – $11,7 \pm 2,1$ баллов против $8,1 \pm 2,3$ баллов ($p=0,033$).

Таблица 3. 4 – Показатели КЖ у пациентов с обыкновенным псориазом по опроснику DLQI ($M \pm m$)

| Шкалы опросника DLQI | Значение (баллы) |
|---|------------------|
| Зуд, жжение, болезненность | $2,3 \pm 0,6$ |
| Ощущение неловкости в связи с состоянием кожи | $2,1 \pm 0,5$ |
| Влияние проблем кожи на повседневную активность | $1,8 \pm 0,4$ |
| Влияние проблем кожи на выбор гардероба | $1,8 \pm 0,4$ |
| Влияние проблем кожи на досуг и социальную активность | $2,1 \pm 0,5$ |
| Влияние проблем кожи на занятие спортом | $1,7 \pm 0,7$ |
| Влияние проблем кожи на учебу/работу | $1,8 \pm 0,4$ |
| Влияние проблем кожи на социальные интеракции | $2,0 \pm 0,7$ |
| Влияние проблем кожи на сексуальную жизнь | $2,2 \pm 0,5$ |
| Трудности, сопряженные с лечением | $2,1 \pm 0,4$ |
| Средний индекс DLQI | $8,9 \pm 3,2$ |

Установлены статистически значимые корреляционные связи индекса DLQI и возрастом ($r=-0,64$; $p=0,001$), индексом PASI ($r=0,52$; $p< 0,001$), выраженностью текущего дистресса и депрессивных расстройств ($r=0,51$; $p=0,001$; $r=0,54$; $p=0,011$ соответственно), ИП КЖ по шкале SF-36 ($r=-0,67$; $p=0,005$).

Таким образом, полученные результаты психодиагностического исследования позволили сделать следующие выводы: у пациентов с обыкновенным псориазом наблюдается высокий уровень коморбидных психоэмоциональных расстройств – 56 (51,9%) и низкая оценка КЖ. Существуют как общие, так и специфичные закономерности психоэмоциональных расстройств у пациентов с обыкновенным псориазом, зависящие от поло-возрастных особенностей, длительности и тяжести заболевания. Сопряженность показателя ФФ и выраженности депрессивных расстройств, а также значительно сниженные показатели КЖ по шкалам опросника SF-36, оценка которых зависит от психоэмоционального состояния пациента, подтверждает взаимообусловленность тяжести клинических проявлений обыкновенного псориаза и уровня тревожно-депрессивных расстройств. Вышеизложенное указывает на необходимость проведения рутинного скрининга психоэмоциональных расстройств у пациентов с обыкновенным псориазом и обуславливает приоритетность поиска дополнительных терапевтических интервенций, оказывающих влияние не только на различные патогенетические звенья заболевания, но и на нивелирование психосоматического дистресса и психоэмоциональных расстройств.

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМНОГО ПРОФИЛЯ ЦИТОКИНОВ, ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА, АНГИОГЕНЕЗА И ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЛИЧНОСТНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ В СТАЦИОНАРНОЙ СТАДИИ

4.1 Базовые характеристики пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии

В исследовании принимали участие 108 пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии заболевания. Средний возраст пациентов — 37,1 года, при этом мужчины составляют незначительное большинство (57,4%), что отражает половые особенности течения заболевания в данной выборке. Индекс массы тела у большинства пациентов находился в пределах нормы (медиана 23,5 кг/м²), что исключает влияние ожирения как дополнительного фактора в этой группе.

Возраст дебюта псориаза был относительно поздним — около 36,3 лет, а длительность заболевания в среднем превышала 11 лет, что свидетельствует о длительном хроническом процессе. Поражение кожи по площади распределялось почти поровну между ограниченным (49,7%) и

распространённым (50,3%) типами, что указывает на значительную вариабельность клинических проявлений среди пациентов.

Степень тяжести псориаза оценивалась двумя шкалами: PASI (индекс тяжести и площади поражения) и PsGA (глобальная оценка врача). Медиана PASI 14,6 балла соответствует средней тяжести заболевания, что подтверждается и показателями PsGA с медианой 3,1, свидетельствующей о выраженных, но не крайне тяжелых симптомах. Такая тяжесть клинической картины характерна для стабильного течения с периодическими обострениями.

Особое внимание уделялось состоянию ногтей — псориагическая ониходистрофия была выявлена у 7,4% пациентов. Среди проявлений ногтевого псориаза доминировали симптомы «наперстка» (75,0%) и «масляного пятна» (25%), что типично для данной патологии.

Анализ сезонности обострений показал, что внесезонный тип встречался у большинства пациентов (54,6%), что свидетельствует о хроническом течении с постоянными рецидивами вне зависимости от времени года. Зимний тип обострений наблюдался у 21,3%, что типично для псориаза, усугубляющегося в холодный период. Средняя частота обострений составила 5,3 раза в год, что подчеркивает выраженную нестабильность течения заболевания.

Непрерывно-рецидивирующее течение выявлено у более половины пациентов (51,9%), что указывает на стойкую активность процесса и необходимость длительного и комплексного лечения.

Наконец, качество жизни пациентов, оценённое с помощью шкалы DLQI (Dermatology Life Quality Index), было умеренно снижено — медиана 7,2 балла отражает существенное негативное влияние заболевания на повседневную активность, эмоциональное состояние и социальное взаимодействие.

Таким образом, клиническая картина группы характеризуется средним возрастом пациентов с длительным хроническим псориазом, преимущественно средней тяжести с частыми рецидивами и значительным поражением ногтей, что оказывает существенное влияние на качество жизни

и требует комплексного индивидуального подхода к терапии.

Таблица 3.1 – Базовые характеристики пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии (n=108)

| Параметр | Пациенты с ПО |
|---|----------------------|
| Возраст, годы, Медиана [25%; 75%] | 37,1 [33,0; ;40,1] |
| Мужчины/женщины, n (%) | 62 (57,4)/ 46 (42,6) |
| Индекс массы тела, кг/м ² , Медиана [25%; 75%] | 23,5 [22,1;24,8] |
| Возраст дебюта ВП, годы, Медиана [25%; 75%] | 36,3 [33,0;39,8] |
| Длительность ВП, лет, Медиана [25%;75%] | 11,9 [10,1;13,6] |
| Стационарная стадия заболевания, n (%) | 108 (100,0) |
| Ограниченный кожный процесс, n (%) | 72 (49,7) |
| Распространенный кожный процесс, n (%) | 73 (50,3) |
| Легкая степень тяжести ВП, n (%) | 53 (49,7) |
| Средняя степень тяжести ВП, n (%) | 55 (50,3) |
| ССБ по PASI, баллы, Медиана [25%; 75%] | 14,6 [11,3;16,3] |
| ССБ по PsGA, баллы, Медиана [25%; 75%] | 3,1 [2,8;3,8] |
| Псориатическая ониходистрофия, n (%) | 8 (7,4) |
| Симптом «наперстка», n (%) | 6/8 (75,0) |
| Симптом «масляного пятна», n (%) | 2/8 (25,0) |
| Зимний тип обострений, n (%) | 23 (35,0) |
| Внесезонный тип обострений, n (%) | 59 (40,6) |
| Средняя частота обострений, Медиана [25%; 75%] | 5,3[4,5;6,7] |
| Непрерывно-рецидивирующее течение ПО, n (%) | 56 (38,6) |
| ССБ по DLQI, баллы, Медиана [25%; 75%] | 7,2 [5,6;8,2] |

Примечание – ВП – вульгарный псориаз, ССБ – средний суммарный балл

Были выявлены основные триггерные факторы дебюта заболевания, распределение которых по частоте представлено следующим образом:

- Стрессовые ситуации оказались ведущим провоцирующим фактором и наблюдались у 54 пациентов, что составляет 50,0% от всей группы.
- Инфекционные заболевания предшествовали развитию псориаза у 38 пациентов, или 35,2%.
- Нарушения режима питания и злоупотребление алкоголем отмечены у 22 пациентов, что соответствует 20,4%.
- Травмы кожи, включая царапины и механические повреждения, были триггером у 16 пациентов, то есть у 14,8%.
- Аллергические реакции и прием некоторых медикаментов способствовали дебюту болезни у 11 пациентов (10,2%).

Таблица 3.2

Распределение больных псориазом в зависимости от сезонного типа заболевания.

| Тип псориаза | Легкая степень (n=53) | % | Средняя степень (n=55) | % | Всего (n=108) | % |
|--------------|-----------------------|-------|------------------------|-------|---------------|-------|
| Внесезонный | 29 | 54,7% | 30 | 54,5% | 59 | 54,6% |
| Зимний тип | 11 | 20,8% | 12 | 21,8% | 23 | 21,3% |
| Летний тип | 13 | 24,5% | 13 | 23,6% | 26 | 24,1% |
| ВСЕГО | 53 | 100% | 55 | 100% | 108 | 100% |

Согласно представленным данным, среди 108 пациентов с вульгарным псориазом распределение типов заболевания по степени тяжести следующее. В группе пациентов с лёгкой степенью заболевания (n=53) преобладал внесезонный тип псориаза — 29 пациентов (54,7%), зимний тип встречался у 11 пациентов (20,8%), а летний тип — у 13 пациентов (24,5%). В группе средней степени тяжести (n=55) внесезонный тип также был наиболее распространён и отмечен у 30 пациентов (54,5%), зимний тип зарегистрирован у 12 пациентов (21,8%), а летний тип — у 13 пациентов (23,6%). В совокупности для всей выборки (n=108) преобладал внесезонный тип псориаза — 59 пациентов (54,6%), за ним следовали летний тип — 26 пациентов (24,1%) и зимний тип — 23 пациента (21,3%).

Таблица 3.3.

Частота рецидивов заболевания у больных псориазом.

| Частота рецидивов | Легкая степень (n=53) | % | Средняя степень (n=55) | % | Всего (n=108) | % |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------|-------------------------------|-------------|----------------------|-------------|
| От 1 до 2 раз | 38 | 71,7% | 43 | 78,2% | 81 | 75,0% |
| От 2 до 3 и более | 9 | 17,0% | 4 | 7,3% | 13 | 12,0% |
| Непрерывно-рецидивирующее течение | 6 | 11,3% | 8 | 14,5% | 14 | 13,0% |
| Всего | 53 | 100% | 55 | 100% | 108 | 100% |

В когорте из 108 пациентов с вульгарным псориазом распределение частоты рецидивов отличается в зависимости от тяжести заболевания. Среди пациентов с легкой степенью (n=53) 66,0% имели от одного до двух эпизодов рецидива, 22,6% — от двух до трёх и более эпизодов, тогда как непрерывно-рецидивирующее течение зарегистрировано у 11,4% больных.

В группе средней степени тяжести (n=55) 3,6% пациентов отмечали один-два рецидива, 21,8% — два и более, а непрерывно-рецидивирующее течение отмечено менее чем у 10% пациентов, что существенно меньше по сравнению с предыдущими данными и свидетельствует о реже встречающемся устойчивом течении заболевания в этой группе.

В общей выборке 34,3% пациентов испытывали один-два рецидива, 22,2% — от двух до трёх и более, а менее 10% характеризовались непрерывно-рецидивирующим течением.

Критериями рецидива считаются:

1. Возобновление типичных для псориаза высыпаний — появление новых псориатических бляшек или увеличение площади и выраженности существующих очагов поражения кожи.
2. Усиление воспалительной реакции — выраженное покраснение (эритема), отёчность, шелушение и зуд кожных поражений.
3. Увеличение индекса тяжести заболевания (например, PASI — Psoriasis Area and Severity Index) на определённое количество пунктов по сравнению с показателями в ремиссии (чаще всего повышение PASI на 50% и более считается значимым).
4. Восстановление или усиление субъективных симптомов — появление или усиление ощущения зуда, дискомфорта, боли.

4.2 Особенности цитокинового профиля (IL-6, IL-17, IL-23 и IL-10) у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии

У пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии выявлено статистически значимое повышение в плазме крови концентраций таких провоспалительных цитокинов, как IL-6 ($6,48 \pm 4,61$ пг/мл) и IL-17 ($6,28 \pm 3,92$ пг/мл), их значения были в 1,7 и 3,1 раза выше по сравнению с КГ ($3,77 \pm 2,27$ пг/мл, $p=0,001$ и $1,99 \pm 0,73$ пг/мл, $p<0,001$ соответственно). Концентрация IL-23 также была статистически значимо выше (в 2,7 раза), чем в КГ ($8,36 \pm 5,33$ пг/мл против $3,10 \pm 3,09$ пг/мл пг/мл, $p < 0,001$ соответственно). Между тем плазменная концентрация IL-10 составила $3,40 \pm 2,88$ пг/мл и была ниже в 2,0 раза показателя КГ ($6,89 \pm 1,39$ пг/мл, $p=0,001$) (рис.4.1).

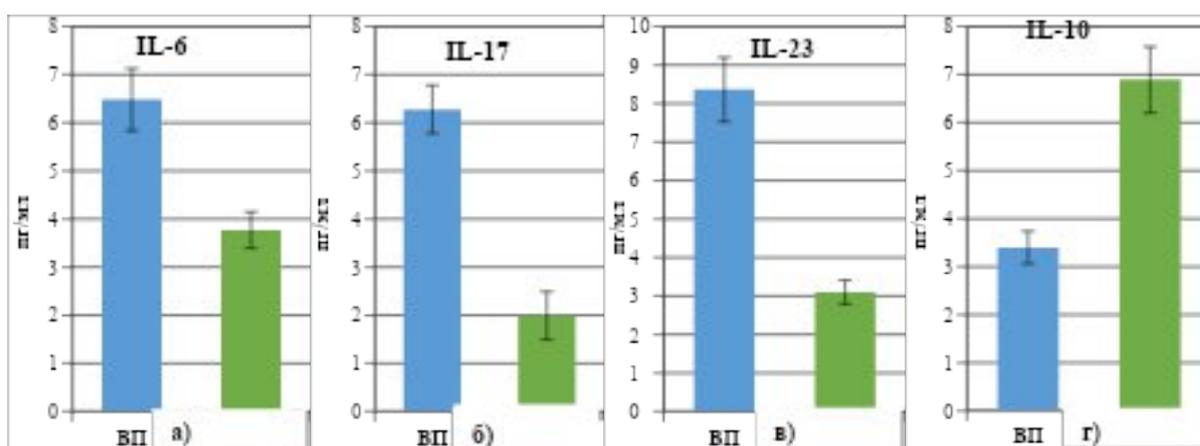


Рисунок 4.1 – Концентрации исследованных цитокинов: IL-6 (а), IL-17 (б), IL-23 (в) и IL-10 (г) в плазме крови у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и контрольной группы

Примечание – КГ – контрольная группа, ВП – вульгарный псориаз

В результате проведенного корреляционного анализа установлена статистически значимая прямая высокая сопряженность значений IL-6 и IL-17 с ССБ PASI ($r=0,88$ и $p<0,001$; $r=0,73$ $p=0,001$ соответственно); корреляции средней силы IL-10 с частотой рецидивов вульгарного псориаза ($r=-0,66$; $p=0,001$) и продолжительностью ремиссии ($r=0,59$; $p<0,001$). Кроме того, обнаружена значимая положительная сопряженность между значением IL-17 и ССБ DLQI ($r=0,61$; $p=0,001$).

Исходя из полученных результатов, определение концентрации IL-6, IL-17 и IL-10 в плазме крови у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии может использоваться в качестве дополнительных биомаркеров оценки активности псориатического процесса, эффективности терапии и прогнозирования рецидива.

4.3 Особенности показателей локального иммунного статуса (CD4+, CD8+, CD68+ и CD163+, CD117+) и ангиогенеза (VEGF-A) у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии

При световом микроскопическом исследовании биоптатов кожи условно здоровых добровольцев эпидермис характеризовался нормальной гистоархитектоникой с сохранной структурой слоев эпидермиса: роговой, зернистый, шиповатый, базальный. При этом роговой слой умеренной и равномерной толщины, представлен скоплениями роговых чешуек – безъядерных корнеоцитов с очаговой десквамацией с поверхности; зернистый состоял из 1–2 слоев клеток плоского эпителия ромбовидной формы, содержащих гранулы кератогиалина, упакованных параллельно поверхности подлежащих тканей (рис. 4. 2).

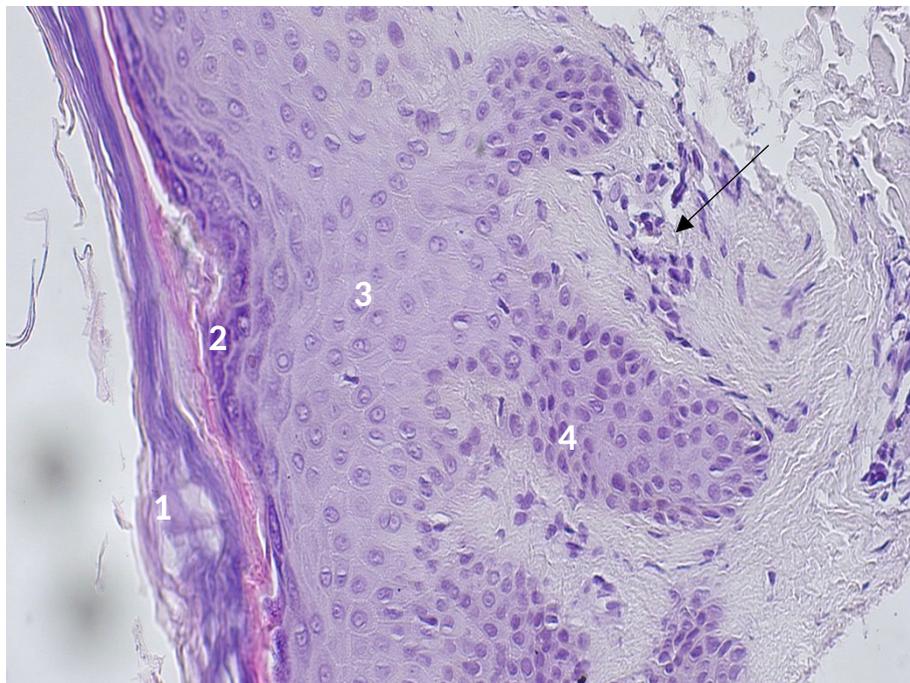


Рисунок 4.2 – Фрагмент биоптата кожи условно здоровых добровольцев

Примечание – 1 – роговой слой, 2 – зернистый слой, 3 – шиповатый слой, 4 – базальный слой, черная стрелка – базальная мембрана эпидермиса, стрелка – скопление малых лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 40х

Шиповатый слой был представлен клетками плоского эпителия с хорошо выраженными плотными межклеточными контактами в виде мостиков; клетки кубической формы с округлыми ядрами. Базальный слой состоял из скопления эпителиоцитов цилиндрической формы с округло-овальными

ядрами, расположенными перпендикулярно базальной мембране эпидермиса. Клетки находились в фазе активной пролиферации, что подтверждалось наличием единичных типичных митозов и акантотических выростов. Среди базальных клеток определялись единичные меланоциты, хорошо визуализирующиеся при иммуногистохимической реакции с маркером CD117. Сосочковый слой дермы был представлен рыхлой соединительной тканью с наличием капилляров с очаговой слабо выраженной периваскулярной мононуклеарной и лимфоидной инфильтрацией (макрофагальной популяцией, пулом CD4+ Т-лимфоцитов хелперов и CD8+ цитотоксических лимфоцитов) (рис.4.3).

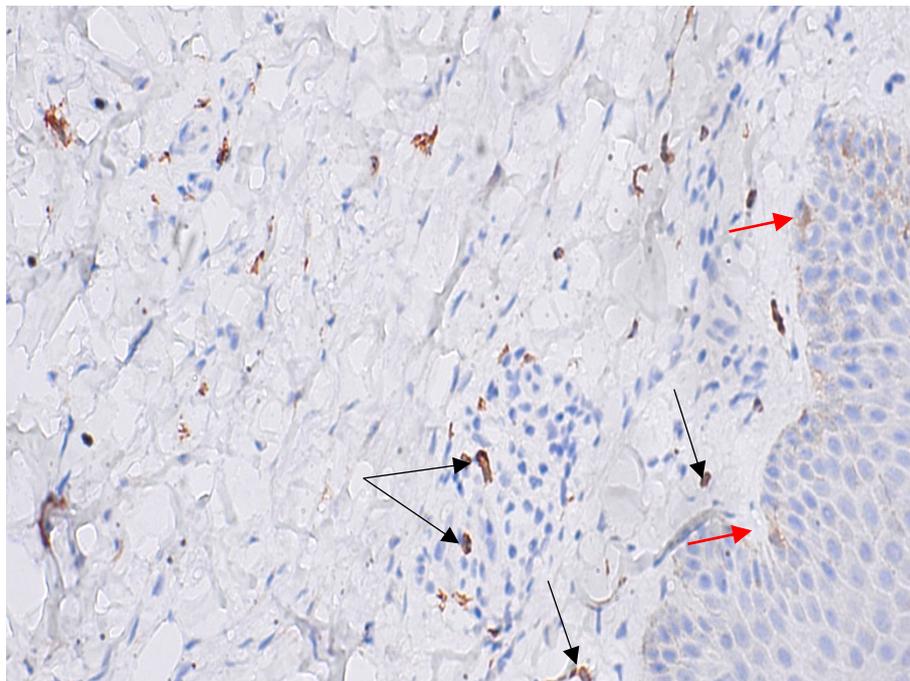


Рисунок 4.3 – Фрагмент биоптата кожи условно здоровых добровольцев

Примечание – черная стрелка – позитивная мембранная реакция в тучных клетках сосочкового слоя, красная стрелка – позитивная цитоплазматическая реакция в меланоцитах. ИГХ реакция с маркером CD117. Увеличение 40х

Кроме того, в биоптатах кожи условно здоровых добровольцев фиксировался маркер одного из ключевых каскадных механизмов ангиогенеза

и васкуляризации – VEGF-A: в роговом слое покровного эпителия в виде фонового окрашивания, в базальном слое – в виде позитивной цитоплазматической экспрессии слабой степени интенсивности. VEGFA⁺ клеточные элементы сосочкового слоя дермы были представлены как клетками гистиоцитарного ряда, так и эндотелия сосудов (рис.4.4).

В свою очередь при световом микроскопическом исследовании биоптатов пораженной кожи у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии были обнаружены признаки утолщения многослойного плоского эпителия с выраженным разрастанием рогового слоя в виде пластинчатых наложений эозинофильных кератиновых масс, местами инфильтрированных лейкоцитами. При этом в целом эпидермис был утолщен преимущественно за счет базальноклеточной пролиферации, распространяющейся как на шиповатый слой, так и сосочковый слой дермы в форме акантотических выростов.

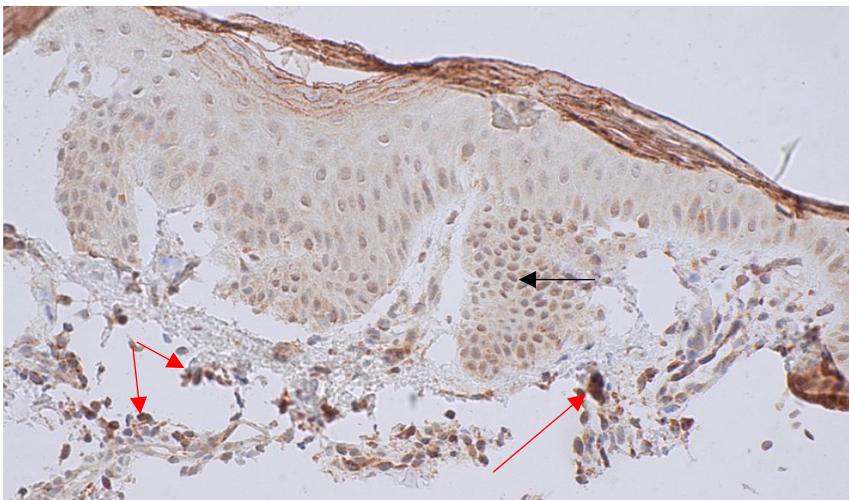


Рисунок 4.4 – Фрагмент биоптата кожи условно здоровых добровольцев

Примечание – черная стрелка – позитивная цитоплазматическая реакция в базальном слое ороговевающего многослойного плоского эпителия, красная стрелка – позитивная цитоплазматическая реакция в клетках сосочкового слоя дермы. Увеличение 20х

Зернистый слой отсутствовал, либо имел очаговый прерывистый характер в виде единичных разрозненно располагающихся клеток с гранулами кератогиалина в цитоплазме. Межклеточные контакты были сохранены, явления экзоцитоза, спонгиоза или гидropической дистрофии не фиксировались. Базальная мембрана четко визуализирована, местами утолщена (рис.4.5).

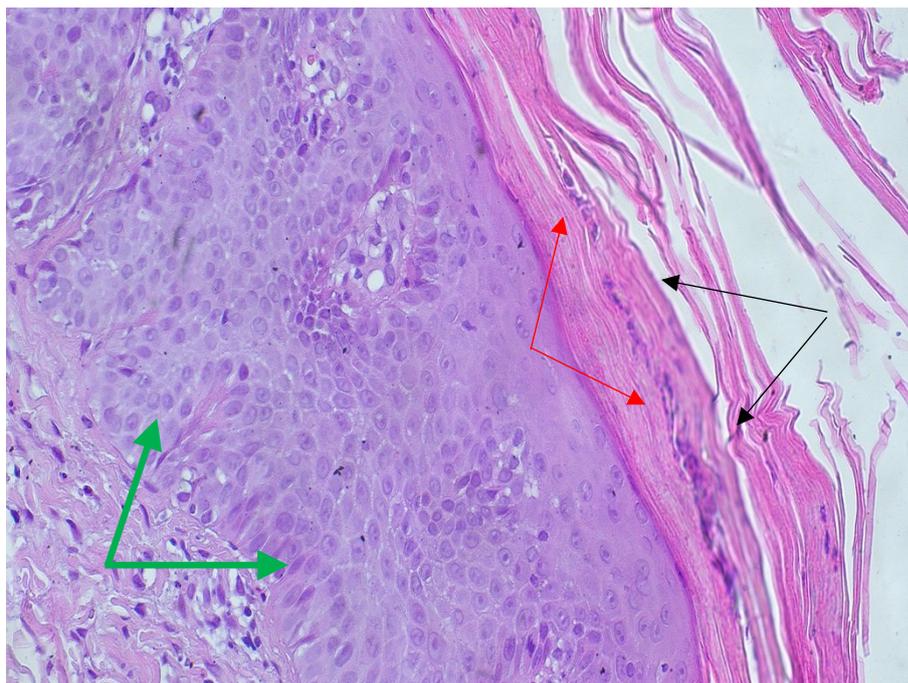


Рисунок 4.5 – Фрагмент биоптата кожи пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии

Примечание – черная стрелка – замурованные нейтрофилы в роговом слое, красная стрелка – отсутствие зернистого слоя, зеленая стрелка – базальноклеточная пролиферация. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 60х

В сосочковом и верхних слоях сетчатого дермы определялась очаговая, преимущественно периваскулярная густоклеточная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация с тенденцией к конгломерации очагов и интраэпителиального распространения. Кровеносные сосуды были гиперемированы; эндотелий набухший, с чередованием участков параллельного и частокольного

расположения ядер относительно базальной мембраны. Эти признаки являются свидетельством повышенной сосудистой проницаемости. Локально стенки сосудов были утолщены, имел место периваскулярный отек (рис.4.6).

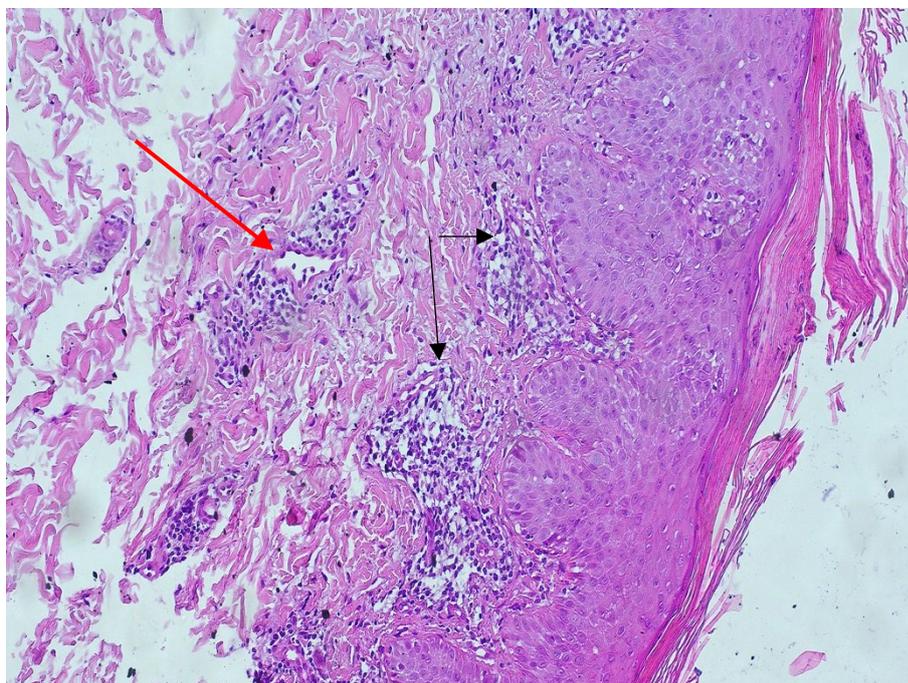


Рисунок 4.6 – Фрагмент биоптата пораженной кожи пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии

Примечание – черная стрелка – лимфогистиоцитарная инфильтрация дермы сливного характера, красная стрелка – паретическое расширение сосуда. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 20х

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов кожи пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии установлено, что преобладающей клеточной популяцией воспалительного инфильтрата являлись макрофаги ($CD68^+$ и $CD163^+$) (рис. 4.7).

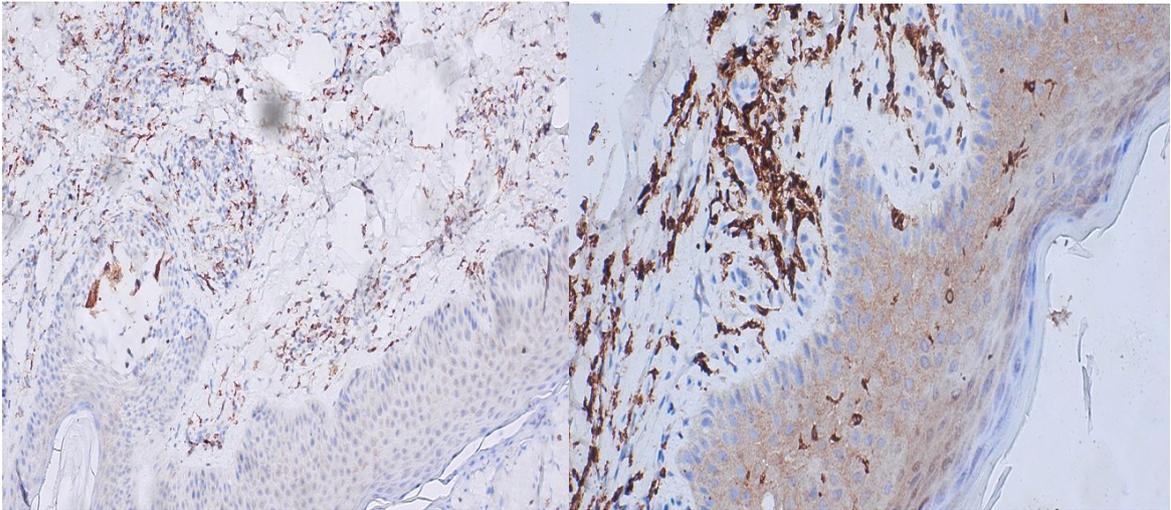


Рисунок 4.7 – Фрагмент биоптата пораженной кожи пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии: CD68⁺ позитивная цитоплазматическая реакция коричневого цвета в макрофагах воспалительного инфильтрата дерме (увеличение 20х) (А); CD163⁺ позитивная цитоплазматическая реакция в коричневого цвета в макрофагах 2 функционального типа воспалительного инфильтрата дерме (увеличение 40х) (Б)

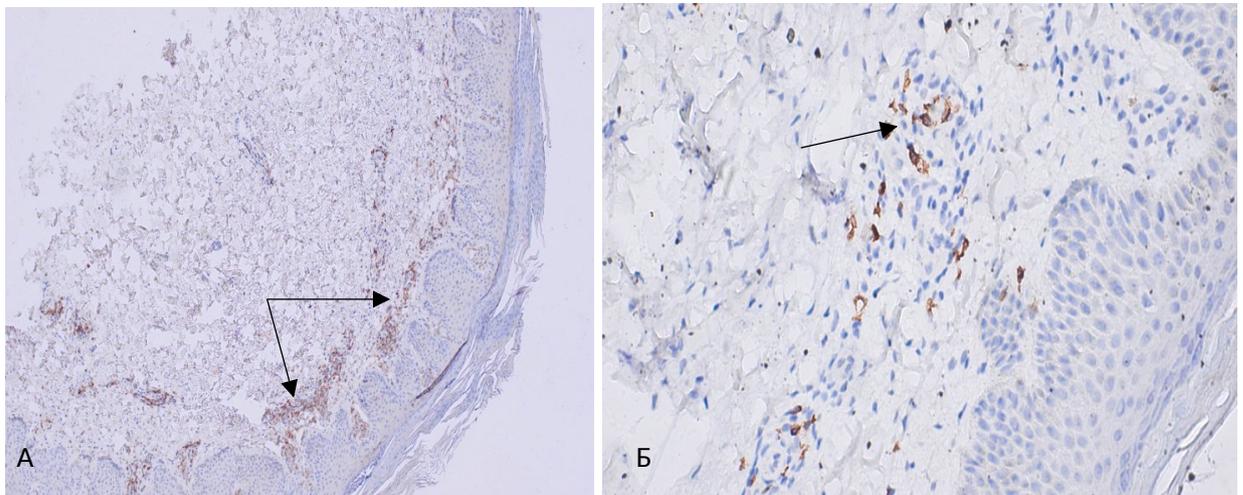


Рисунок 4.8 – Фрагмент биоптата пораженной кожи пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии (ИГХ реакция): CD4⁺ позитивная мембранная реакция коричневого цвета в Т-лимфоцитах хелперах воспалительного инфильтрата в дерме. Увеличение 20х.(А); CD8⁺ позитивная мембранная реакция в коричневого цвета в Т-цитотоксических лимфоцитах воспалительного инфильтрата в дерме. Увеличение 40х (Б)

В свою очередь лимфоидный компонент воспалительного инфильтрата был представлен повышением активности CD4⁺T-лимфоцитов хелперов и CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов (рис. 4. 8) и CD117⁺ -тучных клеток (рис. 4. 9).

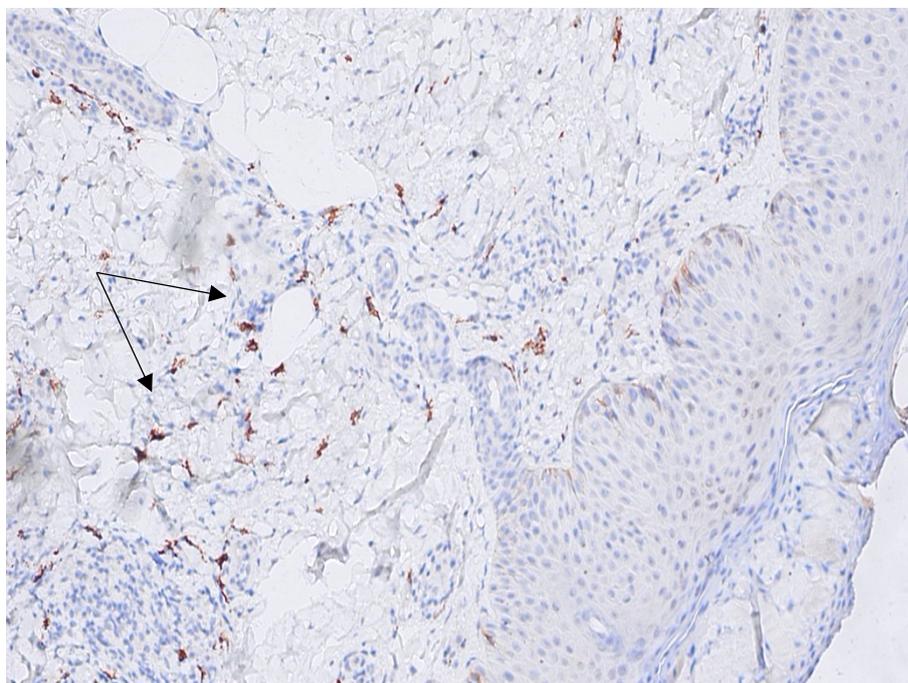


Рисунок 4. 9 – Фрагмент биоптата пораженной кожи пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии. ИГХ реакция с CD117⁺

Примечание – стрелка – позитивное мембранное коричневое окрашивание.

Увеличение 20х

Кроме того, установлена интенсификация экспрессии VEGF-A как в эпидермисе, так и клеточных популяциях дермы, преимущественно за счет макрофагов (рис. 4.10).

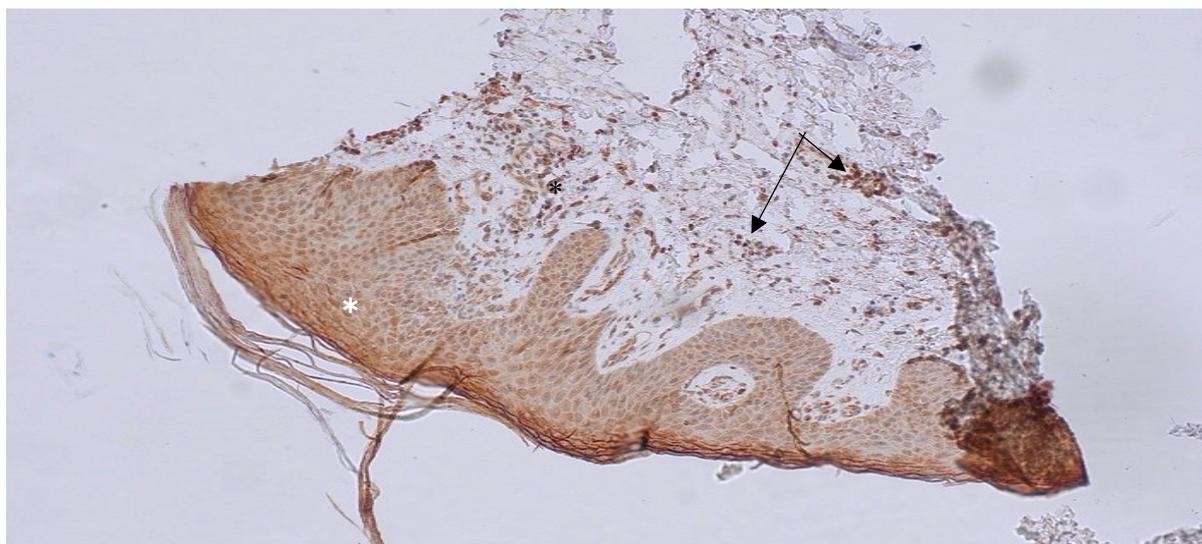


Рисунок 4.10 – Фрагмент биоптата пораженной кожи пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии. ИГХ реакция с VEGF-A

Примечание – * – позитивная цитоплазматическая реакция коричневого цвета умеренной интенсивности в эпидермисе, стрелка – позитивная цитоплазматическая реакция коричневого цвета умеренной интенсивности в клетках воспалительного инфильтрата. Увеличение 40х

Таблица 4. 2 – Содержание маркеров клеточных субпопуляций иммунокомпетентных клеток CD4⁺, CD8⁺, CD68⁺, CD163⁺, CD117⁺ и VEGF-A в пораженной коже у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и коже условно здоровых добровольцев контрольной группы

| Показатель | Группа ВП (n=11) | Контрольная группа (n=11) | p |
|---------------------------------|---------------------|------------------------------|--------|
| CD4 ⁺ , ед. в п.з. | 44,1±8,6 | 3,7±0,4 | <0,001 |
| CD8 ⁺ , ед. в п.з. | 21,0±3,4 | 2,9±0,3 | <0,001 |
| CD68, ед. в п.з. | 251,3±5,2 | 20,1±3,6 | <0,001 |
| CD163 ⁺ , ед. в п.з. | 52,3±13,4 | 19,6±2,4 | 0,002 |
| CD117 ⁺ , ед. в п.з. | 16,6±2,4 | 7,2±0,9 | 0,001 |
| VEGF-A, | 33,1±10,1 | 6,6±1,4 | <0,001 |

Примечание – ВП – вульгарный псориаз

Результаты сравнительной морфометрической оценки популяционного состава иммунокомпетентных клеток в биоптатах пораженной кожи пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и кожи условно здоровых добровольцев контрольной группы отображены в табл. 4. 2. Как видно из данных табл. 4. 2, в пораженной коже у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии обнаружено статистически значимое увеличение содержания $CD4^+$ -Т-лимфоцитов до $44,1 \pm 8,6$ ед. в п.з. и $CD8^+$ -Т-лимфоцитов до $21,0 \pm 3,4$ ед. в п.з. при уровне $3,7 \pm 0,4$ ед. в п.з. ($p < 0,001$); $2,9 \pm 0,3$ ед. в п.з. ($p < 0,001$) соответственно в коже условно здоровых добровольцев КГ. При этом иммунорегуляторный индекс – $CD4^+ : CD8^+$ составил 2,1 и был выше аналогичного показателя в коже условно здоровых добровольцев КГ в 1,8 раза ($p=0,003$). Содержание макрофагальных маркеров $CD68^+$ и $CD163^+$ в пораженной коже пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии также оказалось статистически значимо выше, чем в коже условно здоровых добровольцев КГ, в среднем в 12,5 раза ($251,3 \pm 5,2$ ед. в п.з. против $20,1 \pm 3,6$ ед. в п.з., $p < 0,001$) и 2,7 раза ($52,3 \pm 13,4$ ед. в п.з. против $19,6 \pm 2,4$ ед. в п.з., $p=0,002$) соответственно. Показатель $CD68^+ : CD163^+$ достиг 4,8, при значении 1,0 в коже условно здоровых добровольцев КГ ($p < 0,001$). Кроме того, число $CD117^+$ в пораженной коже пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии составило $16,6 \pm 2,4$ ед. в п.з. и было в 2,3 раза выше показателя в коже условно здоровых добровольцев КГ ($7,2 \pm 0,9$ ед. в п.з., $p=0,001$). Содержание VEGF-A в пораженной коже пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии также оказалось статистически значимо выше, чем в коже условно здоровых добровольцев КГ, в среднем в 5,5 раза ($36,4 \pm 10,1\%$ против $6,6 \pm 1,4\%$, $p < 0,001$).

В результате проведенного корреляционного анализа установлена статистически значимая прямая высокая сопряженность значений $CD4^+$ и $CD68^+$ с ССБ PASI ($r=0,84$ и $p < 0,001$; $r=0,72$ $p=0,001$ соответственно);

корреляции средней силы CD4⁺ с частотой рецидивов вульгарного псориаза ($r=0,68$; $p=0,001$). Кроме того, обнаружена значимая положительная сопряженность между значением VEGF-A и ССБ sPGA ($r=0,66$; $p=0,001$).

Исходя из полученных нами результатов, определение содержания CD4⁺, CD68⁺ и VEGF-A коже у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии может использоваться в качестве дополнительных биомаркеров оценки псориазического процесса, эффективности терапии и прогнозирования рецидива.

4.4 Особенности эмоционально-личностного статуса пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии

Согласно оценке по опроснику SCL-90-R, у всех 108 (100,0%) у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии выявлены признаки психологического стресса (табл. 4. 3), что иллюстрировалось статистически значимыми более высокими по сравнению с КГ баллами по субшкалам соматизации, межличностной сензитивности, депрессивности и тревожности. ССБ по опроснику SCL-90-R составил $0,98 \pm 0,22$ в группе пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и был статистически значимо выше по сравнению с аналогичным показателем КГ ($p=0,010$).

Таблица 4.3 – Сравнительный анализ оценок по опроснику SCL-90-R у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и лиц контрольной группы ($M \pm m$)

| Субшкалы | Баллы | | p |
|--------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------|
| | Группа ВП (n= 108) | Контрольная группа (n= 63) | |
| Соматизация | $1,24 \pm 0,36$ | $0,38 \pm 0,24$ | 0,048 |
| Обсессивно-компульсивное | $0,53 \pm 0,35$ | $0,51 \pm 0,33$ | 0,966 |

| | | | |
|-----------------------------|-----------|------------|-------|
| расстройство | | | |
| Межличностная сензитивность | 1,12±0,31 | 0,31±0,12 | 0,015 |
| Депрессивность | 1,39±0,39 | 0,38±0,22 | 0,025 |
| Тревожность | 1,47±0,54 | 0,532±0,16 | 0,042 |
| Враждебность | 0,73±0,65 | 0,71±0,71 | 0,983 |
| Продолжение табл. 4.3 | | | |
| Фобическая тревожность | 0,44±0,22 | 0,35±0,34 | 0,824 |
| Паранойяльность | 0,39±0,26 | 0,36±0,25 | 0,933 |
| Психотизм | 0,19±0,10 | 0,16±0,11 | 0,840 |
| ССБ SCL-90-R | 0,98±0,22 | 0,33±0,12 | 0,010 |

Примечание – ВП СС – вульгарный псориаз, ССБ – средний суммарный балл

По данным шкалы HADS у 66 (45,5%) пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии определены депрессивные расстройства, характеристика клинических проявлений которых представлены в табл. 4. 3. В структуре депрессивного расстройства у подавляющего большинства (более 80%) пациентов регистрировались 5 ведущих симптомов: депрессивное настроение, идеомоторная заторможенность, психическая и соматическая тревога, общесоматические проявления. Около 33 (50,0%) пациентов отмечали нарушения сна, снижение социального функционирования, желудочно-кишечные соматические нарушения. Достаточно частыми симптомами были трудности при засыпании – 27/66 (40,9%) и ипохондрические расстройства – 20/66 (30,3%). Другие симптомы, такие как чувство вины, суицидальные тенденции, психомоторное возбуждение, генитальные нарушения, потеря веса и снижение критики к своему состоянию имели место у меньшинства пациентов

Таблица 4.4 – Характеристика клинических проявлений депрессивных расстройств и их тяжести по шкале HADS у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии (n=66) (Медиана [25%;75%])

| Клинические проявления | Частота | Баллы |
|-------------------------|------------|----------------|
| Депрессивное настроение | 66 (100,0) | 2,2 [1,4; 2,8] |
| Чувство вины | 4 (6,0) | 1,4 [1,0; 2,0] |
| Суицидальные тенденции | 1 (1,5) | 1,3 [1,0; 1,8] |

| | | |
|--|-----------|----------------|
| Трудности при засыпании | 17 (25,8) | 1,7 [1,3; 2,0] |
| Бессонница | 21 (31,8) | 1,6 [1,2; 2,0] |
| Ранние пробуждения | 22 (33,3) | 1,2 [1,0; 1,8] |
| Нарушение социального функционирования | 20 (30,3) | 1,8 [1,5; 2,6] |
| Идеомоторная заторможенность | 38 (57,6) | 1,4 [1,2; 1,7] |
| Продолжение табл. 4.4 | | |
| Психомоторное возбуждение | 1 (1,5) | 2,4 [1,7; 3,0] |
| Психическая тревога | 37 (56,0) | 2,2 [1,2; 3,0] |
| Соматическая тревога | 36 (54,5) | 1,4 [1,2; 2,2] |
| Желудочно-кишечные нарушения | 20 (30,3) | 1,3 [1,0; 1,6] |
| Общесоматические симптомы | 36 (54,5) | 1,2 [1,0; 2,0] |
| Генитальные симптомы | 4 (6,1) | 1,5 [1,0; 2,0] |
| Ипохондрические расстройства | 13 (19,7) | 2,0 [1,5; 2,7] |
| Потеря веса | 3 (4,5) | 1,4 [1,0; 2,0] |
| Критика к своему заболеванию | 1 (1,5) | 1,2 [1,0; 1,4] |

Примечание – значения представлены в виде абсолютного числа и доли; медианы и межквартильного размаха

У большинства – 31/66 (73,8%) пациентов депрессивная симптоматика соответствовала легкому уровню выраженности (ССБ по шкале HADS – 10,4 [8,3; 12,1]), у 11 (26,2%).

Кроме того, по данным шкалы HARS у 41 (28,2%) пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии диагностированы тревожные расстройства, характеристика клинических проявлений которых представлены в табл. 4. 4. В структуре тревожных расстройств у подавляющего большинства (более 70%) пациентов отмечались 4 ведущих симптома: тревожное настроение, напряжение, инсомния, вегетативная нестабильность. Около 20 (48,7%) пациентов отмечали депрессивное настроение и интеллектуальные нарушения. Достаточно частыми симптомами были фобии – 15/41 (36,5%), сенсорные соматические расстройства – 13/41 (31,7%) и сердечно-сосудистые соматические расстройства – 11/41 (26,8%). Такие как мышечные, респираторные, гастроинтенсиальные и мочеполовые соматические симптомы имели место у незначительной доли пациентов.

Таблица 4.5 – Характеристика клинических проявлений депрессивных расстройств и их тяжести по шкале HARS у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии (n=41)

| Симптомы | Частота | Баллы |
|---------------------------------|-----------|----------------|
| Тревожное настроение | 21 (51,2) | 1,8 [1,3; 2,4] |
| Напряжение | 20 (48,7) | 1,6 [1,2; 2,2] |
| Фобии | 10 (24,3) | 1,2 [1,0; 1,5] |
| Инсомния | 19 (46,3) | 1,6 [1,4; 2,0] |
| Интеллектуальные нарушения | 12 (29,2) | 1,3 [1,0; 1,8] |
| Депрессивное настроение | 13 (31,7) | 1,6 [1,0; 2,0] |
| Мышечные соматические симптомы | 2 (4,9) | 1,3 [1,0; 1,6] |
| Сенсорные соматические симптомы | 8 (19,5) | 1,2 [1,1; 1,4] |
| Сердечно-сосудистые симптомы | 7 (17,0) | 1,8 [1,4; 2,2] |
| Респираторные симптомы | 3 (7,3) | 1,6 [1,3; 2,0] |
| Гастроинтенсиальные симптомы | 2 (4,9) | 1,2 [1,0; 1,4] |
| Мочеполовые симптомы | 2 (4,9) | 1,1 [1,0;1,4] |
| Вегетативные симптомы | 20 (48,7) | 1,6 [1,3;2,2] |
| Поведение при осмотре | 3 (7,3) | 1,4 [1,2;2,0] |

Примечание – значения представлены в виде абсолютного числа и доли; медианы и межквартильного размаха

У всех 41 (28,2%) пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии тревожные расстройства соответствовали средней степени тяжести (ССБ по шкале HARS 20,2 [19,1;22,6]).

На основании оценки выраженности клинических симптомов тревоги и депрессии по шкалам HADS и HARS нами выделены ведущие кластеры тревожно-депрессивных расстройств, являющихся патогномоничными для пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии: соматического дисбаланса, депрессивный, психосоматической тревоги, инсомнический. Средняя суммарная оценка по изученным кластерам выглядела следующим образом: $7,1 \pm 1,6$, $6,9 \pm 1,3$, $5,1 \pm 1,2$, $4,2 \pm 1,0$ баллов соответственно.

Учитывая вариабельность течения многих заболеваний в зависимости от пола, нами проанализированы особенности структуры текущего психологического стресса, психоэмоциональных расстройств и их выраженности у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии с учетом гендерного диморфизма. Полученные данные свидетельствуют о более высокой статистически значимой представленности у женщин межличностной сензитивности по опроснику SCL-90-R – 77,4% и клинически выраженных депрессивных расстройств по шкале HADS – 81,1% по сравнению с мужчинами – 40,0% ($p=0,003$) и 34,5% ($p=0,001$) соответственно, у мужчин клинически выраженных тревожных расстройств по шкале HARS – 48,6% по сравнению с женщинами – 12,2% ($p=0,001$). Также у женщин в структуре тревожно-депрессивных расстройств по шкалам HADS и HARS выявлено превалирование симптомов «психического кластера реагирования» – 65,3% против 32,4% у мужчин ($p=0,032$), у мужчин «соматического кластера» – 34,7% против 67,6% у женщин ($p=0,019$). Принципиальным явилась большая выраженность текущего психологического стресса и депрессивных симптомов у женщин – ССБ ОИТ по опроснику SCL-90-R $1,14 \pm 0,49$ баллов и по HADS 12,4 [11,5;14,8] баллов против $0,79 \pm 0,33$ баллов ($p=0,02$) и 10,2 [8,7;12,9] баллов у мужчин ($p=0,003$) соответственно, а также соматического дисбаланса по шкалам HADS и HARS у мужчин – $8,2 \pm 1,5$ баллов против $4,1 \pm 1,2$ баллов у женщин ($p=0,038$).

В ходе уточнения возрастной специфики особенностей структуры текущего

психологического стресса, психоэмоциональных расстройств и их выраженности установлена статистически значимая более высокая представленность тревожных расстройств у пациентов в возрасте 20,1 [18,0;28,6] лет по сравнению с пациентами 35,7 [33,0;40,0] лет – 62,5% против 37,5% соответственно ($p=0,004$) и депрессивных расстройств у пациентов в возрасте 35,7 [33,0;40,0] лет по сравнению с пациентами в возрасте 20,1 [18,0;28,6] лет. ССБ по шкале HADS был статистически значимо выше у пациентов в возрастном цензе 36,6 [30,0; 45,0] лет по сравнению с пациентами 24,7 [18,0;35,9] лет – 13,6 [12,4;15,3] против 10,2 [9,1;13,0] баллов соответственно ($p < 0,001$). Получены статистически значимые корреляции значения возраста с частотой тревожных и депрессивных расстройств ($r=-0,56$; $p=0,001$, $r=0,54$; $p=0,001$ соответственно), а также выраженностью депрессивных расстройств ($r=0,68$, $p=0,001$).

Увеличение длительности псориаза было сопряжено с нарастанием тяжести текущего психологического стресса и выраженности депрессивных расстройств: ССБ по опроснику SCL-90-R у пациентов с продолжительностью заболевания 13,8 [10,1;15,6] лет составил $1,12 \pm 0,38$ баллов и статистически значимо превышал значения пациентов с продолжительностью заболевания 3,5 [1,0;5,0] лет – $0,67 \pm 0,28$ баллов ($p=0,031$) и продолжительностью 7,1 [5,2;10,0] лет – $0,84 \pm 0,42$ баллов ($p=0,044$); суммарный показатель по шкале HADS – 14,9 [12,6;15,2] баллов, 10,5 [8,9;11,4] ($p=0,048$) и 12,2 [10,4;13,1] ($p=0,005$) соответственно. Также у пациентов с длительностью псориаза 13,8 [10,1;15,6] лет независимо от структуры и выраженности тревожно-депрессивных расстройств наблюдалось статистически значимое нарастание выраженности соматизации по опроснику SCL-90-R и кластеров соматического дисбаланса и инсомнических расстройств по шкале HADS по сравнению с пациентами с продолжительностью болезни 6,4 [1,0;10,0] лет – $1,14 \pm 0,32$ баллов, $8,1 \pm 1,4$ баллов и $3,4 \pm 1,1$ баллов соответственно против $0,78 \pm 0,42$ баллов ($p=0,036$), $6,9 \pm 1,2$ баллов ($p=0,048$) и $6,1 \pm 1,6$ баллов ($p=0,001$)

соответственно. Однако взаимосвязь между выраженностью психологического стресса, депрессивных расстройств и длительностью псориаза не подтверждена. Кроме того, установлены прямые корреляции высокой силы ССБ по шкале HADS с ССБ по PASI ($r=0,78$; $p=0,001$); между ССБ по шкале HADS и частотой рецидивов ($r=0,82$; $p<0,001$), ССБ по индексу DLQI ($r=0,77$; $p=0,001$) и уровнем IL-6 ($r=0,71$; $p<0,001$).

На основании вышеизложенных результатов можно констатировать следующие выводы:

1. У пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии, вне зависимости от степени тяжести, обнаружены изменения уровня цитокинов, характеризующиеся статистически значимым увеличением в плазме крови концентрации провоспалительных цитокинов IL-6, IL-17, IL-23 и снижением противовоспалительного IL-10.
2. У пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии, вне зависимости от степени тяжести, выявлены изменения кожного иммунитета, объективизирующийся статистически значимым повышением в пораженной коже содержания CD68⁺ и CD163⁺ макрофагов, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, CD117⁺ тучных клеток на фоне патологического усиления ангиогенеза, а именно повышения уровня VEGF-A, при ассоциации значений CD68⁺ макрофагов, CD4⁺ Т-лимфоцитов и VEGF-A с клиническими проявлениями кожного процесса.
3. Соответственно, дисбаланс системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса, а также патологический ангиогенез становятся перспективными молекулярно-клеточными мишенями для терапевтической тактики с целью уменьшения клинических проявлений дерматоза, пролонгации продолжительности безрецидивного промежутка, и таким образом – улучшения КЖ пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии.
4. Эмоционально-личностный статус пациентов с вульгарным псориазом в

стационарной стадии вне зависимости от степени тяжести заболевания характеризовался высоким уровнем психологического стресса – у 100,0%, депрессивной симптоматики – у 45,5% и тревожных расстройств – у 28,2%. При этом наличие депрессивных симптомов тесно взаимосвязано с тяжестью заболевания и КЖ, а также уровнем IL-6. Эти данные указывают на перспективность направления лечения психо-эмоциональных нарушений при вульгарном псориазе в стационарной стадии.

Отсюда возникает обоснованное заключение о целесообразности применения безопасных и доступных методов лечения пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии без риска возможных взаимодействий, обладающих не только иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, но и оказывающих антистрессовый и антидепрессивный эффекты. В этом контексте в качестве перспективного направления в лечении вульгарного псориаза рассматривается СКЛ, значительная эффективность которого является результатом параллельно использовать природные факторы (в первую очередь наружную бальнеотерапию) и преформированные физические факторы [15, 29, 75, 86, 94, 166, 177, 206, 254, 367].

ГЛАВА 5

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕННОГО САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

5.1 Динамика психоэмоционального статуса и оценки качества жизни у больных обыкновенным псориазом

Учитывая, что эффективность терапевтических интервенций у пациентов с хроническими психосоматическими заболеваниями, к числу которых относится и обыкновенный псориаз, определяется не только улучшением соматического состояния, но и психоэмоционального статуса, представляет интерес изучение влияния различных вариантов СКЛ в отношении нивелирования тревожно-депрессивных расстройств. Бальнеотерапия не оказывала выраженного влияния на психоэмоциональный статус пациентов. После завершения СКЛ в ГС число пациентов с клинически выраженными тревожными и депрессивными расстройствами практически не изменилось и составило 9 (17,3%) и 20 (38,4%) против 12 (23,1%) и 22 (42,3%) при поступлении соответственно. Изменения средних суммарных показателей по шкалам HARS и HDRS имели тенденцию к снижению, однако статистической значимости не выявлено: соответственно 0-день – 20,4 [19,3; 22,8] баллов и 11,6 [9,8; 16,1] баллов, 14 день – 19,2 [18,8; 21,7] баллов и 10,7 [9,0; 15,6] баллов ($p > 0,05$) соответственно. Напротив, у пациентов в обследуемой группе, которым в комплексе с бальнеотерапией проводили ВЛОК, через 14 дней СКЛ отмечалось статистически значимое увеличение пациентов без клинически

выраженных тревожных – с 38 (67,8%) до 48 (85,7%) ($p=0,043$) и депрессивных расстройств – с 28 (50,0%) до 40 (71,4%) ($p=0,004$) соответственно (рис. 5.1). Средние суммарные показатели по шкалам HARS и HDRS составили 18,3 [15,9; 19,4] баллов и 9,4 [7,1; 13,1] баллов соответственно и были статистически значимо ниже по сравнению с исходным уровнем ($p=0,037$, $p=0,002$ соответственно) и значениями в ГС ($p=0,024$, $p=0,001$ соответственно).

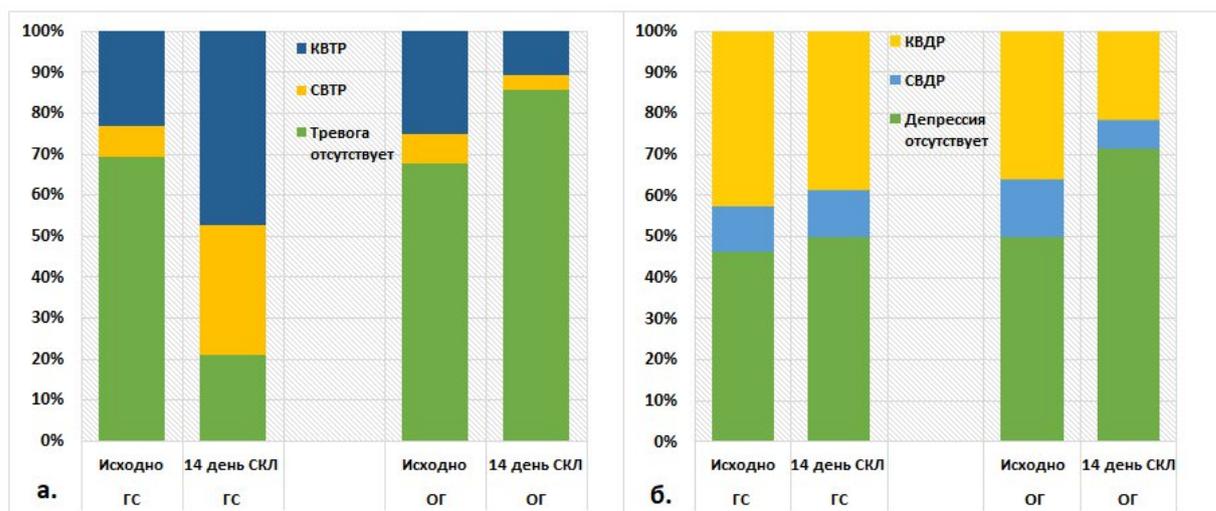


Рисунок 5.1 – Динамика распределения пациентов с обыкновенным псориазом по наличию/отсутствию тревожных (а) и депрессивных расстройств (б) на 14-й день СКЛ

В ходе анализа динамики оценки пациентами КЖ по результатам опросника SF-36 отмечена положительная динамика в обеих группах, более выраженная в ОГ (рис. 5. 2, рис. 5. 3). Через 14 дней СКЛ у пациентов ГС статистически значимо улучшились показатели ФФ – с $66,4 \pm 2,4$ до $74,1 \pm 2,2$ ($p=0,032$), ИБ – с $70,7 \pm 2,0$ до $78,6 \pm 2,4$ баллов ($p=0,016$), ОСЗ – с $62,6 \pm 2,9$ до $70,6 \pm 2,3$ баллов ($p=0,015$), СФ – с $65,2 \pm 2,2$ до $72,0 \pm 2,0$ баллов ($p=0,024$). В отношении других параметров КЖ статистически значимой динамики не регистрировалось. У пациентов ОГ показатели КЖ по всем шкалам опросника статистически значимо превосходили исходные значения и по шкалам ЖА, СФ, ПЗ значения

пациентов ГС – на 10,4% % ($p=0,004$), 11,1% ($p=0,004$), 15,0% ($p < 0,001$) соответственно.

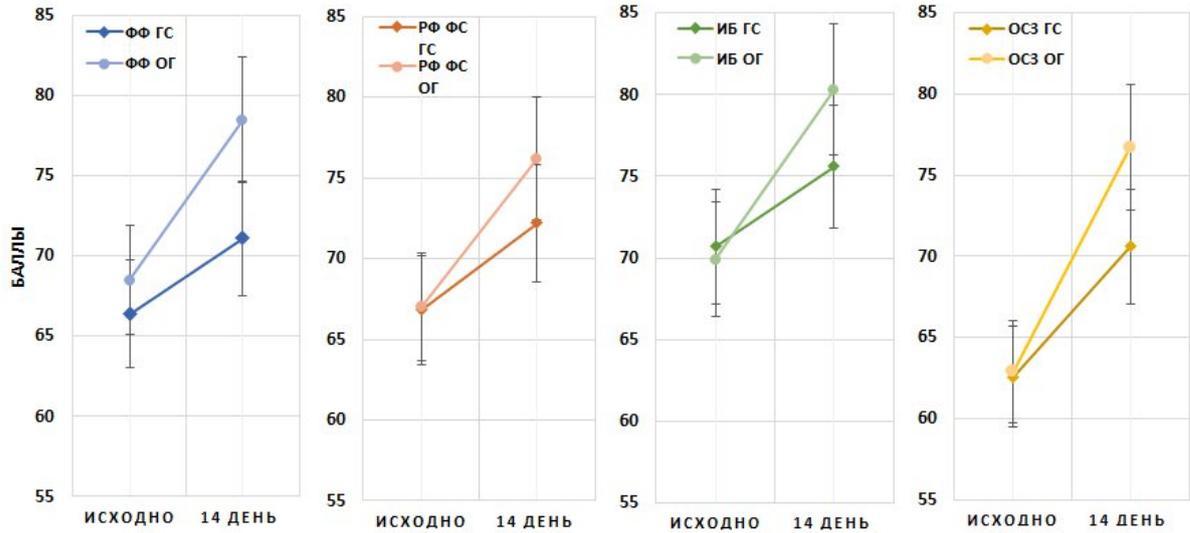


Рисунок 5. 2 – Динамика компонентов физического аспекта качества жизни по опроснику SF-36 в группах пациентов в фазе СКЛ

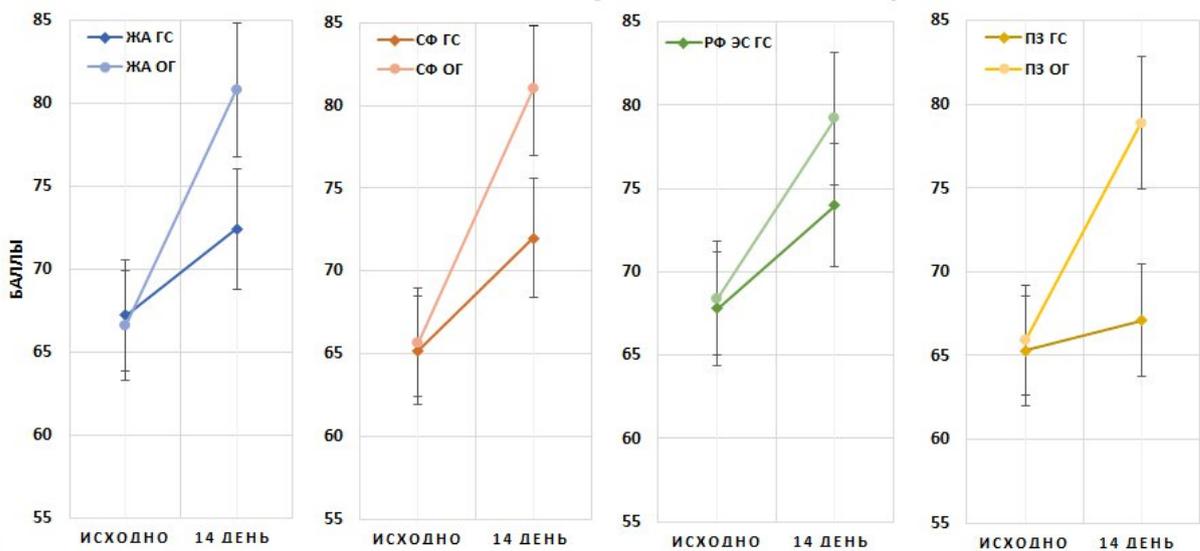


Рисунок 5. 3 – Динамика компонентов психического аспекта качества жизни по опроснику SF-36 в группах пациентов в фазе СКЛ

На рис. 5. 4 представлена динамика суммарных показателей физического и психического компонентов КЖ в группах пациентов в фазе СКЛ. К 14-у дню СКЛ у пациентов ГС СП ФК КЖ статистически значимо повысился с $66,6 \pm 3,3$ до $75,3 \pm 3,2$ ($p=0,046$), в то время как изменение СП ПЗ в точках оценки эффективности было незначительным и находилось в пределах статистической ошибки: соответственно 0-й день – $66,3 \pm 3,2$ баллов; 14-й день СКЛ – $66,1 \pm 3,1$ баллов ($p>0,05$). У пациентов ОГ наблюдалось статистически значимое повышение как СП ФК КЖ – с $67,1 \pm 3,1$ до $77,9 \pm 3,3$ баллов ($p=0,018$), так и СП ПЗ – с $65,1 \pm 3,1$ до $80,0 \pm 3,4$ баллов ($p=0,002$). Значение СП ПЗ статистически значимо отличалось от показателя пациентов в ГС – на 22,9% ($p < 0,001$).

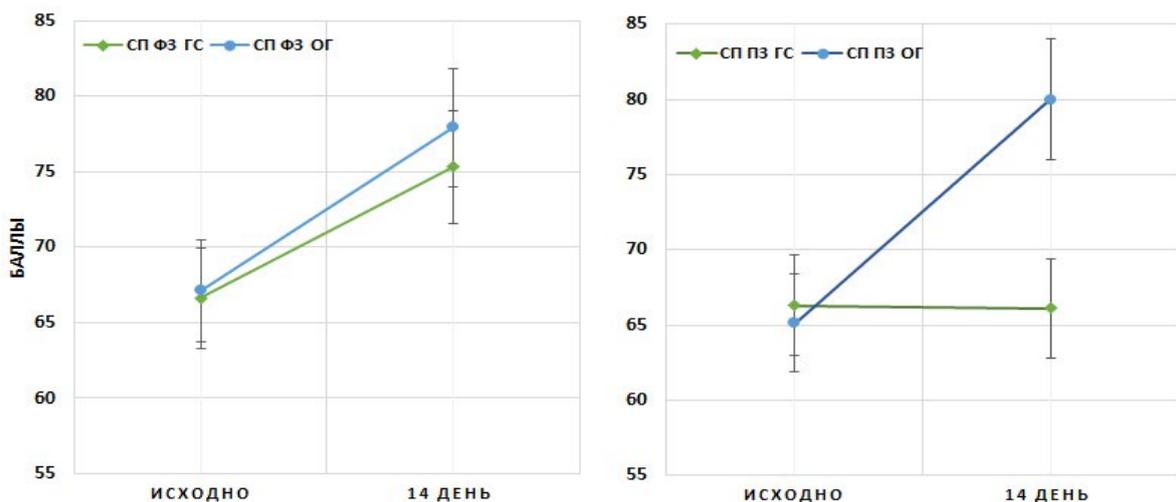


Рисунок 5. 4 – Динамика физического и психического компонента качества жизни по опроснику SF-36 в группах пациентов в фазе СКЛ

К 14-дню СКЛ у пациентов ГС ИП КЖ повысился лишь на 3,9 % ($p=0,545$), у пациентов ОГ – на 19,5%, что статистически значимо отличалось от исходного уровня ($p=0,007$), показателя в ГС ($69,2\pm 3,1$ баллов против $79,0\pm 3,3$ баллов, $p=0,048$ соответственно) и не достигало уровня статистической значимости со значением в КГ ($p=0,310$) (рис. 5.5).

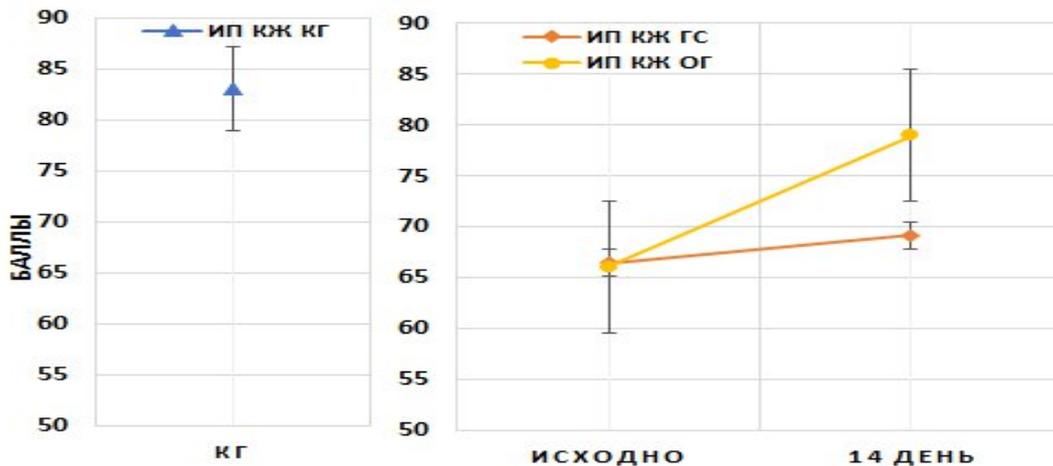


Рисунок 5. 5 – Динамика итогового показателя качества жизни по опроснику SF-36 в группах пациентов в фазе СКЛ

Для получения более полной информации о влиянии различных вариантов СКЛ на оценку КЖ с учетом клинически значимых изменений состояния пациентов, применяли опросник DLQI. К 14-у дню СКЛ в обеих группах отмечалось улучшение КЖ по результатам опросника: в ГС индекс DLQI снизился на 38,8 % ($p=0,085$), в ОГ – на 50,8% относительно исходных значений ($p=0,012$). При этом различия между ГС и ОГ не достигали статистической значимости, но наблюдалась явная тенденция в пользу комбинированного применения бальнеотерапии и ВЛОК – индекс DLQI $7,1\pm 1,2$ баллов против $5,8\pm 1,1$ баллов (рис. 5. 6).

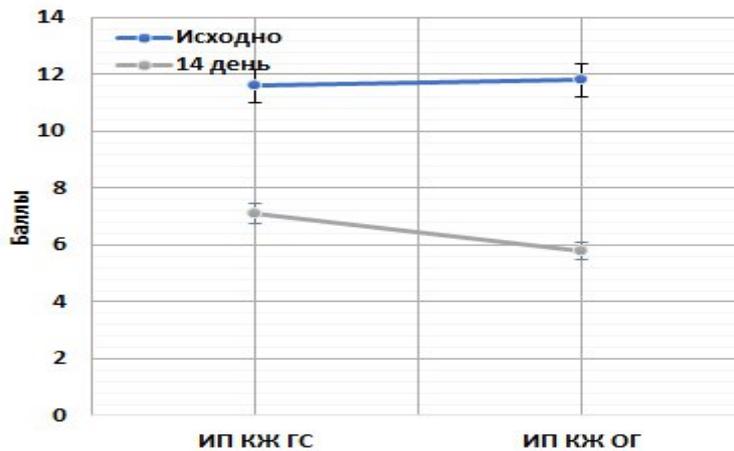


Рисунок 5. 6 – Динамика итогового показателя качества жизни по опроснику DLQI в группах пациентов в фазе СКЛ

5.2 Иммуноморфологические особенности эффективности бальнеотерапии и внутривенного лазерного облучения крови в этапном лечении больных псориазом

Контрольные образцы кожи пациентов с отсутствием в анамнезе клинических проявлений дерматологических заболеваний (Интактная контрольная группа) характеризовались нормальной гистоархитектоникой с сохранной структурой слоев эпидермиса: роговой слой, зернистый, шиповатый, базальный.

Роговой слой умеренной и равномерной толщины, представлен скоплениями роговых чешуек – безъядерных корнеоцитов с очаговой десквамацией с поверхности.

Зернистый слой представлен 1–2 слоями клеток плоского эпителия ромбовидной формы, содержащих гранулы кератогиалина, упакованных параллельно поверхности подлежащих тканей (рис.5. 7).

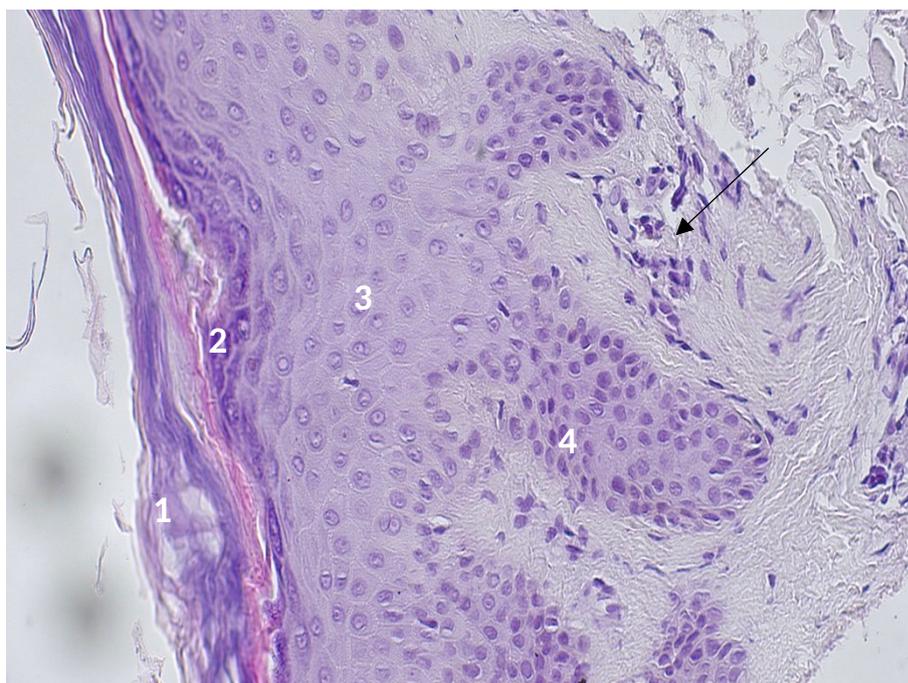


Рисунок 5.7– Интактная контрольная группа. Слои эпидермиса: 1–роговой слой, 2–зернистый слой, 3–шиповатый слой, 4–базальный слой. Стрелка – периваскулярное скопление малых лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40х.

Шиповатый слой состоит из клеток плоского эпителия с хорошо выраженными плотными межклеточными контактами в виде мостиков. Клетки кубической формы с округлыми ядрами. Количество рядов вариативно в пределах как одного биоптата, так и между различными пациентами и составляет от 4–5 до 9–10 рядов.

Базальный слой представляет собой скопления эпителиоцитов цилиндрической формы с округло-овальными ядрами, расположенными перпендикулярно базальной мембране эпидермиса. Клетки активно пролиферируют, о чем свидетельствует наличие единичных типичных митозов и формирование акантотических выростов. Среди базальных клеток определяется наличие единичных меланоцитов, хорошо визуализирующиеся при иммуногистохимической реакции с маркером CD117 (рис. 5. 8).

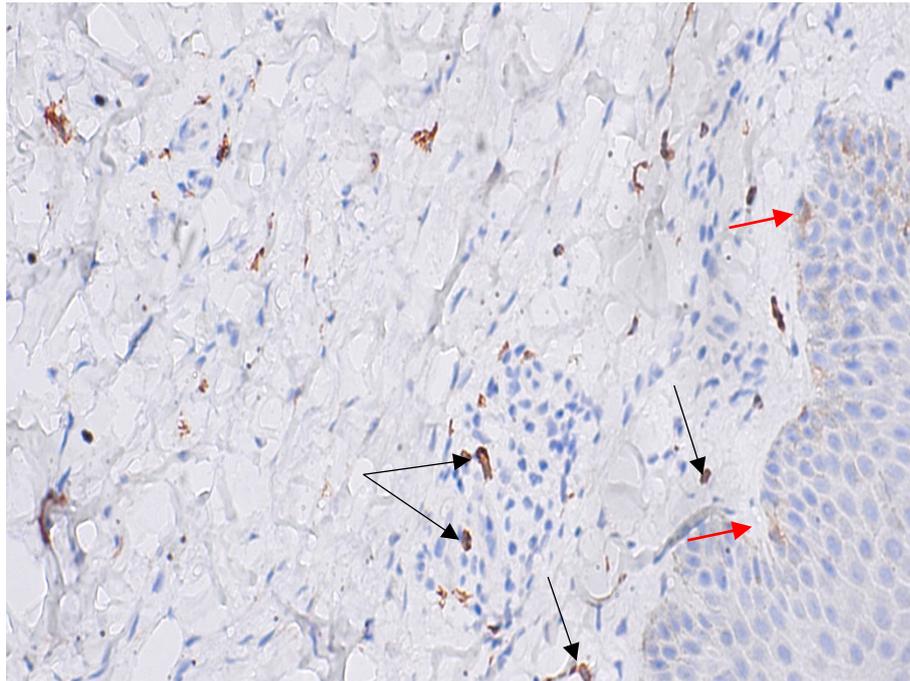


Рисунок 5. 8 – Интактная контрольная группа. Позитивная мембранная реакция в тучных клетках сосочкового слоя дермы (черная стрелка), позитивная цитоплазматическая реакция в меланоцитах (красная стрелка). ИГХ реакция с маркером CD117. Ув. 40х.

Сосочковый слой дермы представлен рыхлой соединительной тканью с наличием капилляров с очаговой слабо выраженной периваскулярной мононуклеарной и лимфоидной инфильтрацией. Клеточный состав инфильтратов был представлен макрофагальной популяцией, пулом CD4⁺ Т-лимфоцитов хелперов и CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов.

При анализе количественных показателей данных клеточных популяций, было установлено, что макрофагальная популяция CD68⁺ клеток иммунофенотипически подразделялась на альтернативно активированные макрофаги 2 типа (CD163⁺), а также VEGF⁺ (11,5± 2,7) и HIF⁺ макрофаги (4,2±1,1). При этом соотношение макрофагов 1 типа и 2 типа было сопоставимо с соотношением Т-лимфоцитов хелперов и цитотоксических лимфоцитов, в среднем составляя 1. По нашему мнению, это свидетельствует

об эквilibриуме провоспалительных и ремоделирующей процессов в нормальных условиях. Незначительное преобладание классически активированных макрофагов и CD4⁺ лимфоцитов является следствием постоянной антигенной стимуляции кожного покрова (табл.5. 1).

Таблица 5. 1– Количественные показатели экспрессии ИГХ маркеров в биоптатах кожи пациентов контрольной интактной группы

| ИГХ маркер, абс. М±m | CD68 | CD163 | CD4 | CD8 |
|---------------------------------------|----------------|----------|--------------|---------|
| | 44,4±8,7 | 20,1±4,2 | 3,7±1,1 | 2,9±0,8 |
| Соотношение клеточных популяций | M1/M2 = 1,2 | | CD4/CD8=1,27 | |

Иммуногистохимические показатели ангиогенных процессов, в частности, маркера тканевой гипоксии HIF1 α и сосудистого фактора роста А характеризовались локализацией как в клетках покровного многослойного плоского эпителия, так и в клеточных популяциях сосочкового слоя дермы. HIF1 α концентрировался, преимущественно, в кератиноцитах шиповатого и зернистого слоев, составляя около 20% всей толщины эпителиального пласта. Клеточные популяции, демонстрирующие позитивную цитоплазматическую реакцию коричневого цвета, локализовались периваскулярно и по гистологическим особенностям соответствовали гистиоцитам (рис. 5. 9А).

VEGFA – маркер одного из ключевых каскадных механизмов ангиогенеза и васкуляризации. В биоптатах интактной кожи фиксировался в виде фонового окрашивания в роговом слое покровного эпителия, не подлежащего клинико-диагностической оценке, а также в виде позитивной цитоплазматической экспрессии слабой степени интенсивности в базальном слое. VEGFA⁺

клеточные элементы сосочкового слоя дермы были представлены как клетками гистиоцитарного ряда, так и эндотелия сосудов (рис. 5. 9 Б).

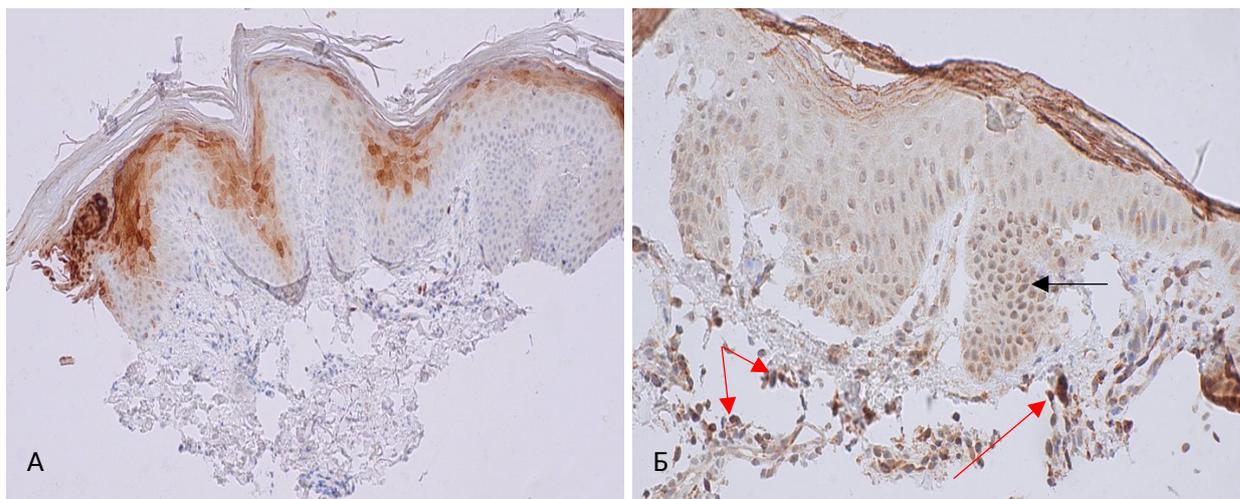


Рисунок 5. 9 – Интактная контрольная группа. ИГХ реакция

А. HIF1a. Позитивная цитоплазматическая реакция в зернистом и шиповатом слоях ороговевающего многослойного плоского эпителия (стрелка). Ув. 20х.

Б. VEGFA. Позитивная цитоплазматическая реакция в базальном слое ороговевающего многослойного плоского эпителия (черная стрелка). Позитивная цитоплазматическая реакция в клетках сосочкового слоя дермы (красная стрелка). Ув. 20х.

Анализ ИГХ реакций свидетельствует о наличии двух параллельных путей инициации ангиогенных процессов в коже: эпителиального и стромального, обеспечивающих синхронность регенераторных процессов в нормальных условиях. Тканевая гипоксия в клетках зернистого и шиповатого слоя эпидермиса запускает активацию VEGFA-зависимого ангиогенеза в базальных отделах плоского эпителия. Синхронно с этим, в дерме HIF1a⁺ гистиоциты индуцируют активацию продукции эндотелиального фактора роста А макрофагами 2 типа и клетками эндотелия с целью изменения межклеточного матрикса, продукции коллагеназы 4 типа, формирования фибринового геля, являющегося оптимальной средой для пролиферации эндотелиоцитов.

Морфологические характеристики биоптатов кожи пациентов с вульгарным псориазом в стационарной фазе с тактикой ведения согласно клиническим рекомендациям (Контрольная группа Псориаз), а также групп с применением в качестве дополнительного лечения бальнеотерапии и комбинации бальнеотерапии и ВЛОК перед началом лечения (условный 0 день) не демонстрировали каких-либо гистологических различий.

Так, во всех случаях биоптаты кожи покрыты утолщенным многослойным плоским эпителием с выраженным утолщением рогового слоя в виде пластинчатых наложений эозинофильных кератиновых масс, местами инфильтрированных лейкоцитами. В целом эпидермис утолщен преимущественно за счет базальноклеточной пролиферации, распространяющейся как на шиповатый слой, так и в виде акантотических выростов в сосочковых слой дермы. Зернистый слой в исследуемых биоптатах отсутствует либо имеет очаговый прерывистый характер в виде единичных разрозненно располагающихся клеток с гранулами кератогиалина в цитоплазме. Межклеточные контакты сохранены, явления экзоцитоза, спонгиоза или гидропической дистрофии не фиксировались. Базальная мембрана четко визуализирована, местами утолщена (рис. 5.10).

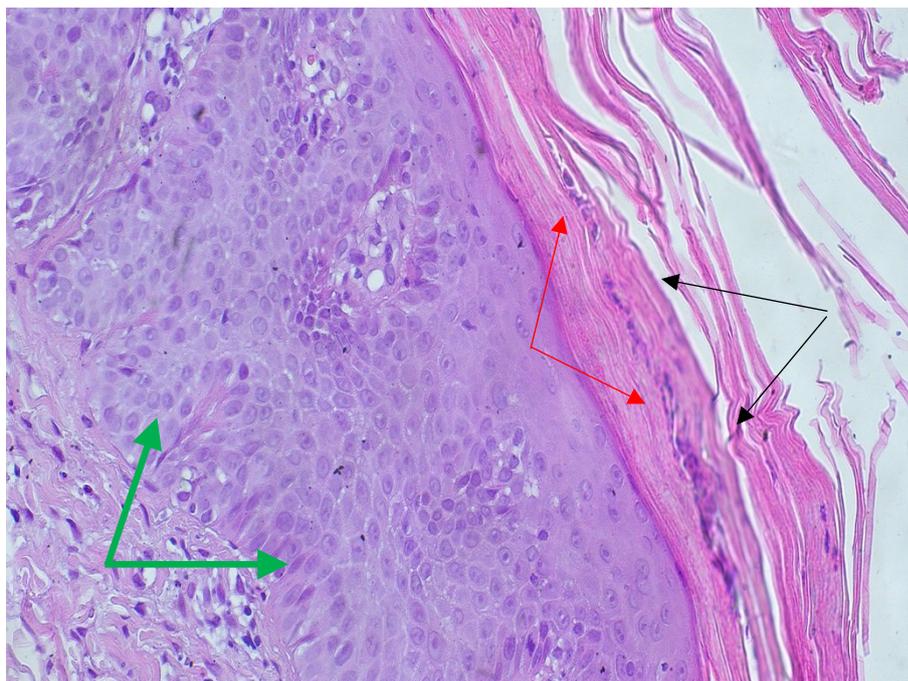


Рисунок 5.10 – Контрольная группа пациентов с терапией согласно клиническим рекомендациям. 0 день. Замурованные нейтрофилы в роговом слое (черная стрелка), отсутствие зернистого слоя (красная стрелка), базальноклеточная пролиферация (зеленая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 60х.

В сосочковом и верхних слоях сетчатого слоев дермы определяется наличие очаговой, преимущественно периваскулярной густоклеточной лимфо-гистиоцитарной инфильтрации с тенденцией к конгломерации очагов и интраэпителиального распространения. Кровеносные сосуды гиперемированы, либо паретически расширены. Эндотелий набухший, с чередованием участков параллельного и частокольного расположения ядер относительно базальной мембраны, что является показателем повышенной сосудистой проницаемости. Очагово стенки сосудов утолщены, имеет место периваскулярный отек (рис.5.11).

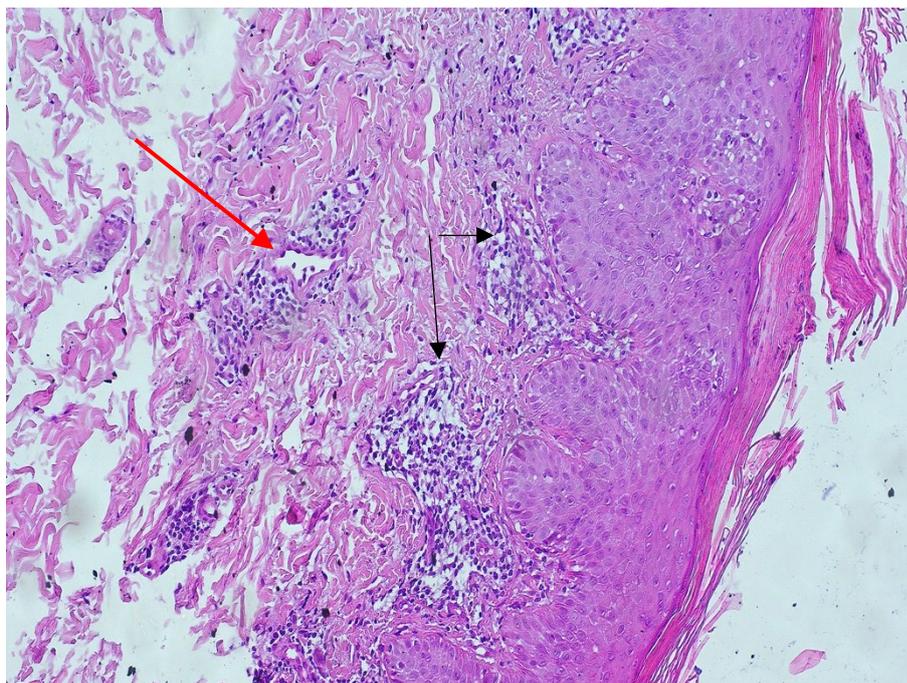


Рисунок 5.11– I экспериментальная группа пациентов с терапией согласно клиническим рекомендациям и бальнеотерапией. 0 день. Лимфо-гистиоцитарная инфильтрация дермы сливного характера (черная стрелка), паретическое расширение сосуда (красная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 20х.

При проведении иммуногистохимических реакций установлено, что преобладающей клеточной популяцией воспалительного инфильтрата являлись макрофаги, превышающие показатели контрольной интактной группы более чем в 8 раз. Соотношение провоспалительных и противовоспалительных макрофагов составляло в среднем 0,71 у пациентов контрольной группы со стандартной терапией, 0,83 – группы с бальнеотерапией и 0,77 с комбинированным лечением бальнеотерапии и ВЛОК (рис. 5.12 А, 5.12 Б). Количественные показатели статистически значимо отличались от показателей контрольной группы, при этом межгрупповые различия достоверно не определялись (табл. 5. 2).

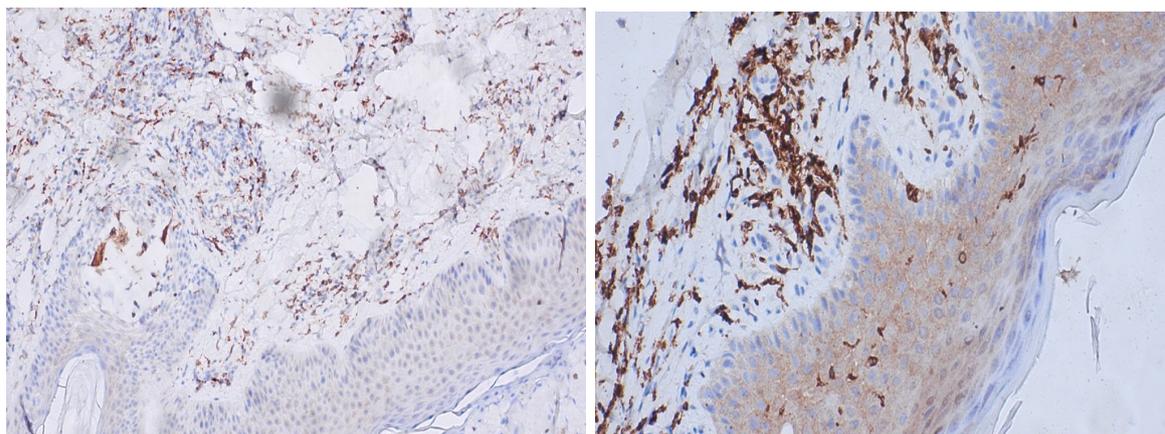


Рисунок 5.12 – II экспериментальная группа с комбинацией бальнеотерапии и ВЛОК. 0 день. ИГХ реакция

А. CD68. Позитивная цитоплазматическая реакция коричневого цвета в макрофагах воспалительного инфильтрата дерме (стрелка). Ув. 20х.

Б. CD163. Позитивная цитоплазматическая реакция в коричневого цвета в макрофагах 2 функционального типа воспалительного инфильтрата дерме (стрелка). Ув. 40х.

Таблица 5. 2 – Количественные показатели экспрессии ИГХ маркеров в биоптатах кожи пациентов контрольных и экспериментальных групп перед началом терапии (0 день)

| ИГХ маркер, Абс., M±m | Контрольная группа Псориаз | I группа с бальнеотерапией | II группа с комбинацией бальнеотерапии и ВЛОК | Контрольная интактная группа |
|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|------------------------------------|
| CD68 | 341,5±17,9* | 387,3±21,3* | 399,2±20,8* | 44,4±3,6 |
| CD163 | 299,7±11,8* | 211,3±14,2* | 225,4±13,7* | 27,1±4,1 |
| Соотношение M1/M2 | 0,71±0,1* | 0,83±0,3* | 0,77±0,2* | 1,2±0,5 |

Примечание – * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателя исследуемых групп с группой контроля

Важно подчеркнуть, что CD163+ клетки являются не только альтернативно активированными противовоспалительными клетками, но и функционально тормозят активацию и пролиферацию CD4+-лимфоцитов, а также способствуют элиминации активированных Т-клеток, являются ловушками провоспалительных медиаторов, блокируя их функции. Обоснованность наращивания численности M2c подтипа макрофагов согласуется с результатами ИГХ исследований лимфоидного звена клеточного иммунитета при стационарной стадии псориаза у пациентов контрольной и экспериментальных групп (рис. 5.13).

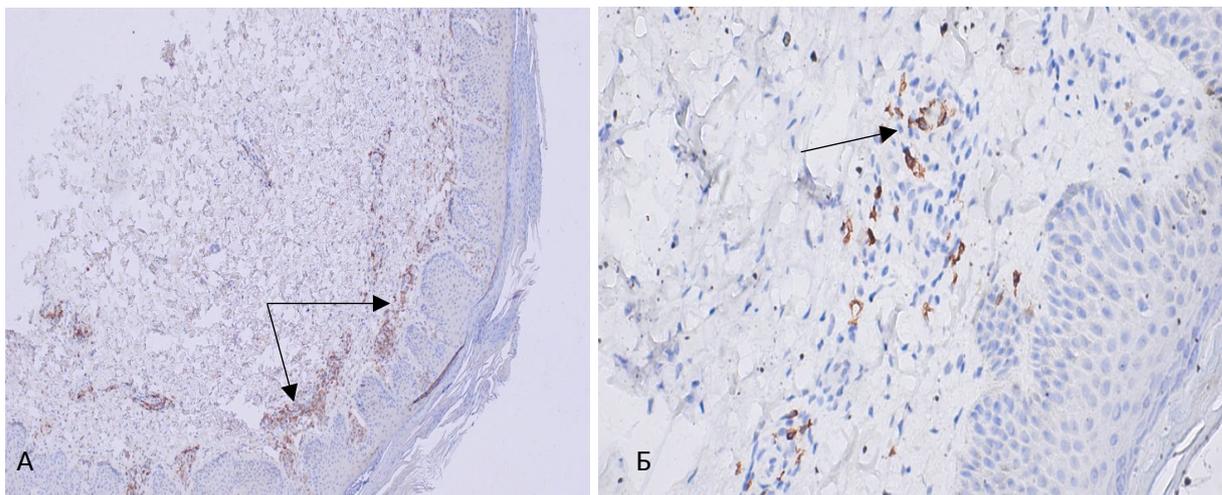


Рисунок 5.13 – I экспериментальная группа с применением бальнеотерапии. 0 день. ИГХ реакция

А. CD4. Позитивная мембранная реакция коричневого цвета в Т-лимфоцитах хелперах воспалительного инфильтрата в дерме (стрелка). Ув. 20х.

Б. CD8. Позитивная мембранная реакция в коричневого цвета в Т-цитотоксических лимфоцитах воспалительного инфильтрата в дерме (стрелка). Ув. 40х.

Показатели лимфоидного компонента воспалительного инфильтрата также независимого от изучаемой группы демонстрировали существенное повышение активности CD117+ тучных клеток (рис.5.14), а также CD4+Т-лимфоцитов хелперов и CD8+ цитотоксических лимфоцитов при сопоставлении с контрольной интактной группой (табл. 5.3).

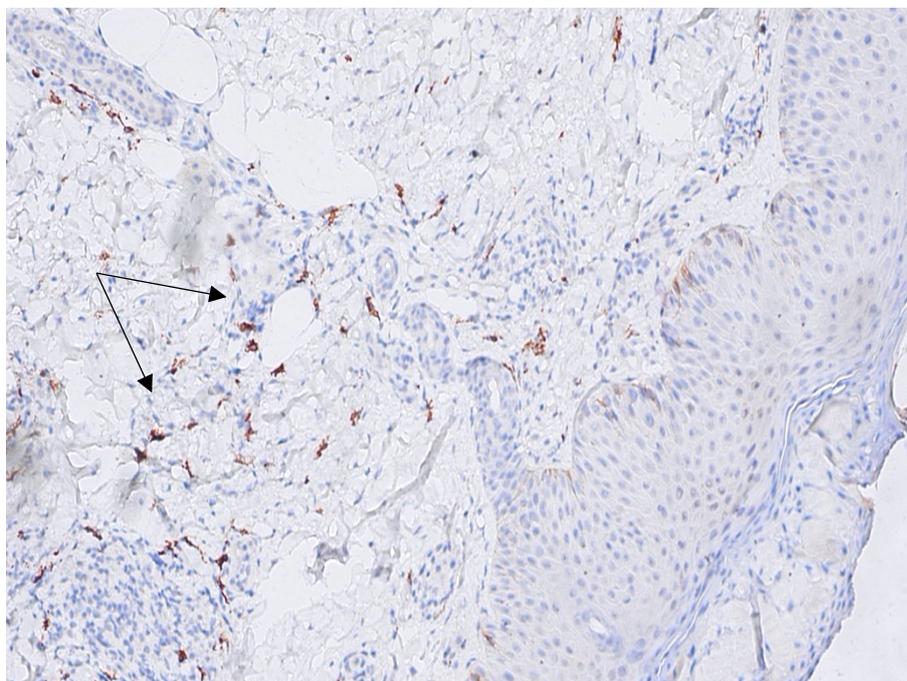


Рисунок 5.14 – II экспериментальная группа с комбинацией бальнеотерапии и ВЛОК. 0 день. ИГХ реакция с CD117. Позитивное мембранное коричневое окрашивание тучных клеток (стрелка). Ув.20х.

Таблица 5.3 – Количественные показатели экспрессии ИГХ маркеров в биоптатах кожи пациентов контрольных и экспериментальных групп перед началом терапии (0 день)

| ИГХ маркер, Абс., M±m | Контрольная группа Псориаз | I группа с бальнеотерапией | II группа с комбинацией бальнеотерапии и ВЛОК | Контрольная интактная группа |
|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|------------------------------------|
| CD4 | 79,1±3,1* | 69,2±2,9* | 74,5±4,2* | 3,7±0,5 |
| CD8 | 38,7±1,8* | 42,1±2,3* | 40,3±2,7* | 2,9±0,4 |

| | | | | |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Соотношение CD4/CD8 | 2,04±0,4* | 1,64±0,3* | 1,84±0,2* | 1,3±0,2 |
| CD117 | 22,7±1,9* | 21,9±2,0* | 21,1±2,4 | 7,3±0,9* |

Примечание – * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателя исследуемых групп с группой контроля

Исследование ИГХ реакции с маркерами тканевой гипоксии и VEGFA позволило установить интенсификацию экспрессии как в эпидермисе, так и в клеточных популяциях дермы. ИГХ реакция с маркером HIF1a распространялась на всю толщу эпидермиса, занимая 100% площади эпителия в биоптате (рис. 5. 15А). Клетки с позитивной цитоплазматической реакцией идентифицировались как клетки воспалительного инфильтрата (лимфоциты, макрофаги), так и единичные эндотелиоциты. Так, в контрольной группе псориаза количество клеток с позитивной цитоплазматической реакцией составило 20,1±2,9, в I экспериментальной группе с применением бальнеотерапии – 15,9±2,5, а во II группе с комбинацией бальнеотерапии и ВЛОК – 17,3±3,1.

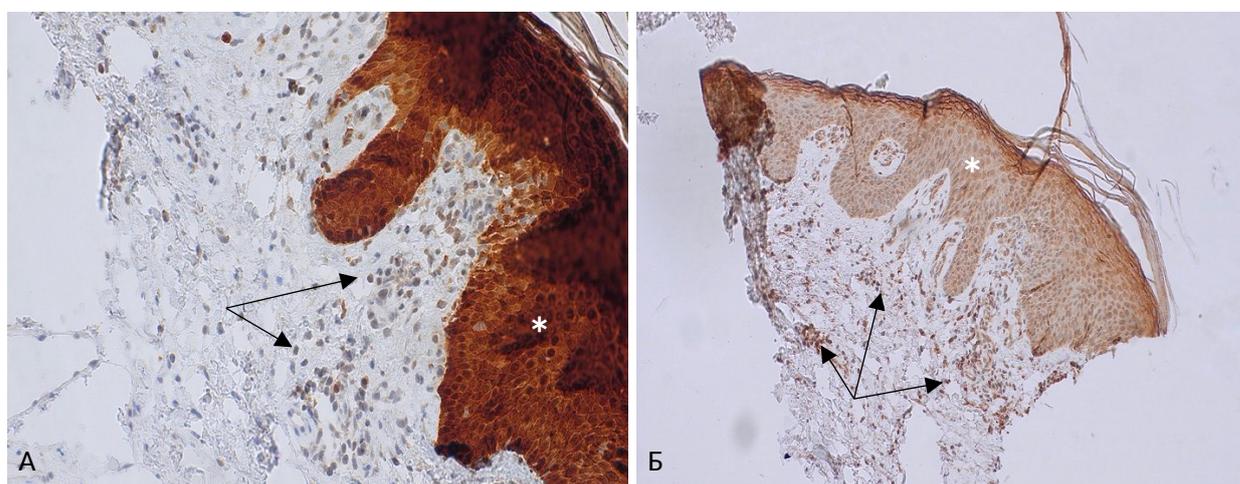


Рисунок 5.15 – I экспериментальная группа с применением бальнеотерапии. 0 день. ИГХ реакция

А. HIF1a. Позитивная цитоплазматическая реакция коричневого цвета выраженной интенсивности в эпидермисе (*) и клетках воспалительного инфильтрата (стрелка). Ув. 40х.

Б. VEGFA. Позитивная цитоплазматическая реакция коричневого цвета умеренной интенсивности в эпидермисе (*) и клетках воспалительного инфильтрата (стрелка). Ув. 40х.

Параллельно с нарастанием тканевой гипоксии фиксировалась интенсификация цитоплазматической экспрессии сосудистого фактора роста А клетками зернистого и шиповатого слоев покровного эпителия, а так клеточных элементов дермы, преимущественно за счет макрофагов (рис.5.15 Б). Количество позитивно экспрессирующих VEGFA клеток в контрольной группе псориаза количество клеток с позитивной цитоплазматической реакцией составило $325,5 \pm 6,3$, в I экспериментальной группе с применением бальнеотерапии – $362,4 \pm 7,7$, а во II группе с комбинацией бальнеотерапии и ВЛОК – $358,9 \pm 6,8$.

Через 14 дней после начала терапии морфологическое и иммуногистохимическое исследование позволило установить позитивную динамику регенераторных процессов у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной фазе с наличием статистически значимых межгрупповых отличий в зависимости от типа проводимой терапии.

Биоптаты контрольной группы пациентов с терапией псориаза согласно клиническими рекомендациям демонстрировали сохранность явлений эпидермальной гиперплазии за счет базальноклеточной пролиферации, умеренно выраженного акантоза и гиперкератоза. Зернистый слой по-прежнему на большей протяженности биоптатов не визуализируется, либо отмечается в виде прерывистых участков из 1 ряда вытянутых клеток с гранулами кератогиалина в цитоплазме. Выраженность воспалительной инфильтрации уменьшалась в сравнении с биоптатами кожи полученными от пациентов перед началом терапии до очаговых скоплений, однако, была максимальной по отношению к экспериментальным группам. Клеточный состав инфильтратов представлен малыми лимфоидными клетками по типу

малых лимфоцитов с округлыми гиперхромными клетками и узким ободком цитоплазмы, а также макрофагами с обильной эозинофильной цитоплазмой округло-овальными ядрами с неровными ядерными контурами. Определялось наличие единичных нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов. Инфильтраты расположены, как правило, в верхних участках сосочкового слоя дермы, не демонстрируют тенденции к сливному характеру. Сохраняется очаговый отек дермы (рис. 5. 16).

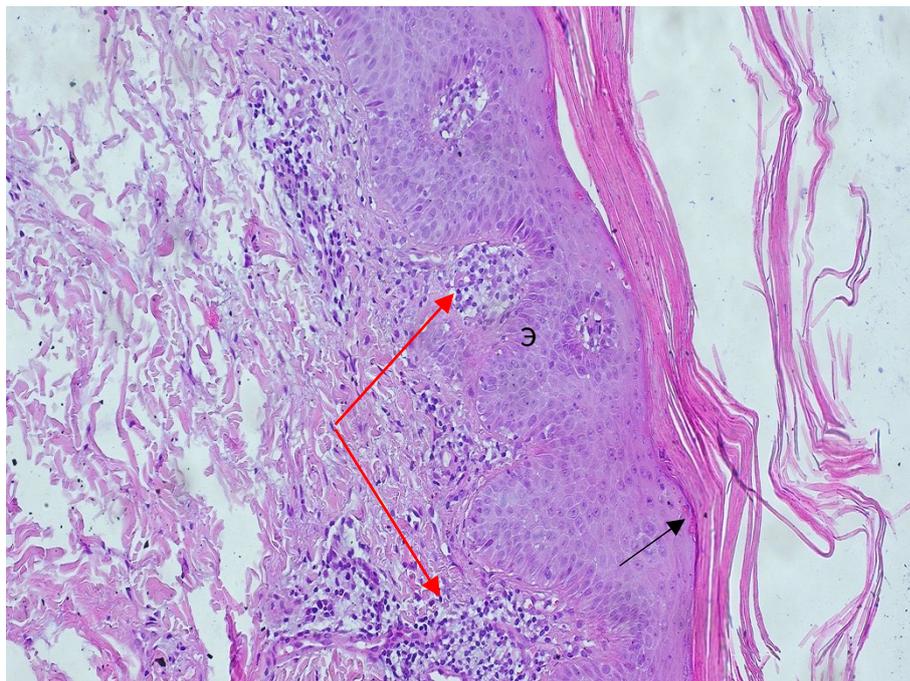


Рисунок 5.16 – Контрольная группа пациентов с терапией согласно клиническим рекомендациям. 14 день. Эпидермальная гиперплазия с гиперкератозом (Э). Очаг формирования зернистого слоя (черная стрелка) Лимфо-гистиоцитарная инфильтрация дермы очагового характера верхних отделов сосочкового слоя дермы (красная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 20х.

В экспериментальных группах гистологические характеристики биоптатов демонстрировали сохраненные явления гиперплазии плоского эпителия так выраженной, в большей степени, за счет пролиферации базального слоя

клеток. Шиповатый слой с четко заметными межклеточными мостиками, достигает 6–7 слоев. Зернистый слой определяется по всей площади биоптата в виде одного слоя корнеоцитов. Кератиновые массы неравномерно утолщены с участками заметной десквамации с поверхности. Визуальная интенсивность воспалительного инфильтрата не демонстрирует межгрупповых отличий при сравнении экспериментальных групп, однако, менее выражена в сравнении с контрольной группой пациентов со стандартной терапией псориаза и расположена, преимущественно периваскулярно (рис.5. 17).

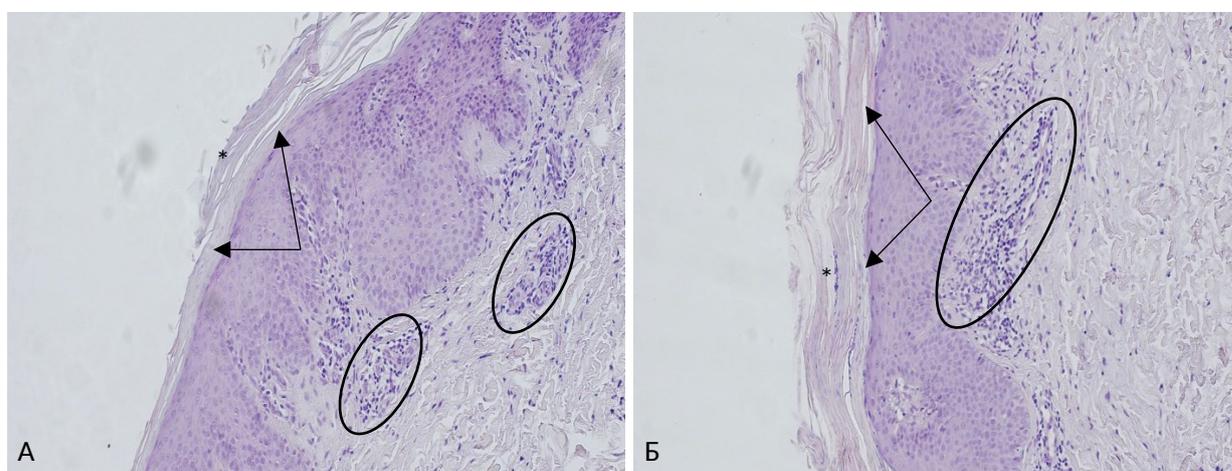


Рисунок 5.17– Экспериментальные группы пациентов. 14 день. Умеренный гиперкератоз (*), зернистый слой в эпидермисе (черная стрелка), очаги умеренной лимфо-гистиоцитарной инфильтрации (овал). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 20х.

А. I экспериментальная группа с применением бальнеотерапии псориаза.

Б. II экспериментальная группа с применением комбинированного лечения бальнеотерпией и ВЛОК.

Морфологические межгрупповые отличия состава воспалительного клеточного инфильтрата наглядно демонстрируют результаты иммуногистохимического исследования, по результатам анализа которого установлено динамическое уменьшение количественных показателей

лимфоидной и макрофагальной популяций во всех исследованных биоптатах на 14 день после начала терапии (табл. 5. 4).

Таблица 5. 4 – Количественные показатели экспрессии ИГХ маркеров в биоптатах кожи пациентов контрольных и экспериментальных групп перед началом терапии (14 день)

| ИГХ маркер, Абс., M±m | Контрольная группа Псориаз | I группа с бальнеотерапией | II группа с комбинацией бальнеотерапии и ВЛОК | Контрольная интактная группа |
|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|------------------------------------|
| CD68 | 251,3±5,2* | 237,8±6,8*# | 209,5±5,4*# | 44,4 |
| CD163 | 98,1±5,3* | 112,7±7,8*# | 103,8±7,8*# | 27,1 |
| Соотношение M1/M2 | 1,56±0,4* | 1,11±0,6# | 1,01±0,3# | 1,2 |
| CD4 | 56,3±3,1* | 41,3±4,8*# | 24,7±2,8*# | 3,7 |
| CD8 | 20,9±3,5* | 27,5±3,1*# | 20,3±3,2* | 2,9 |
| CD4/CD8 | 2,69±0,3* | 1,50±0,3# | 1,21±0,6# | 1,27 |
| CD117 | 16,5±2,7* | 12,3±1,7*# | 9,1±1,1*# | 7,3 |

Примечание – * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателя исследуемых групп с группой контроля; # – достоверность различий между показателя исследуемых групп с группой, получавшей стандартную терапию.

Полярзация макрофагов преимущественно во 2 функциональный тип в экспериментальных группах с соотношением клеток максимально приближенным к контрольной интактной группе свидетельствует, по-нашему мнению, о подавлении IL-12 и IL-23 и повышение регуляции IL-10 и IL-1RA, приводящей к супрессии CD4+ Т-лимфоцитов хелперов и иммунного ответа по Th1 пути. Депрессия количества тучных клеток как медиаторов воспаления в комплексе с нормализацией иммунорегуляторного индекса является показателем стабилизации эксудативных реакций, а также перевода ремоделирования тканей в завершающую фазу.

При этом в контрольной группе пациентов с терапией псориаза согласно клиническим рекомендациям, несмотря на позитивную динамику, отмечается пролонгация регенераторных процессов и остаточные явления перераспределения макрофагов в 1 функциональный тип, что обеспечивает продолжение рекрутирования клеток Th1 типа, а также обеспечивает высокую продукцию интерлейкина 1, интерлейкина 6, ФНО- α , оксида азота и активных форм кислорода (АФК). Контрольными показателями стимуляции макрофагов M1 в периферической крови для оценки качества регенераторного процесса и активности альтеративно-экссудативных процессов может являться определение повышения уровней IL-1b, TNF- α , IL-12, IL-18 и IL-23.

Позитивная динамика на фоне проводимого экспериментального лечения с использованием бальнеотерапии и комбинации ВЛОК с бальнеотерапией отмечается и при анализе ИГХ реакции с маркером HIF1 α . Так, отмечено снижение интенсивности реакции до 95% и 83% площади эпидермиса соответственно. Однако, оценка количества клеточных элементов с позитивной цитоплазматической реакцией в сосочковом слое дермы не показала существенных динамических сдвигов, составляя $18,5 \pm 3,3$ в контрольной группе с псориазом, $13,8 \pm 2,6$ в группе с применением бальнеотерапии и $12,7 \pm 2,1$ с комбинацией ВЛОК и бальнеотерапией. Важно отметить, что все показатели достоверно отличались от контрольной интактной группы, но не демонстрировали статистически значимых межгрупповых различий (рис. 5.18).

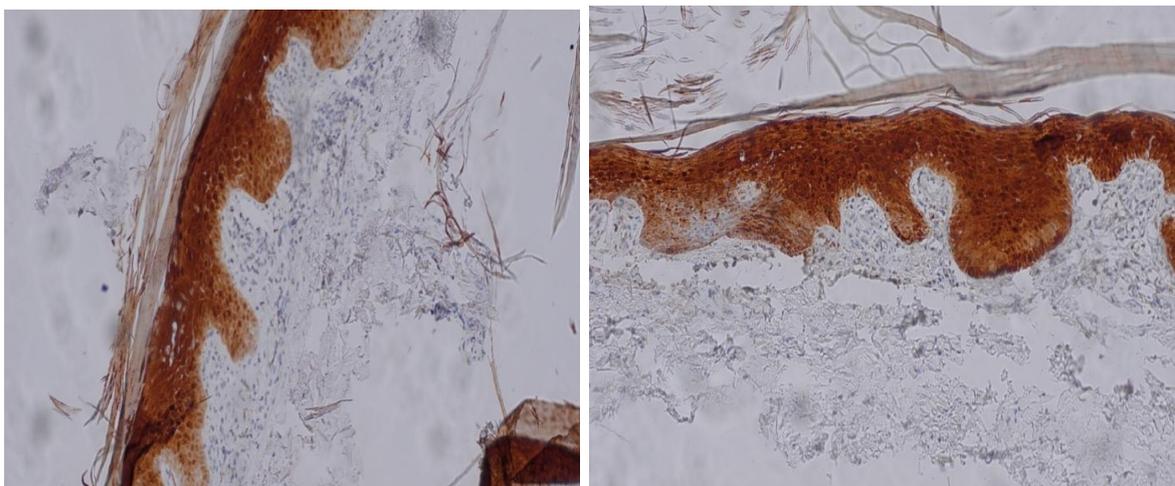


Рисунок 5. 18 – Экспериментальные группы пациентов. 14 день. Позитивная цитоплазматическая реакция выраженной и умеренной интенсивности. ИГХ реакция с HIF1a. Ув. 20х.

А. I экспериментальная группа с применением бальнеотерапии псориаза.

Б. II экспериментальная группа с применением комбинированного лечения бальнеотерпией и ВЛОК.

Учитывая отсутствие значимого снижения показателей тканевой гипоксии, закономерными представляются результаты ИГХ реакций VEGFA как маркера активности ангиогенеза и васкуляризации. Данный показатель максимально интенсифицирован к 14 дню исследования в контрольной группе пациентов с псориазом, в то время как в экспериментальных группах отмечается незначительная супрессия проангиогенного фактора А (рис. 5.19).

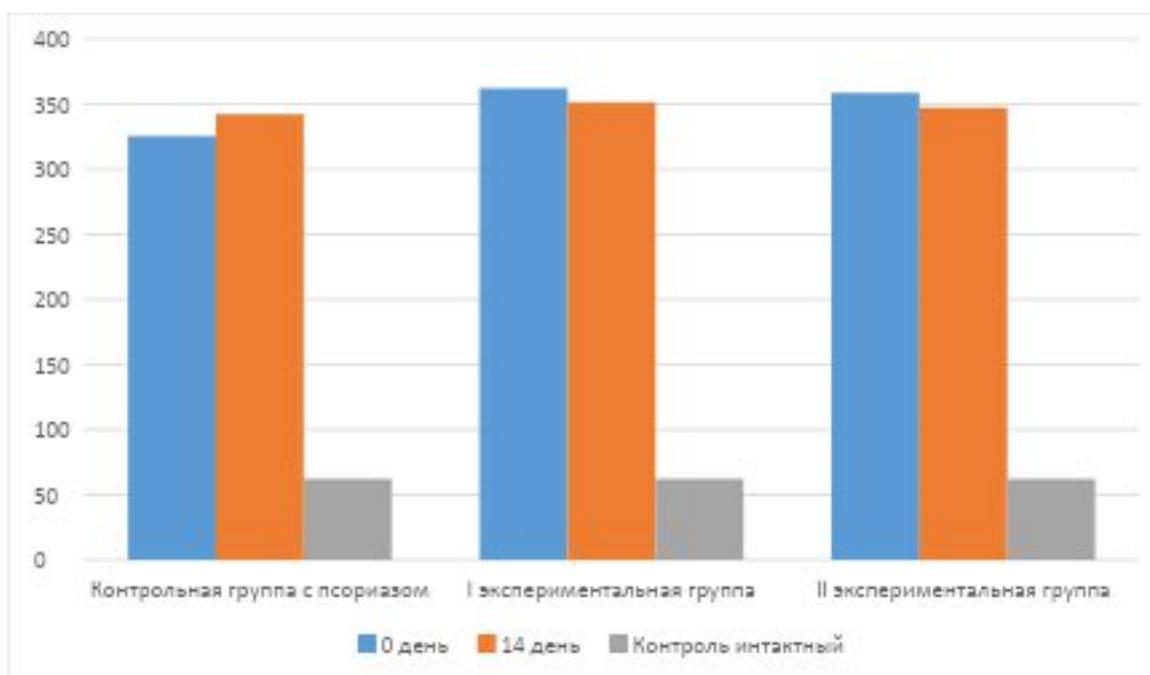


Рисунок 5. 19– Схематическое изображение динамики изменений ИГХ реакции с VEGFA в контрольных и экспериментальных группах

Таким образом, результаты иммуноморфологического исследования свидетельствуют о динамических изменениях клеточной популяции в очаге воспаления на фоне проводимого СКЛ с усилением Т-хелперного звена в общем пуле лимфоцитов, что приводит к статистически значимому изменению соотношения CD4/CD8. Также обращает на себя внимание изменение качественного состава макрофагального пула в виде увеличения количества M2 макрофагов, что свидетельствует об активации и стимуляции противовоспалительных процессов. Все вышеперечисленное подтверждает эффективность проводимой комбинированно терапии.

В результате исследования цитокинового профиля пациентов с псориазом, поступивши для получения санаторно-курортного лечения, были определены значимые изменения уровня цитокинов по сравнению с группами контроля. Результаты ИФА для контрольных групп представлены в виде значений пг/мл, приведены в табл.5. 5.

Таблица 5.5 – Результаты иммуноферментного анализа (ИФА) в контрольной группе

| Показатель | Контроль (интактная группа) (n=30) | Контроль (псориаз) (n=30) |
|-------------|------------------------------------|---------------------------|
| IL6, пг/мл | 3,80 ± 1,16 | 10,10±1,44 |
| IL10, пг/мл | 12,60 ± 1,36 | 7,20±1,40 |
| IL17, пг/мл | 2,40 ± 0,49 | 11,50±1,85 |
| IL23, пг/мл | 13,04 ±0,49 | 63,20±5,38 |

Отмечалось значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов во всех группах, однако в группах пациентов с заболеванием средней степени тяжести показатели ожидаемо были выше, чем у пациентов с легкой степенью: уровень IL-6 превышал референсные значения в 2 раза (10,43±1,51 пг/мл; 10,69±2,41 пг/мл), IL-17 – в 1,7 раз (12,90±2,57 пг/мл; 12,45±2,43 пг/мл), IL-23 – в 1,4 раза (65,36±8,38 пг/мл; 66,24±5,32 пг/мл). Схожая тенденция в соотношении показателей между контрольной и опытными группами определялась и в отношении уровня IL-10, который является противовоспалительным цитокином. Данный показатель был значительно понижен в группах больных с псориазом средней степени тяжести, в 3 раза в сравнении с показателями контрольной группы и составил 3,22±1,08 пг/мл и 3,54±1,05 пг/мл соответственно. У пациентов с легким течением изменения показателей достоверно отличались от интактной группы контроля, однако были менее выражены (табл. 5. 6).

Таблица 5.6 – Показатели IL-6, IL-10, IL-17 и IL-23 у пациентов при поступлении на СКЛ

| Показатель | Больные 1-й группы | | Больные 2-й группы | |
|--------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
| | ЛСТ | ССТ | ЛСТ | ССТ |
| IL-6, пг/мл | 7,13±1,32* | 10,43±1,51* | 7,43±1,83* | 10,69±2,41* |
| IL-10, пг/мл | 8,27±1,45* | 3,22±1,08* | 7,96±1,60* | 3,54 ±1,05* |
| IL-17, пг/мл | 7,54±1,67* | 12,90±2,57* | 7,04±1,43* | 12,45±2,43* |
| IL-23, пг/мл | 34,66±3,37* | 65,36±8,38* | 39,17±5,15* | 66,24±5,32* |

Примечание – * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателя исследуемых групп с группами контроля

К 14-у дню СКЛ в 1-й группе больных уровень IL-6 в плазме крови снизился с $7,13 \pm 1,32$ пг/мл до $6,09 \pm 1,72$ пг/мл и $10,43 \pm 1,51$ пг/мл до $8,65 \pm 1,10$ пг/мл, во 2-й группе – $7,64 \pm 1,70$ с $10,69 \pm 2,41$ пг/мл, с $7,43 \pm 1,83$ пг/мл до $5,21 \pm 1,10$ пг/мл. Уровень IL-17 в плазме крови снизился с $7,54 \pm 1,67$ пг/мл до $5,90 \pm 1,48$ и с $12,90 \pm 2,57$ пг/мл до $10,31 \pm 1,94$ пг/мл в 1-й группе, во 2-й группе – с $7,04 \pm 1,43$ пг/мл до $5,04 \pm 1,54$ пг/мл и с $12,45 \pm 2,43$ пг/мл до $10,42 \pm 1,99$ пг/мл соответственно. Также отмечалось снижение уровня IL-23 в плазме крови: 1 группа с $34,66 \pm 3,37$ пг/мл до $27,64 \pm 3,53$ пг/мл и с $65,36 \pm 8,38$ пг/мл до $58,75 \pm 9,18$ пг/мл, 2 группа – с $39,17 \pm 5,15$ пг/мл до $24,61 \pm 4,17$ пг/мл и с $66,24 \pm 5,32$ пг/мл до $57,27 \pm 7,49$ пг/мл. В обеих группах отмечалось повышение показателей IL-10 (1 группа: $8,27 \pm 1,45$ пг/мл до $9,04 \pm 1,58$ пг/мл и с $3,22 \pm 1,08$ пг/мл до $6,16 \pm 1,64$ пг/мл; 2 группа: с $7,96 \pm 1,60$ пг/мл до $9,89 \pm 1,84$ пг/мл и с $3,54 \pm 1,05$ пг/на мл до $6,66 \pm 1,51$ пг/мл) Различия между 1-й и 2-й группой не достигали статистической значимости, но имелась явная тенденция в пользу комплексного применения бальнеотерапии и ВЛОК (табл. 5. 7).

Таблица 5.7– Показатели IL-6, IL-10, IL-17 и IL-23 у пациентов на 14 день СКЛ

| Показатель | Больные 1-й группы | | Больные 2-й группы | |
|--------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
| | ЛСТ | ССТ | ЛСТ | ССТ |
| IL-6, пг/мл | 6,09±1,72* | 8,65±1,51* | 5,21±1,10* | 7,64±1,70* |
| IL-10, пг/мл | 9,04±1,58* | 6,16±1,64* | 9,89±1,84* | 6,66±1,51* |
| IL-17, пг/мл | 5,90±1,48* | 10,31±1,94* | 5,04±1,54* | 10,42±1,99* |
| IL-23, пг/мл | 27,64±3,52* | 58,75±9,18* | 24,61±4,17* | 57,27±7,49* |

Примечание – * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателя исследуемых групп с показателями предыдущего этапа исследования

В фазе последующего наблюдения (через 3 месяца после завершения СКЛ) в 1-й группе больных изменения уровней IL-6 и IL-17 в плазме крови, достигнутые на 14-й день СКЛ, являлись устойчивыми. Внутригрупповые различия по изучаемым показателям на 14-й день СКЛ и через 3 месяца после завершения СКЛ не достигали уровня статистической значимости. В обеих группах больных наблюдалась статистически значимая направленность к снижению уровней IL-6, IL-17 и IL-23 в плазме крови относительно показателей на 14-й день СКЛ. Однако обращает на себя внимание более выраженные изменения в группе пациентов с комплексным подходом лечения (табл.5.8).

Таблица 5. 8 – Показатели IL-6, IL-10, IL-17 и IL-23 у пациентов через 3 месяца СКЛ

| Показатель | Больные 1-й группы | | Больные 2-й группы | |
|--------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
| | ЛСТ | ССТ | ЛСТ | ССТ |
| IL-6, пг/мл | 5,14±1,66 | 7,94±1,41* | 4,35±1,00 | 6,24±1,21* |
| IL-10, пг/мл | 10,14±1,65 | 7,22±1,69 | 10,48±2,16 | 7,44±1,66 |
| IL-17, пг/мл | 4,6±1,2 | 10,2±1,8 | 4,0±1,5 | 9,1±1,6 |
| IL-23, пг/мл | 21,32±4,70 | 51,41±7,24* | 19,13±4,13 | 49,57±5,27* |

Примечание – * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателя исследуемых групп с показателями предыдущего этапа исследования

Через 6 месяцев после завершения СКЛ в 1-й группе больных произошло повышение уровня IL-6, IL-17 и продукции IL-23 в плазме крови. Внутригрупповых статистически значимых различий с показателями, зафиксированными через 3 месяца после завершения СКЛ не установлено. Во 2-й группе уровни IL-6, IL-17 и IL-23 в плазме крови несколько изменились, однако не имели статистически значимых отличий от показателей, зафиксированных на предыдущих оценочных этапах и статистически значимо отличались от показателей 1-й группы. Обращает на себя внимание повышение продукции IL-10 в сравнении с показателями на предыдущем этапе исследования (табл. 5.9).

Таблица 5.9– Показатели IL-6, IL-10, IL-17 и IL-23 у пациентов через 6 месяца СКЛ

| Показатель | Больные 1-й группы | | Больные 2-й группы | |
|--------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
| | ЛСТ | ССТ | ЛСТ | ССТ |
| IL-6, пг/мл | 6,09±1,50 | 9,16±1,72 | 4,74±0,84 | 6,43±1,16 |
| IL-10, пг/мл | 11,04±1,69 | 8,43±1,61* | 11,47±2,37 | 8,62±1,77* |
| IL-17, пг/мл | 5,86±1,41 | 11,22±2,36 | 4,13±1,51 | 8,73±1,48 |
| IL-23, пг/мл | 22,68±5,93 | 52,34±8,01 | 21,04±4,61 | 50,21±6,03 |

Примечание – * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателя исследуемых групп с показателями предыдущего этапа исследования

Таким образом, результаты ИФА цитокинового профиля пациентов с псориазом, находящихся на СКЛ, показали иммунокорректирующий эффект данного метода лечения, что подтверждается тенденцией к нормализации исследуемых показателей, в виде снижения уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-17 и IL-23), повышения показателей противовоспалительного цитокина IL-10. Наилучший результат был достигнут у пациентов во 2-й исследуемой группе, которые получали комплексное лечение бальнеотерапией в сочетании с ВЛОК, наряду с традиционным комплексом СКЛ.

5.3 Анализ отдаленных результатов проведенного санаторно-курортного лечения у больных обыкновенным псориазом

На протяжении всего исследуемого периода (через 3 и 6 месяцев после завершения СКЛ) в ГС сохранялся высокий удельный вес пациентов с клинически выраженными тревожно-депрессивными расстройствами, как и непосредственно после завершения СКЛ. Внутригрупповые различия средних

итоговых показателей по шкалам HDRS и HARS на 14-й день СКЛ, через 3 и 6 месяцев после СКЛ не достигали уровня статистической значимости. Напротив, в ОГ через 3 месяца изменения психоэмоционального статуса, достигнутые в процессе СКЛ, обнаруживали тенденцию к дальнейшей позитивной динамике: число пациентов с тревожными расстройствами снизилось с 6 (10,7%) до 3 (5,3%) ($p=0,034$), с депрессивными расстройствами – с 12 (21,4) до 6 (10,7%) ($p=0,004$) (рис. 5.20). У 14 (58,3%) пациентов средние итоговые показатели по шкалам HDRS и HARS улучшились относительно значений на 14-й день СКЛ, у 9 (37,5%) сохранялись стабильными и лишь у 1 (4,2%) ухудшились. Уровень выраженности тревожно-депрессивных расстройств снизился: средние итоговые показатели по шкалам HARS и HDRS составили 11,1 [8,8;15,2] баллов и 7,2 [6,4;10,2] баллов соответственно и статистически значимо отличались от значений, зафиксированных на 14-й день СКЛ ($p=0,001$, $p=0,032$) и показателей в ГС – 18,9 [18,6;21,3] баллов ($p<0,001$) и 10,9 [9,3;15,2] баллов ($p=0,002$) соответственно. Через 6 месяцев динамика психоэмоционального статуса в ОГ свидетельствовала о долгосрочном позитивном влиянии сочетанного применения бальнеотерапии и ВЛОК. У 21 (87,5%) пациента выраженность тревожно-депрессивных расстройств сохранялась на уровне 3 месяцев (рис. 5. 20). Средние итоговые показатели по шкалам HARS и HDRS статистически значимо отличались от значений, зафиксированных на 14-й день СКЛ ($p=0,001$, $p=0,027$), не имели статистически значимых отличий от показателей, зафиксированных через 3 месяца после завершения СКЛ ($p>0,05$) и были статистически значимо ниже значений пациентов ГС – 10,6 [8,4;14,9] баллов и 6,6 [5,9;9,8] баллов против 19,8 [18,9;21,5] баллов ($p<0,001$) и 11,3 [9,5;15,4] баллов ($p<0,001$) соответственно.

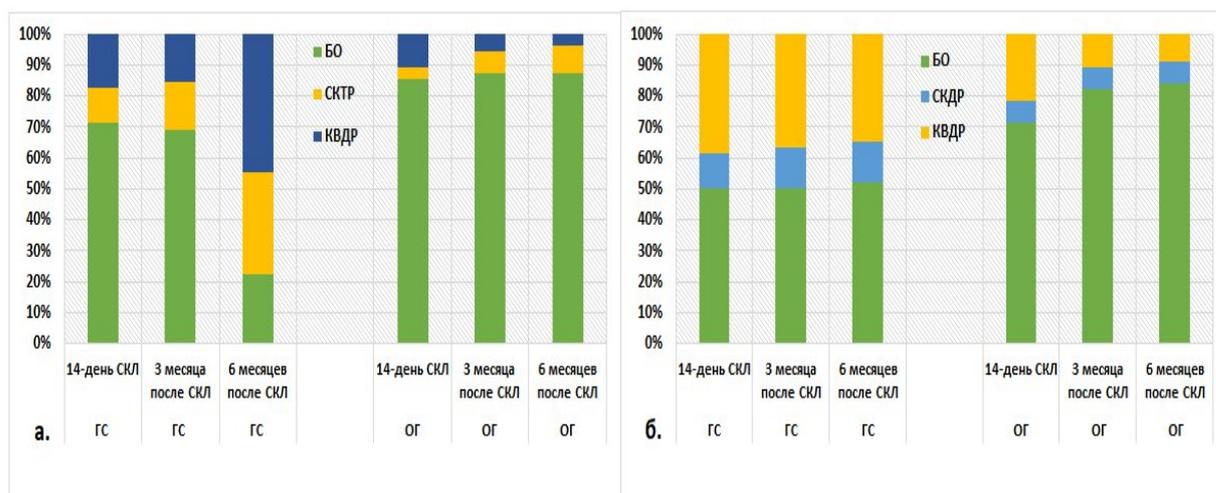


Рисунок 5.20 – Динамика распределения пациентов с обыкновенным псориазом по наличию/отсутствию тревожных (а) и депрессивных расстройств (б) в фазе последующего наблюдения

Через 3 месяца после завершения СКЛ у пациентов ГС все показатели КЖ по результатам опросника SF-36 оставались стабильными и не имели статистически значимых отличий от значений, зафиксированных на 14-й день СКЛ. У пациентов ОГ наблюдалось статистически значимое повышение показателя ОСЗ – с $76,7 \pm 2,4$ до $83,6 \pm 2,3$ баллов относительно значения на 14-й день СКЛ ($p=0,048$). В отношении других параметров КЖ внутригрупповые различия на 14-й день и через 3 месяца после завершения СКЛ не достигали уровня статистической значимости. Показатели КЖ по всем шкалам опросника SF-36 статистически значимо превосходили значения пациентов ГС: оценка ФФ выше на 17,2% ($p<0,001$), РФ ФС – на 10,5% ($p=0,034$), ИБ – на 10,9% ($p=0,009$), ОСЗ – на 19,8% ($p<0,001$), ЖА – на 16,0% ($p<0,001$), СФ – на 10,5% ($p=0,017$), РФ ЭС – на 12,5% ($p=0,001$), ПС – на 22,7% ($p<0,001$). Через 6 месяцев после СКЛ у пациентов ГС изменения показателей по опроснику SF-36 указывали на ухудшение КЖ: оценка ФФ ниже показателя, зафиксированного на 14-й день СКЛ на 8,2% ($p=0,048$) и оценка ПС ниже значения, зафиксированного через 3 месяца после завершения СКЛ на 8,8% ($p=0,028$). Напротив, во 2-й группе пациентов динамика КЖ

свидетельствовала о долгосрочном позитивном влиянии комбинированного применения бальнеотерапии и ВЛОК. Показатели КЖ по всем шкалам опросника SF-36 не достигали статистической значимости с показателями, зафиксированными на 14-й день СКЛ и через 3 месяца после его завершения, статистически значимо превосходили значения пациентов ГС (рис. 5. 21, рис. 5. 23): оценка ФФ выше на 26,0% (p<0,001), РФ ФС– на 14,8% (p=0,002), ИБ – на 17,9% (p<0,001), ОСЗ – на 23,1% (p<0,001), ЖА – на 22,5% (p<0,001), СФ – на 14,1% (p=0,001), РФ ЭС – на 18,1% (p<0,001), ПС – на 35,6% (p<0,001).

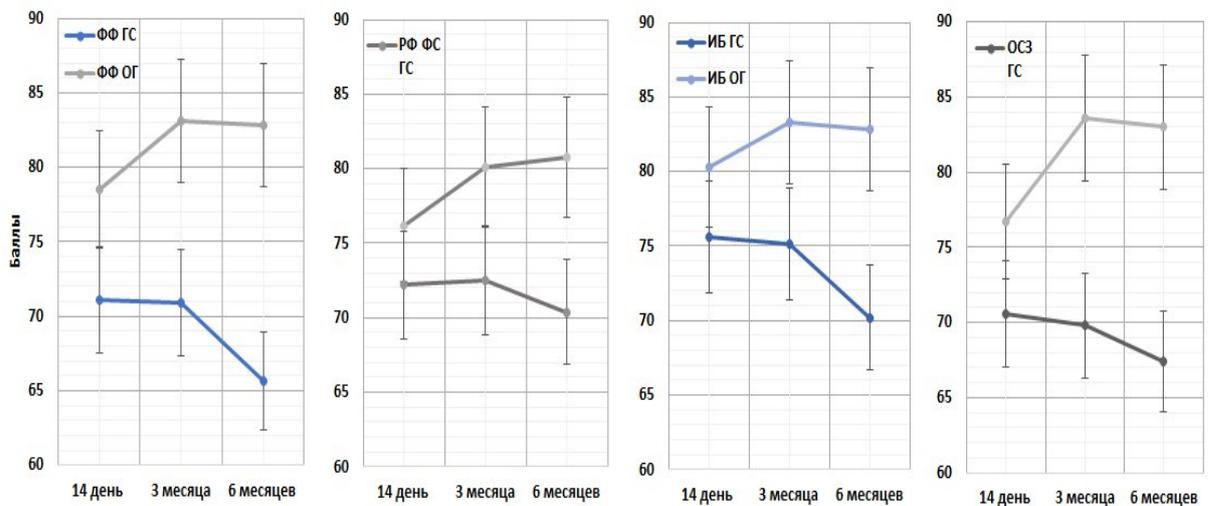


Рисунок 5.21 – Динамика компонентов физического аспекта качества жизни по опроснику SF-36 в группах пациентов в фазе последующего наблюдения

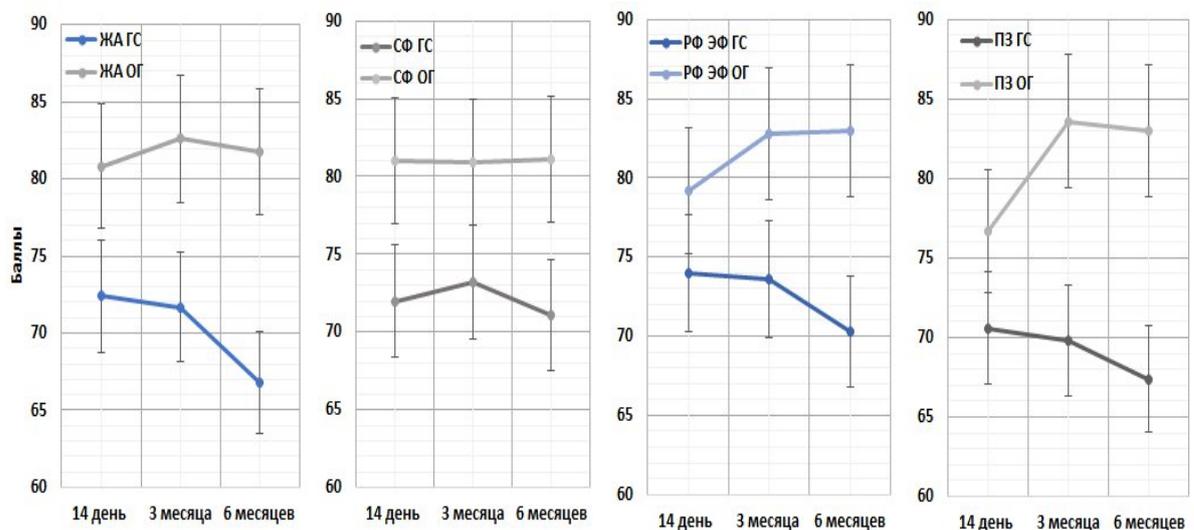


Рисунок 5.22 – Динамика компонентов психического аспекта качества жизни по опроснику SF-36 в группах пациентов в фазе последующего наблюдения

На рис. 5. 23 представлена динамика суммарных показателей физического и психического компонентов КЖ в группах пациентов в фазе последующего наблюдения. Через 3 месяца после завершения СКЛ у пациентов ГС СП ФЗ и СП ПЗ по результатам опросника SF-36 оставались стабильными и не имели статистически значимых различий с показателями, зафиксированными на 14-й день СКЛ. У пациентов ОГ наблюдалась тенденция к дальнейшей позитивной динамике СП ФЗ и СП ПЗ, однако статистической значимости не выявлено ($p=0,319$, $p=0,613$ соответственно). СП ПЗ был статистически значимо выше значения пациентов ГС ($82,4\pm 3,3$ баллов против $71,6\pm 3,1$ баллов, $p < 0,001$). Через 6 месяцев после СКЛ у пациентов обеих групп значения СП ФЗ и СП ПЗ были устойчивыми и не достигали статистической значимости с показателями, зафиксированными на 14-й день СКЛ и через 3 месяца после его завершения. При этом в ОГ показатели СП ФЗ и СП ПЗ статистически значимо отличались от значений пациентов в ГС – на 14,3% ($p=0,020$) и на 22,0% ($p=0,001$) соответственно.

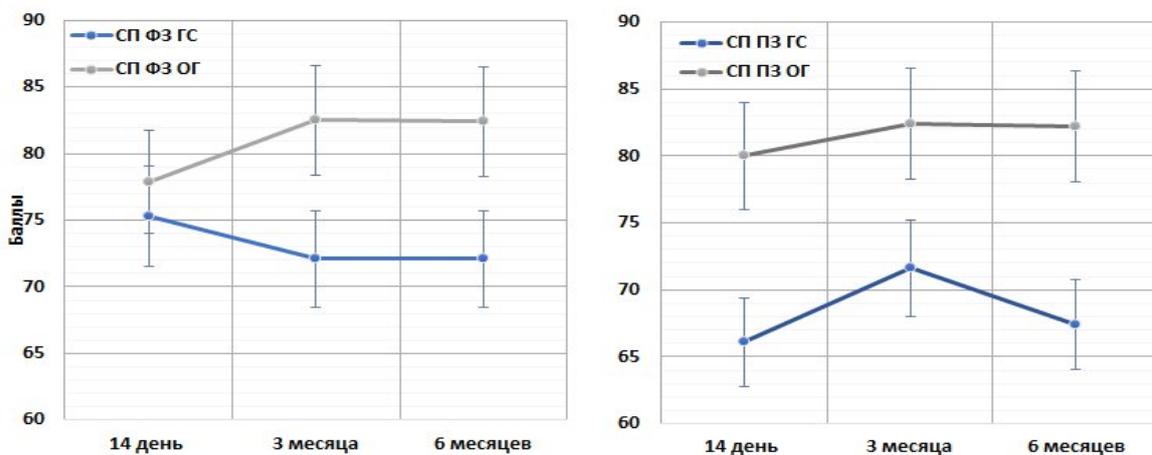


Рисунок 5.23 – Динамика физического и психического компонента качества жизни по опроснику SF-36 в группах пациентов в фазе последующего наблюдения

На протяжении всего исследуемого периода (через 3 и 6 месяцев после завершения СКЛ) у пациентов ГС ИП КЖ по результатам опросника SF-36 оставался стабильным. Внутригрупповые различия среднего ИП КЖ на 14-й день СКЛ, через 3 и 6 месяцев после СКЛ не достигали уровня статистической значимости. В ОГ через 3 месяца после завершения СКЛ изменения среднего ИП КЖ, достигнутые в процессе СКЛ, обнаруживали тенденцию к дальнейшей позитивной динамике, однако статистической значимости не выявлено. ИП КЖ статистически значимо отличался от показателя в ГС – $82,5 \pm 3,2$ баллов против $71,9 \pm 3,0$ баллов ($p=0,017$) и не достигал уровня статистической значимости со значением в КГ ($p=0,879$). Через 6 месяцев в ОГ динамика ИП КЖ по результатам опросника SF-36 свидетельствовала о долгосрочном позитивном влиянии комбинированного применения бальнеотерапии и ВЛОК. Средний ИП КЖ не имел статистически значимых отличий от показателей, зафиксированных на 14-й день СКЛ ($p=0,467$) и через 3 месяца после его завершения ($p=0,964$) был статистически значимо выше значения пациентов ГС – $82,3 \pm 3,1$ баллов против $69,8 \pm 3,2$ баллов ($p=0,005$) и по-прежнему не имел статистически значимых различий со значением в КГ ($p=0,836$) (рис.5.24).

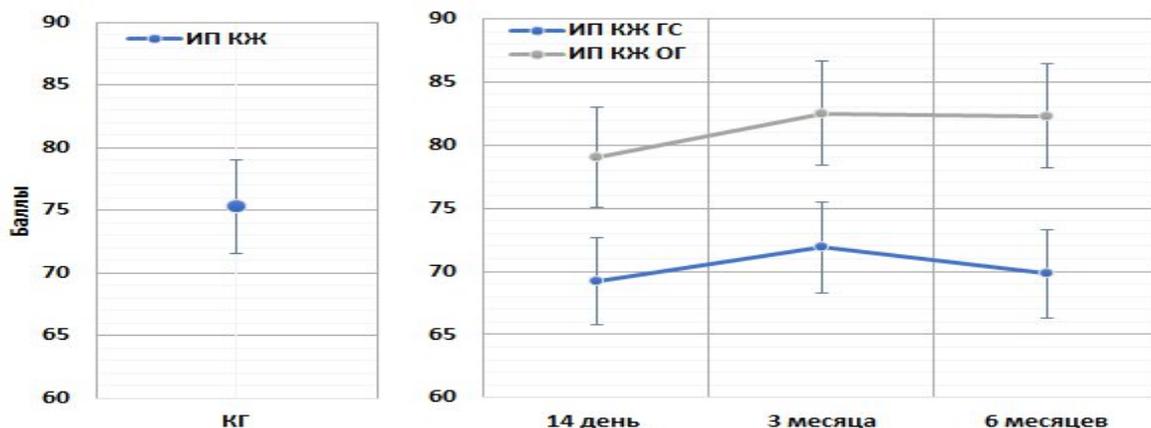


Рисунок 5.24 – Динамика итогового показателя качества жизни по опроснику SF-36 в группах пациентов в фазе последующего наблюдения

На рис. 5. 25 представлена динамика индекса КЖ по опроснику DLQI в группах пациентов в фазе последующего наблюдения. Через 3 месяца после завершения СКЛ у пациентов ГС индекс КЖ по результатам опросника DLQI оставался стабильным и не имел статистически значимых отличий от показателя, зафиксированного на 14-й день СКЛ ($p=0,951$). У пациентов ОГ наблюдалось дальнейшее снижение индекса КЖ – на 47,1%, что статистически значимо отличалось от значения, зафиксированного на 14 день СКЛ ($p=0,048$). Отмечены статистически значимые различия между ГС и ОГ в сторону меньших значений индекса КЖ по опроснику DLQI в ОГ – $3,6 \pm 1,2$ баллов против $8,2 \pm 1,1$ баллов ($p=0,002$). Через 6 месяцев после СКЛ у пациентов ГС индекс КЖ несколько повысился относительно показателей, зафиксированных на 14-й день СКЛ и через 3 месяца после его завершения – на 26,0% и 24,3% соответственно, однако внутригрупповые различия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,218$, $p=0,222$). У пациентов ОГ индекс КЖ был статистически значимо ниже относительно значения, зафиксированного на 14-й день СКЛ ($p=0,036$), не имел статистически значимых различий с показателем, зафиксированным через 3 месяца после СКЛ ($p=0,090$), и статистически значимо отличался от значения в ГС $3,5 \pm 1,1$ баллов против $10,2 \pm 1,2$ баллов ($p < 0,001$) соответственно.

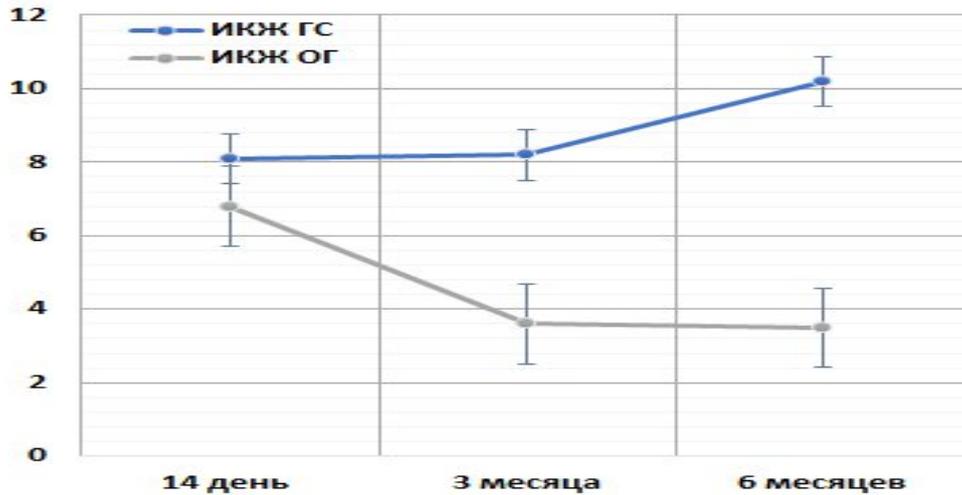


Рисунок 5.25 – Динамика индекса качества жизни по опроснику DLQI в группах пациентов в фазе последующего наблюдения

Подытоживая представленные в настоящей главе данные, можно заключить, что комбинированное применение бальнеотерапии и ВЛОК позволяет улучшить результаты СКЛ пациентов с обыкновенным псориазом, а также повысить их КЖ, что подтверждается позитивными изменениями оценки КЖ по опросникам SF-36 и DLQI.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Цель настоящего исследования заключалась в том, чтобы интенсифицировать эффективность санаторно-курортного лечения пациентов с вульгарным псориазом легкой и средней степени тяжести с применением бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») в сочетании с ВЛОК в условиях здравницы «Черные воды», основанной на оценке и корректировке изменений системного профиля цитокинов, локального иммунного статуса и ангиогенеза. Обследование и лечение пациентов проводилось во время пребывания в здравнице «Черные воды», в два этапа.

На первом этапе исследования оценивали изменения параметров системного (в плазме крови) профиля цитокинов, локального (в очаге поражения) иммунного статуса и ангиогенеза у пациентов с легким и среднетяжелым вульгарным псориазом в стационарной стадии, а также их сопряженность с клиническими особенностями течения заболевания (оценкой клинических индексов PASI и sPGA, частотой рецидивов, продолжительностью ремиссии) и КЖ. В ранее выполненных исследованиях эти вопросы уже изучались [41, 49, 102, 213, 361]. Однако результаты этих исследований не позволяют сделать

однозначных выводов, так как их принципиальным ограничением является наличие существенных вмешивающихся факторов. В этом контексте прежде всего необходимо отметить, что преимущественное число исследований по этой проблематике проведено с участием пациентов, которые имели сопутствующие соматические заболевания, избыточную массу тела, получали локальную и/или системную терапию и являлись активными курильщиками. Кроме того, ограничением ряда работ является невозможность разграничения представленных результатов между прогрессирующей и стационарной стадией вульгарного псориаза, а также отсутствие информации о приеме препаратов, способных изменить системный профиль цитокинов. В этой связи целесообразной представлялась оценка изменений биомаркеров локального иммунного ответа в очаге поражения и системного профиля цитокинов у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии с максимальным минимизированием воздействия смещающих факторов на результаты исследования. Исходя из описанных ограничений, нами использовались жесткие критерии включения пациентов для проведения первого этапа исследования, а именно, пациенты были без дефицита или избыточной массы тела, сопутствующих соматических заболеваний, не получали наружную и системную медикаментозную терапию вульгарного псориаза в предыдущие 4 недели и 3 месяца соответственно; не принимали антибактериальные и противовирусные средства в предыдущие 3 месяца и не курили.

В ходе проведения исследования группы пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и здоровых доноров особенности системного профиля цитокинов изучали по содержанию в плазме крови IL-6, IL-17, IL-23 и IL-10, которые имеют важное значение при вульгарном псориазе, включая прогностическое [135]; для оценки локального иммунного статуса кожи в качестве маркеров было выбрано содержание CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов CD68+, CD163+ макрофагов, и CD117+ тучных клеток. Вместе с тем для анализа активности локального ангиогенеза был определен уровень VEGF-A.

Полученные в настоящем исследовании результаты позволили конкретизировать характерные для пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии изменения системного профиля цитокинов. Так, у наших пациентов в сравнении с контролем отмечалось статистически значимое повышение в сыворотке крови содержания провоспалительных цитокинов IL-6, IL-17 и IL-23 – в целом в 3,4, 3,3 и 2,9 раза соответственно. Эти данные указывают на наличие системного воспаления у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и подтверждают вовлеченность IL-6, IL-17, IL-23 в иммунопатогенез заболевания, а также соотносятся с результатами ранее выполненных клинических исследований. В частности, в ходе крупного мета-анализа Vai F. et al. [340] результатов более 60 проспективных эмпирических исследований убедительно доказано наличие явной системной воспалительной реакции у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии, что иллюстрировалось существенным увеличением уровней в сыворотке крови IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, IL-22 и TNF- α . Аналогичные данные были представлены в исследовании «случай-контроль», выполненном Wang Q. et al. [147]: по результатам мультиплексного анализа 13-ти цитокинов у пациентов с вульгарным псориазом в прогрессирующей и стационарной стадии заболевания зафиксировано статистически значимое увеличение в сыворотке крови концентрации 8 цитокинов (интерферона- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12P40, IL-17, IL-18, IL-23 и TNF- α). К тому же было показано, что введение моноклональных антител к IL-17 и IL-23 обеспечивало редуцирование воспалительного ответа и улучшение клинических симптомов вульгарного псориаза [20, 370].

Во время стационарной стадии вульгарного псориаза, как правило, снижен сывороточный уровень IL-10 [107, 224, 238]. Вместе с тем, по некоторым данным, в этой стадии имеет место повышение концентрации этого цитокина в сыворотке крови. Кроме того, авторы других исследований сообщили об отсутствии изменений сывороточного уровня IL-10 у пациентов с вульгарным

псориазом в стационарной стадии [58, 340]. У наших пациентов в стационарной стадии содержание в сыворотке крови ИЛ-10 было значимо ниже (в 2,4 раза) в сравнении с контролем.

В то же время обращают на себя внимание обнаруженные нами ассоциации между изменениями продукции некоторых цитокинов и клиническими особенностями течения вульгарного псориаза в стационарной стадии. В частности, высокие значения ИЛ-6 были сопряжены с утяжелением заболевания (по данным оценки PASI), что может быть опосредовано способностью этого цитокина инициировать экспрессию эпидермального фактора роста, последствием которой является гиперпролиферация клеток эпидермиса и аугментация тяжести псориатического процесса [88]. Кроме того, повышение содержания ИЛ-6 приводит к вторичной экспрессии хемокинов (ИЛ-8 и моноцитарного хемотаксического протеина-1), а также экспрессии эндотелиальными клетками молекулы клеточной адгезии-1, в результате чего происходит активация миграции нейтрофилов и лейкоцитов в очаги псориатического поражения и в конечном итоге – нарастание тяжести вульгарного псориаза [220, 323]. Схожие результаты, а именно, прямые корреляции между сывороточными уровнями ИЛ-6 и тяжестью вульгарного псориаза по данным оценки PASI, были продемонстрированы и в работе [237, 338, 339]. У наших пациентов также наблюдались положительные корреляции значений ИЛ-17 с тяжестью вульгарного псориаза (по данным оценки PASI) и выраженностью его актуальных клинических симптомов (эритемы, инфильтрации, шелушения) (по данным оценки sPGA). Полученный результат согласуется с данными Michalak-Stoma A. et al. [213], которые описали значимую сопряженность между плазменными уровнями ИЛ-17А и тяжестью заболевания по оценке PASI, Body Surface Area (BSA) и sPGA. Сходные закономерности были обнаружены и другими авторами [73]. Между тем в клинических исследованиях продемонстрировано, что применение в терапии ингибиторов пути ИЛ-17А у пациентов со среднетяжелой и тяжелой

степенью вульгарного псориаза сопровождалось понижением баллов по индексу PASI и/или шкале BSA [106]. Выявленные закономерности, с нашей точки зрения, ожидаемы, так как известно, что IL-17A через активацию секреции таких провоспалительных молекул, как IL-6, колониестимулирующие факторы (GM-CSF G-CSF), хемокины CXС (CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL7, IL-8), металлопротеиназы и антимикробные пептиды, контролирует экспрессию цитокинов [95, 162]. Скорее всего, повышенное содержание IL-17A приводит к рекрутингу клеток воспалительного звена, и в особенности нейтрофильных гранулоцитов, в очаг воспаления посредством интенсификации секреции молекулы межклеточной адгезии 1-го типа, которая, со своей стороны, способствует усилению T-клеточной активации [289]. Более того, еще одной важной мишенью для IL-17A являются кератиноциты, влияние на которые сопровождается ускорением их пролиферации, обуславливающей нарушение процессов кератинизации [162, 216]. В нашей работе не обнаружено связи между значениями IL-23 и тяжестью вульгарного псориаза в стационарной стадии (баллами по индексам PASI и sPGA). Как и в нашей работе, в исследовании Kyriakou A. et al. [342] продемонстрированы аналогичные результаты. Вместе с тем в работе Arican O. et al. [341] установлена статистически значимая корреляция между тяжестью вульгарного псориаза и значением IL-23. Одно из возможных объяснений контрастирования полученных результатов – различия в дизайне исследований: в нашем исследовании и исследовании Kyriakou A. et al. [342] принимали участие пациенты в стационарной стадии, в то время как в исследовании Arican O. et al. все пациенты находились в прогрессирующей стадии вульгарного псориаза. Не исключено, что IL-23 играет ведущую патогенетическую роль преимущественно в инициации, а не пролонгации и хронизации воспалительного процесса при вульгарном псориазе, и поэтому неудивительно, что в нашей работе показано уменьшение относительного вклада IL-23 в тяжесть заболевания при стационарной стадии.

Исходя из полученных нами данных, а именно, установленной положительной статистически значимой ассоциации значений IL-6, IL-17 с тяжестью заболевания, мы полагаем, что определение в сыворотке крови этих провоспалительных цитокинов у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии можно рассматривать в качестве опциональных биомаркеров оценки активности псориатического процесса, эффективности терапии, в том числе в качестве маркеров прогнозирования развития рецидива. Вместе с тем у обследованных нами пациентов наблюдались статистически значимые обратные ассоциации значений IL-10 с частотой рецидивов вульгарного псориаза и прямые – продолжительностью ремиссии. Эти связи были описаны и другими исследователями [224]. В частности, согласно результатам исследования Friedrich M. et al. [224] у пациентов с вульгарным псориазом в стадии ремиссии подкожные инъекции IL-10 (10 мг/кг массы тела 3 раза в неделю в течении месяца или до развития рецидива) по сравнению с плацебо сокращали частоту рецидивов на 68,2% ($p=0,020$) и удлиняли безрецидивный промежуток на 53% (средняя продолжительность $101,6 \pm 12,6$ дней против $66,4 \pm 10,4$ дней). Это, вероятно, может объясняться тем фактом, что интенсификация экспрессии IL-10 при вульгарном псориазе традиционно связывают с ингибированием активности антигенпрезентирующих клеток и снижением секреции TNF- α и IL-12, что, в свою очередь, сопровождается поляризацией иммунного ответа по Th2 пути и ограничением воспалительного ответа, клинически приводящего к развитию ремиссии заболевания.

Еще одной важной задачей настоящего этапа исследования был поиск взаимосвязей между содержанием изучаемых цитокинов и КЖ пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии. Получены статистически значимые прямые корреляции значений IL-17 с оценкой КЖ по опроснику DLQI. В данный момент мы затрудняемся дать аподиктическую интерпретацию точных механизмов, лежащих в основе этой сопряженности.

В то же время выскажем предположение, что влияние повышенной экспрессии IL-17 на КЖ пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии опосредовано ключевой ролью этого цитокина в развитии психоэмоциональных расстройств, и особенно, депрессии [121, 356]. При этом коморбидная депрессия традиционно считается независимым и наиболее влиятельным предиктором эскалации психо-социального стресса, снижения профессиональной и социальной активности, самовосприятия удовлетворенности своим здоровьем и терапией, что неизбежно приводит к ухудшению КЖ у пациентов с вульгарным псориазом [99, 272]. В доступной литературе нам не удалось обнаружить исследования сопряженности продукции цитокинов с КЖ у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии. Однако в работе Gado S. E. et al. [356], в которой приняли участие 80 пациентов с псориатическим артритом, зафиксирована тесная ассоциация между повышением значений IL-17 и ухудшением КЖ, что объективизировалось приростом баллов по опроснику Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12-item questionnaire («Псориатический артрит: влияние болезни»). Как и другими авторами [41, 49, 102], нами получены иммуногистохимические свидетельства дисбаланса локального иммунного статуса у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии. Как известно, ключевыми промоторами воспалительных реакций являются хелперные CD4⁺ и супрессорно-цитотоксические CD8⁺Т-лимфоциты. CD4⁺ Т-лимфоциты включают субпопуляции Т-хелперов 1-го и 17-го типов (Th1 и Th17), а также Т-регуляторные клетки (Т-reg) [86]. Продуктами Th1и Th17 являются провоспалительные цитокины TNF- α, интерферон- γ, IL-6, IL-8, IL-12,IL-17A, IL-22 и IL-23 [66, 355]. С позиции этих данных считаем закономерным, что CD4⁺ Т-хелперные клетки определяют характер и интенсивность иммунного ответа при вульгарном псориазе. В свою очередь CD8⁺Т-лимфоциты, взаимодействуя с антиген-презентирующими дендритными клетками, приводят к стимуляции экспрессии ими IL-12. Это инициирует

запуск дифференцировки наивных Т-клеток в Th1, результатом которого является значительная экспансия их численности и подавление образования Th2. Еще одной значимой функцией CD8⁺ Т-лимфоцитов в формирующихся псориатических бляшках считается их участие в ускорении дифференцировки моноцитов, мигрирующих из периферической крови в пораженную кожу, в CD11c⁺ дендритные клетки [131, 207]. В ряде исследований обнаружено, что экспрессия CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов была выше в несколько раз в коже у пациентов с вульгарным псориазом [41, 49]. Полученные в настоящем исследовании результаты относительно этих Т-лимфоцитов также не противоречат проведенным исследованиям: у наших пациентов в стационарной стадии содержание в пораженной коже CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов было значимо выше (в 7,3 и 4,1 раза соответственно) в сравнении с контролем. Проведенный статистический анализ позволил продемонстрировать также статистически значимое более высокое (в 2,1 раза) значение иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов) в пораженной коже у пациентов с вульгарным псориазом в сравнении с контролем, что, по нашему мнению, является подтверждением иммунного характера воспалительной реакции при этом заболевании.

Другими важными для иммунопатогенеза вульгарного псориаза клеточными популяциями признаны макрофаги. Стоит отметить тот факт, что эта клеточная популяция имеет два основных дифференциальных фенотипа – классически активированные макрофаги (M₁) и альтернативно активированные макрофаги (M₂). Макрофаги M₁, являясь главным источником провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, интерферона типа 1) и лиганды хемокинов (CXCL1– 3, CXCL5 и CXCL8 – 10, участвуют в формировании воспалительных реакций и сопряжены с повреждением тканей. С другой стороны, макрофаги M₂, генерируя экспрессию противовоспалительных цитокинов (в частности, IL-10) ассоциированы с противовоспалительными реакциями и репарацией тканей в очаге воспаления

[262, 282]. Учитывая то обстоятельство, что цитокины и хемокины являются основными медиаторами повреждения тканей, баланс между макрофагами M_1 и M_2 может регулировать возникновение, прогрессирование и прекращение воспалительных заболеваний [259, 260, 261, 280]. Например, важной иллюстрацией может быть экспериментальная работа, в которой было показано, что снижение содержания макрофагов M_1 у мышей с дефицитом CXCR1 сопровождалось ослаблением псориазоподобного воспаления кожи, индуцированного имиквимодом. IL-35 приводит к редуцированию псориазического воспаления посредством уменьшения общей экспрессии макрофагов и соотношения M_1/M_2 . Более того, при введении мышам нарингенина (флавоноидное соединение) отмечалось выраженное снижение уровня воспаления кожи за счет индуцирования поляризации макрофагов из M_1 -подобного в M_2 -подобный фенотип. У наших пациентов в пораженной коже было зафиксировано статистически значимое более высокое содержание макрофагальных маркеров CD68+ (идентификатор M_1) и CD163+ (относится к M_2), значения которых превышали показатели контроля в 12,5 и 2,3 раза соответственно. Ранее об обнаружении увеличении содержания CD68+ и его коэкспрессии с CD163+ в пораженной коже при вульгарном псориазе сообщали другие исследователи [102]. Обращает на себя внимание также тот факт, что проведенная в настоящем исследовании оценка баланса M_1/M_2 подтвердила значительное повышение активности макрофагов M_1 -подобного фенотипа у пациентов с вульгарным псориазом в сравнении с контролем, что подтверждалось статистически значимым (в 4,8 раза) увеличением значения соотношения CD68+/CD163+ в пораженной коже. Этот факт подтверждает наличие дисбаланса M_1/M_2 макрофагов в пораженной коже у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и указывает на избыточную активацию по провоспалительному фенотипу. Такая значительная поляризация макрофагов по провоспалительному фенотипу является одним из ключевых аспектов хронического воспаления и может быть сопряжена с

гиперсекрецией интерферона Th1- γ и микробными продуктами, такими как липополисахарид.

В дополнение к данным о повышении содержания в пораженной коже субпопуляции Т-лимфоцитов и макрофагов, нами были получены доказательства статистически значимого более высокого содержания CD117⁺ тучных клеток, значения которых превышали показатели контроля в среднем в 2,3 раза. Этот результат соотносится с данными исследования Peres L. P. et al. [151]. Более того, имеющиеся данные указывают на то, что дегрануляция тучных клеток как в пораженной, так и здоровой коже у пациентов с вульгарным псориазом сопряжена с сосудистыми изменениями и ангиогенезом [335], который тесно ассоциирован с прогрессированием заболевания [202].

Одним из ключевых маркеров, позволяющих судить об особенностях ангиогенеза в коже пациентов с вульгарным псориазом, является VEGF-A [229]. Его основными продуцентами при вульгарном псориазе признаны активированные кератиноциты [20, 37], в меньшей степени VEGF-A продуцируют фибробласты и тучные клетки [11, 27, 28, 229, 369]. В настоящем исследовании отмечено, что экспрессия VEGF-A значительно повышена в коже у наших пациентов в сравнении с кожей здоровых доноров – в целом в 8,4 раза. Полученные данные указывают на усиление ангиогенеза у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и подтверждают его участие не только в инициации, но и поддержании хронического воспаления кожи. Есть предположение, что VEGF-A способствует поддержанию воспаления не только посредством регуляции ангиогенеза, но и непосредственно через стимуляцию эпителиальных кератиноцитов, макрофагов и дендритных клеток [199]. Более того, на экспериментальных моделях *in vivo* было показано, что блокада VEGF-A сопровождалась нивелированием хронического воспаления кожи у трансгенных мышей VEGF [376]. В доступной литературе нам не удалось обнаружить клинических работ, анализирующих изменения

экспрессии VEGF-A в коже при стационарной стадии вульгарного псориаза. Вместе с тем ранее сообщалось, что у пациентов с вульгарным псориазом в прогрессирующей стадии в коже наблюдается повышенная концентрация VEGF-A, что коррелирует со средними значениями диаметра капиллярных клубочков [242].

Нас также интересовало потенциальное влияние изученных маркеров локального иммунного ответа и ангиогенеза на клинические проявления (тяжесть заболевания по индексам PASI и sPGA, частоту рецидивов, продолжительность ремиссии) и КЖ (по индексу DLQI) у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии. Так, наши результаты показали, что значения CD68+ макрофагов сопряжены с тяжестью вульгарного псориаза в стационарной стадии (по данным индекса PASI). Это соотносится с сообщением Crisan D. et al. [374], в котором было продемонстрировано, что с нарастанием тяжести заболевания у пациентов увеличивается содержание CD68+ макрофагов в псориазической бляшке. Одно из возможных объяснений заключается в их способности экспрессировать TNF- α , что приводит к возрастанию числа рецепторов вазоинтестинального пептида, ингибиторов активатора плазминогена 2-го типа и сериновой протеазы [120], активации сигнального пути NF- κ B [118], повышению секреции VEGF и молекулы межклеточной адгезии-1 [104, 201]. Результатом описанных событий является активация пролиферации кератиноцитов [120], гиперсекреция провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-6, IL-8 [123, 285, 325], усиление ангиогенеза, повышение проницаемости капилляров и стимуляция миграции лимфоцитов в очаги псориазического поражения [104, 202], то есть, процессов, способных оказывать влияние на прогрессирование вульгарного псориаза. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что локальное применение наночастиц серебра и золота, комплексированных с *Cornus mas* (Ag-NPs-CM, Au-NPs-CM), сопровождалось подавлением активации CD68+ макрофагов в псориазических бляшках, что, в

свою очередь, вызывало ингибирование активности Nf-kB в макрофагах и последующее блокирование секреции провоспалительных факторов TNF- α и IL-12, и в конечном итоге приводило к разрешению псориатических высыпаний [374]. Отмеченная сопряженность значений CD4+Т-лимфоцитов с тяжестью вульгарного псориаза [269] подтвердилась и в нашей работе. Кроме того, у обследованных нами пациентов наблюдались статистически значимые ассоциации значений VEGF-A с тяжестью актуальных клинических симптомов заболевания по индексу sPGA. Этот факт может иметь несколько причин: во-первых, увеличение экспрессии VEGF-A приводит к индуцированию секреции оксида азота и сосудорасширяющего простаноида простациклина, повышение уровня которых тесно ассоциировано с нарастанием внутри- и межклеточного отека эпидермиса, стаза крови, и в итоге – выраженности эритемы [268]. Кроме того известно, что VEGF-A через активацию оси VEGFR-2 способен усиливать пролиферацию и миграцию кератиноцитов. Следствием этих процессов является стимуляция эпидермальной гиперплазии с гиперкератозом, что клинически проявляется в усилении шелушения [222]. И наконец, повышение в коже экспрессии VEGF-A может приводить к активации хемотаксических реакций, сопряженных с усиленной миграцией лимфоцитов в эпидермис и дерму, что, в свою очередь, приводит к более выраженным инфильтративным изменениям кожи. Указаний на подобную ассоциацию между локальными изменениями уровня VEGF-A и тяжестью актуальных клинических симптомов вульгарного псориаза в стационарной стадии в доступной нам литературе не найдено.

Вместе с тем нами установлена статистически значимая взаимосвязь между значениями CD4+ Т-лимфоцитов и частотой рецидивов у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии. Это может объясняться тем фактом, что усиление экспрессии CD4+ Т-лимфоцитов приводит к увеличению уровня Трег-клеток [188], которые, иницируя воспалительный каскад, вызывают рецидив [223]. Полученные нами данные свидетельствуют

о потенциале использования показателей в коже CD68+ макрофагов, CD4+ Т-лимфоцитов и VEGF-A в качестве маркеров оценки активности вульгарного псориаза в стационарной стадии и эффективности терапевтических тактик.

Важно отметить, что нами не обнаружено связи изученных маркеров локального иммунного ответа и патологического ангиогенеза с оценкой КЖ у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии.

Известно, что пациенты с вульгарным псориазом, как правило, имеют одно или несколько коморбидных состояний [283]. Коморбидность приводит к взаимному влиянию на течение заболевания, изменяет характер течения вульгарного псориаза, нередко обуславливает низкую эффективность терапии и в конечном итоге – неблагоприятные исходы [148]. Следовательно, своевременная регистрация и оптимальный контроль коморбидных состояний у пациентов с вульгарным псориазом являются актуальными и могут значительно влиять на параметры факторы управления заболеванием [38].

По данным литературы, психоэмоциональные расстройства являются распространенной коморбидной патологией у пациентов с вульгарным псориазом и наблюдаются примерно в 28,6% случаев [155]. Этот показатель в 1,5 раза выше по сравнению с общей популяцией (ОШ=1,48; 95% ДИ 1,16 –1,89; $p < 0,001$) и пациентами с другой кожной патологией. При этом в исследованиях Kurd S. et al. [366] и Kumar S. et al. [310] сообщалось о более высокой распространенности психоэмоциональных расстройств среди пациентов с вульгарным псориазом (порядка 39% и 90,3% соответственно). В настоящем исследовании показано, что 53,2% пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии страдают психоэмоциональными расстройствами. Контрастирование полученных данных, вероятно, может быть связано с разнородностью популяции обследованных пациентов: мы включали пациентов в стационарной стадии вульгарного псориаза, в ранее описанных работах приняли участие пациенты в прогрессирующей стадии вульгарного псориаза. Кроме того, культуральные факторы могли повлиять

на результаты исследований, т. к. доказано их влияние на распространенность и выраженность психоэмоциональных расстройств [155].

Необходимо отметить, что несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие значительную сопряженность между вульгарным псориазом и психоэмоциональными расстройствами, представления о клиническом значении последних по-прежнему неоднозначны. Этот аспект и явился следующим «горизонтом» нашего исследования.

Результаты настоящего исследования наглядно показали, с одной стороны, значительную представленность психологического стресса у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии (более 53,2 %), с другой, – сопряженность последнего с тяжестью заболевания по данным индекса PASI. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований [311, 347]. Это может являться основанием для рассмотрения психологического стресса в качестве предиктора прогрессирования вульгарного псориаза и мишени терапевтического воздействия.

В то же время в нашем исследовании почти у 72% пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии выявлена депрессивная симптоматика. В литературе есть публикации, которые отмечают влияние на манифестацию депрессии гендерных различий: обнаружено, что женщины с вульгарным псориазом чаще страдают депрессивными расстройствами в сравнении с мужчинами. Другие авторы, напротив, утверждают, что риск развития депрессии не сопряжен с полом и возрастом пациентов с вульгарным псориазом [117], или ее манифест наблюдается исключительно у молодых пациентов. Зарегистрирована более высокая вероятность развития депрессии среди пациентов с более поздним дебютом заболевания (средний возраст 49,4 [44,0;55,0] лет) и в поздние (более 10 лет) сроки заболевания [310]. В нашем исследовании депрессия статистически значимо чаще наблюдалась у женщин (66,3% против 33,7% мужчин) и была сопряжена с возрастом пациентов и

длительностью вульгарного псориаза; не было обнаружено связи с возрастом дебюта заболевания.

Наряду с этим при оценке клинических показателей группы пациентов вульгарного псориаза в стационарной стадии и депрессией нами был установлен ряд присущих для нее особенностей, который выражался в более тяжелом течении заболевания (согласно суммарным баллам PASI, sPGA) и наличии частых рецидивов, а также более низком КЖ (по оценке DLQI). Представленные результаты хорошо соотносятся с некоторыми литературными данными относительно сопряженности между депрессией и неблагоприятным течением вульгарного псориаза [38, 115], значительно влияя на психологический аспект КЖ [155].

При этом, что касается ассоциации тяжести вульгарного псориаза в стационарной стадии с выраженностью депрессивных симптомов, полученные нами результаты указывают на «дозозависимый» эффект, то есть баллы по индексу PASI положительно коррелируют с уровнем депрессии, определяемой по шкале HADS. Этот вывод подтверждается и результатами других исследований: в частности, продемонстрировано, что нарастание тяжести вульгарного псориаза происходило параллельно увеличению выраженности депрессивных симптомов [99, 124]. Существует ряд доказательств в пользу двунаправленных отношений между вульгарным псориазом и депрессией [115]. Этот факт заставляет предположить, что при вульгарном псориазе могут наблюдаться следующие последовательные трансформации, способствующие созданию порочного круга: вульгарный псориаз → активация провоспалительных иммунных механизмов [57] → нейровоспаление → депрессия [115, 281] → интенсификация системного воспаления с поддержанием секреции провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-17 и TNF- α) [246] → неконтролируемая пролиферация кератиноцитов → прогрессирование тяжести вульгарного псориаза. Кроме того, в исследовании, проведенном Yang A. et al. [175], доказано, что пациенты с вульгарным

псориазом и депрессией характеризуются более низкой приверженностью к лечению. В свете этих данных нельзя исключить, что приверженность наших пациентов с депрессией к рекомендованной терапии была снижена, что, по-видимому, могло являться еще одним фактором, объясняющим наличие у них более высокой активности заболевания.

Важная особенность, установленная в настоящем исследовании – взаимосвязь между частотой рецидивов и уровнем депрессии. Можно предположить, что IL-10 выступает в качестве связующего звена между ними. Так, известно, что депрессия сопровождается значительным уменьшением экспрессии IL-10, что напрямую может приводить к сокращению в крови числа Трег-клеток и в конечном итоге – рецидивам.

Выявленная у наших пациентов значимая положительная связь между оценкой КЖ по опроснику DLQI и уровнем депрессии не явилась неожиданной. Существует ряд доказательств в пользу того факта, что именно депрессия является независимым фактором снижения КЖ у пациентов с вульгарным псориазом; значимость ее превосходит значимость таких «классических» предикторов, как локализация кожного процесса, тяжесть и длительность заболевания [99, 272]. Представленные нами данные являются свидетельством клинической и психосоциальной значимости депрессии при вульгарном псориазе в стационарной стадии. Схожие результаты получили Ghajarzadeh M. et al. [153], а также Ahmad Fuat M.S. et al. [313]. Последние показали положительную корреляцию между баллами DLQI и оценкой депрессии при значении r -коэффициента 1,47 с 95% ДИ: 0,35 – 5,56; $p < 0,001$. Однако авторы работы рассматривали прогрессирующую стадию вульгарного псориаза, а также тяжелое течение. В связи с этим выявленное в нашем исследовании негативное влияние депрессии на КЖ пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии представляется важным и является обоснованием для внедрения адекватных методов коррекции депрессивных симптомов.

Значимым аспектом настоящего исследования явилось обнаружение статистически значимых ассоциаций между уровнем депрессивных симптомов и уровнем IL-6, что может иметь существенное значение для неблагоприятного прогноза вульгарного псориаза. При этом стоит отметить, что нами не обнаружено взаимосвязи между показателями локального иммунного статуса и ангиогенеза у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии. Представленные результаты получены впервые.

Считаем вполне обоснованным заключить, что у пациентов с коморбидной депрессией в сравнении с пациентами без таковой, вульгарный псориаз в стационарной стадии протекает тяжелее и сопровождается более выраженным ухудшением КЖ. Помимо этого, присоединение депрессии сопряжено с эскалацией системных провоспалительных сдвигов у данной категории пациентов. Эти изменения важно учитывать при выборе тактики терапевтического воздействия, а для оценки его эффективности целесообразно проводить анализ изменений баллов по шкале HAD-D.

Кроме того, в нашем исследовании повышенный уровень тревоги имели почти 53,2% пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии. Однако нами не установлено сопряженности тревожных расстройств с клиническими особенностями псориаза, КЖ, а также показателями системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса пациентов.

На основании вышеизложенных результатов можно констатировать следующие выводы, которые, на наш взгляд, являются значимыми для реальной клинической практики:

1. У пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии вне зависимости от степени тяжести обнаружены изменения системного профиля цитокинов, характеризующиеся статистически значимым увеличением в плазме крови концентрации провоспалительных цитокинов IL-6, IL-17, IL-23 и снижением противовоспалительного IL-10. В то же время высокие значения IL-6, IL-17 и низкие значения IL-10 тесно взаимосвязаны с нарастанием

тяжести заболевания, частоты рецидивов, укорочением ремиссии и значительным ухудшением КЖ.

2. У пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии вне зависимости от степени тяжести выявлен дисбаланс локального иммунного статуса, объективизирующийся статистически значимым повышением в пораженной коже содержания CD68+ и CD163+ макрофагов, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, CD117+ тучных клеток на фоне патологического усиления ангиогенеза, а именно, повышения уровня VEGF-A, при ассоциации значений CD68+ макрофагов, CD4+ Т-лимфоцитов и VEGF-A с клиническими показателями: тяжестью заболевания и актуальных клинических проявлений, частотой рецидивов и продолжительностью ремиссии.

3. Соответственно, дисбаланс системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса, а также патологический ангиогенез становятся перспективными молекулярно-клеточными мишенями для терапевтической тактики с целью уменьшения клинических проявлений дерматоза, очищения кожного покрова от эфлоресценций, пролонгации продолжительности безрецидивного промежутка, и таким образом – улучшения КЖ пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии, а динамические изменения в плазме крови показателей IL-6, IL-17 и IL-10 и пораженной коже – значений CD68+ макрофагов, CD4+ Т-лимфоцитов, VEGF-A можно считать маркерами эффективности терапевтического воздействия.

4. Эмоционально-личностный статус пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии вне зависимости от степени тяжести заболевания характеризовался высоким уровнем психологического стресса – у 28,6%, депрессивной симптоматики – 53,2% и тревожных расстройств – 39%. При этом наличие психологического стресса и депрессивных симптомов тесно взаимосвязано с тяжестью заболевания и КЖ, а также уровнем IL-6. Эти данные указывают на перспективность психологического стресса и депрессии как терапевтических мишеней при вульгарном псориазе в стационарной

стадии.

Отсюда возникает обоснованное заключение о целесообразности применения безопасных и доступных методов лечения пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии без риска возможных взаимодействий, обладающих не только иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, но и оказывающих антидепрессивный эффект. В этом контексте в качестве перспективного направления в лечении вульгарного псориаза рассматривается СКЛ, значительная эффективность которого является результатом параллельно использовать природные факторы (в первую очередь, наружную бальнеотерапию) и преформированные физические факторы [15, 29, 75, 85, 94, 166, 177, 206, 254, 367]. Ввиду этого следующий этап нашего исследования был посвящен санаторно-курортному лечению пациентов с вульгарным псориазом легкой и средней степени тяжести в условиях здравницы «Черные воды», а именно, сравнительной эффективности и безопасности сочетанного применения бальнеотерапии (в форме ванн с водой «Аджи-Су» при температуре 36–37 °С по стандартной методике со 2-х суток от момента поступления пациента на СКЛ, ежедневно, 1 раз в день – во второй половине дня; продолжительность процедуры 15 мин., курс из 12 процедур) / ВЛОК (длиной волны 635 нм и мощностью одноразового светового излучения на выходе 2 мвт, временем экспозиции 15 мин.; со 2-х суток от момента поступления пациента на СКЛ по схеме 1 процедура в день – в утренние часы, по два дня с выходными на третий, курсом 8 процедур и исключительно бальнеотерапии (в форме ванн с водой «Аджи-Су» при температуре 36–37 °С по стандартной методике со 2-х суток от момента поступления пациента на СКЛ, ежедневно, 1 раз в день – во второй половине дня; продолжительность процедуры 15 мин., курс из 12 процедур) у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии легкой и средней степени тяжести.

Мы предположили, что сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК благодаря синергизму и аугментации

иммуномодулирующего, противовоспалительного и антиангиогенного эффектов составляющих компонентов при минимальном периоде интерференции (14 дней) позволит достичь улучшения параметров локального иммунологического статуса, патологического ангиогенеза и системного профиля цитокинов, а также улучшения клинических показателей, пролонгации безрецидивного промежутка, повышения комплаентности, улучшения психоэмоционального состояния и КЖ, и, в перспективе – повысить эффективность СКЛ. На сколько нам известно, это первое клиническое исследование, в котором транслируется опыт сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК у пациентов с вульгарным псориазом легкой и средней степени тяжести.

Рассматривая полученные нами результаты у пациентов с вульгарным псориазом легкой степени тяжести, необходимо в первую очередь отметить, что как сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК, так и исключительно бальнеотерапия (ванны с водой «Аджи-Су») проявили потенциальную эффективность по достижению показателей суррогатной комбинированной конечной точки эффективности. Так, после окончания СКЛ (на 14-й день) изменения цитокинов (повышение сывороточных уровней IL-6, IL-17 и снижение IL-10) были статистически значимы относительно исходных и сопоставимы в обеих подгруппах. Разность изменений средних значений IL-6, IL-17 и IL-10 составила соответственно в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК 48,0%, 51,7% и 47,5%, а в подгруппе применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») 46,8%, 49,2% и 44,2%. При этом в обеих подгруппах сывороточные уровни изученных цитокинов после окончания СКЛ (на 14-й день) достигли значений контроля. Эти данные иллюстрируют, что исследуемые тактики СКЛ обладают высокой тождественной эффективностью в отношении коррекции дисбаланса локального иммунного и системного цитокинового профиля, а также

патологического ангиогенеза у пациентов с вульгарным псориазом легкой степени тяжести.

Изменения цитокинов (повышение сывороточных уровней IL-6, IL-17 и снижение IL-10) маркеров локального иммунного статуса – снижение содержания в пораженной коже CD68+ макрофагов и CD4+ Т-лимфоцитов после окончания лечения (на 14-й день) также были статистически значимы относительно исходных и сопоставимы в обеих подгруппах. Разность изменений средних значений CD68+ макрофагов и CD4+ Т-лимфоцитов составила соответственно в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК 66,0% и 75,5%, а в подгруппе применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су» 63,8 % и 74,3%. Кроме того, применение обеих исследуемых тактик СКЛ ассоциировалось с нормализацией в пораженной коже уровней VEGF-A.

Существенным аспектом нашего исследования явилось изучение клинических эффектов исследуемых тактик СКЛ у пациентов с вульгарным псориазом легкой степени тяжести (первичная базовая конечная точка). В ряде исследований доказан высокий терапевтический потенциал и безопасность бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») [91] и ВЛОК при вульгарном псориазе легкой степени тяжести [92]. Вместе с тем в данных исследованиях эти процедуры назначали параллельно с другими физиотерапевтическими методами, и в настоящее время имеется очевидный дефицит работ по оценке клинической эффективности и безопасности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК у пациентов с вульгарным псориазом легкой тяжести, а следовательно, имеется необходимость в проведении такого рода работ.

Анализируя полученные нами результаты, можно обоснованно утверждать о сопоставимости сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК и исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») по параметрам первичной (базовой) конечной точки клинической

эффективности у пациентов с вульгарным псориазом легкой степени тяжести, что подтверждается оценкой по индексу PASI и шкале sPGA. Так, в нашем исследовании как на фоне сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК, так и исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») после окончания СКЛ (на 14-й день) достигнуты высокие результаты – снижение суммарных баллов PASI на 75,3% и 76,2% соответственно без статистически значимых различий между подгруппами. Обращает на себя внимание, что также не было статистически значимых различий между подгруппами по доле пациентов, достигших клинической ремиссии и значительного улучшения: 81,1% и 18,9% соответственно в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК против 77,1% и 22,9% соответственно в подгруппе исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»). Принципиально, что достигнутый эффект сохранялся у пациентов обеих подгрупп и через 3 месяца после окончания СКЛ.

Аналогичные тенденции отмечены при рассмотрении данных по шкале PsGA. При этом не выявлено статистически значимых различий между подгруппами сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК и исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») в доле пациентов с чистой кожей и почти чистой кожей (54,1% и 35,1% соответственно против 54,2% и 34,2% соответственно) и количестве суммарных баллов по шкале sPGA (медиана 1,2 [0,9;1,4] баллов против 1,3 [0,8;1,5] баллов соответственно). Результаты оставались стабильными в обеих подгруппах и через 3 месяца после окончания СКЛ. Достижение клинического улучшения, описанное у пациентов в подгруппах исследуемых тактик СКЛ, соотносится с нормализацией маркеров локального иммунного ответа и системного воспаления.

По результатам нашего исследования была проведена оценка данных в отношении показателей вторичной комбинированной контрольной точки

эффективности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК и исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») – доли пациентов с нивелированием депрессии, снижения показателей по шкале HADS, доли пациентов, достигших снижения влияния заболевания на КЖ и уменьшения показателей на 5 и более баллов опроснику DLQI (на ≥ 5 баллов [183, 344], а также улучшения показателей по опроснику SF-36 спустя 3 и 12 месяцев после окончания СКЛ.

Отмечено улучшение психоэмоционального статуса по результатам шкалы HADS у пациентов с вульгарным псориазом легкой степени тяжести, сопоставимое в обеих подгруппах. Так, через 3 месяца после окончания СКЛ доля пациентов без клинически выраженной депрессии по оценке шкалы HADS составила 91,9% на фоне сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК и 88,6% на фоне исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»), без статистически значимых различий между подгруппами. В обеих подгруппах наблюдались схожие статистически значимые изменения ослабления выраженности депрессии, которая исходно по оценке шкалы HADS соответствовала легкой степени тяжести. На фоне сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК суммарные средние баллы по шкале HADS снизились на 53,6%, а на фоне исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК на 50,8%, не сопровождались статистически значимыми различиями между подгруппами. Вместе с тем доля пациентов без депрессии, увеличившаяся через 3 месяца после окончания СКЛ, и достигнутое снижение баллов по шкале HADS оставалась постоянными в обеих подгруппах через 12 месяцев.

Удержание стабильности течения заболевания в обеих подгруппах подтверждалось также нормализацией или улучшением КЖ по данным опросников DLQI и SF-36 у пациентов с вульгарным псориазом легкой степени тяжести. Через 3 месяца после окончания СКЛ в обеих подгруппах

существенно возросло число пациентов, которые указали на отсутствие влияния заболевания на КЖ: с 5,4% до 70,3% на фоне сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК и с 5,7% до 65,7% на фоне применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»), без статистически значимых различий между подгруппами. Это сопровождалось статистически значимым уменьшением средних суммарных баллов по опроснику DLQI, сопоставимым в обеих подгруппах (-5,1 баллов против -5,0 баллов соответственно). Через 12 месяцев после окончания СКЛ отмечалась тенденция к уменьшению доли пациентов, у которых через 3 месяца после окончания СКЛ заболевание не оказывало влияния на КЖ, и к возрастанию средних суммарных баллов по опроснику DLQI. Вместе с тем эти показатели в обеих подгруппах по-прежнему статистически значимо отличались от исходных (до начала СКЛ). Динамика баллов по опроснику SF-36 также отражала значительное улучшение физической и психической компоненты КЖ и качества жизни в целом в обеих подгруппах. Эффекты на ФК КЖ и ПК КЖ по опроснику SF-36 являлись статистически значимыми и сопоставимыми в подгруппах сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК и исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») как через 3 месяца после окончания СКЛ (медиана баллов против баллов), так и через 12 месяцев после окончания СКЛ (медиана баллов против баллов). Сходные изменения наблюдались и при анализе итогового показателя КЖ по опроснику SF-36: прирост средних суммарных баллов через 3 месяца после окончания СКЛ составил 57,8% на фоне сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК и на 55,5% на фоне применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»). Вышеперечисленные результаты, полученные по данным опросников DLQI и SF-36 в течение 12-и месяцев наблюдения, позволяют констатировать эквивалентность эффективности исследуемых тактик в отношении влияния на КЖ пациентов с вульгарным псориазом легкой степени тяжести.

При этом интересно, что несмотря на продемонстрированные нами в целом схожие профили эффективности исследуемых тактик у пациентов с вульгарным псориазом легкой степени тяжести, сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК превосходило бальнеотерапию (ванны с водой «Аджи-Су») в эффекте по удлинению безрецидивного промежутка (период между окончанием СКЛ и днем наступления снижения эффекта по PASI на 50% и более и по PsGA на 3 и более баллов [149, 370]), фактически на 45%. Наряду с этим в подгруппе данного сочетанного применения продолжительность безрецидивного промежутка достигала 12 месяцев у подавляющего большинства (83,8%) пациентов, тогда как в подгруппе применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») только у 57,1%. Эти факты свидетельствуют о высокой эффективности как самого сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК, так и явном пролонгированном эффекте отдельных компонентов.

Еще одним важным дополнительным параметром, подтверждающим более высокую эффективность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК у пациентов с псориазом обыкновенным легкой степени тяжести, было рассчитанное ОШ развития рецидива в подгруппах изучаемых тактик СКЛ, составившее 0,468. Это указывает, что риск развития рецидива в подгруппе применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») на 46,8 % выше в сравнении с подгруппой сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК.

Таким образом, результаты настоящего этапа исследования позволили установить не меньшую эффективность применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») в сравнении с сочетанным применением бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК в отношении коррекции дисбаланса локального иммунного и системного цитокинового профиля, нивелирования патологического ангиогенеза,

улучшения клинических симптомов, психоэмоционального состояния и качества жизни у пациентов с вульгарным псориазом легкой степени тяжести, но, в противоположность последней, является менее активной в эффекте по пролонгации безрецидивного промежутка.

Особенно важно, что показана безопасность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК и применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») по безопасности у пациентов с вульгарным псориазом легкой степени тяжести.

Аналогичное изучение эффективности и безопасности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК и исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») проведено нами и у пациентов с вульгарным псориазом средней степени тяжести.

При оценке суррогатной комбинированной конечной точки эффективности используемых тактик СКЛ у пациентов с вульгарным псориазом средней степени тяжести показано, что сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК обладает более высокой противовоспалительной активностью: после окончания СКЛ (на 14-й день) выраженность снижения средних сывороточных концентраций провоспалительных IL-6, IL-17 и повышения противовоспалительного IL-10 была статистически более значимой в сравнении с подгруппой исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») и составила соответственно 48,8%, 66,3% и 98,4%. Скорее всего, сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК имело первостепенное значение, поскольку противовоспалительный эффект каждого из составляющих компонентов реализовывался посредством двух разных механизмов действия. Так, противовоспалительный эффект бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») осуществляется через ингибирование активности внутриклеточных сигнальных путей p38 и ERK1/2

MARK и повышение экспрессии противовоспалительного нейропептида соматостатина [351]. Тогда как ВЛОК оказывает противовоспалительный эффект путем блокирования транскрипционной активности NF-kB [257]. Вероятней всего, это и привело к аугментации позитивного системного противовоспалительного эффекта (подавлению продукции провоспалительных цитокинов) бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»). В дополнение к этим данным отмечено превосходство сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК в отношении оптимизации локального иммунного статуса, что нашло подкрепление в статистически значимом и более выраженном в сравнении с подгруппой исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») снижении после окончания СКЛ (на 14-й день) содержания в пораженной коже CD68+ макрофагов (на 39,2 %) и CD4+ Т-лимфоцитов (38,7%). По нашему мнению, более существенное иммуномодулирующее действие сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК сопряжено с эффектом синергизма. Обращают на себя внимание также потенциальные более выраженные антиангиогенные эффекты сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК. Так, в подгруппе этого сочетанного применения после окончания СКЛ (на 14-й день) регистрировались статистически более низкие (на 54,7%) в сравнении с подгруппой исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») уровни в пораженной коже VEGF-A. Этот эффект может быть связан со способностью ВЛОК блокировать PI3K-Akt-сигнальный путь, что приводит к снижению экспрессии VEGF-A [271].

Учитывая тот факт, что дисбаланс цитокинового профиля и иммунного статуса, а также патологический ангиогенез тесно ассоциированы с тяжестью вульгарного псориаза, частотой рецидивов и продолжительностью ремиссии (что объективизируется результатами предыдущего этапа настоящего исследования), полученные нами данные представляются весомым

доказательством реальной эффективности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК у пациентов с вульгарным псориазом средней степени тяжести. Соответственно, вышеприведенные результаты позволяют рассматривать данное сочетанное применение не только как более эффективное, но и как максимально патогенетически обоснованное.

О более высокой эффективности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК у пациентов с вульгарным псориазом средней степени тяжести говорят и данные анализа первичной конечной точки эффективности, показавшие более значительное ослабление тяжести заболевания и улучшение клинических симптомов, что нашло подтверждение в оценке по индексу PASI и шкале sPGA. Так, в подгруппе этого сочетанного применения достигнута более выраженная положительная динамика средних суммарных баллов по индексу PASI в сравнении с подгруппой применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»), сопровождающаяся статистически значимыми различиями между подгруппами: после окончания СКЛ (на 14-й день) средний Δ PASI 71,8% против 52,6% от исходных значений соответственно и через 3 месяца после окончания СКЛ средний Δ PASI 75,8% против 44,7% от исходных значений соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК доля пациентов, достигших клинической ремиссии, после окончания СКЛ (на 14-й день) составила 30,6%, а через 3 месяца после СКЛ достигла 38,9%, что не наблюдалось на фоне применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»). Стоит также отметить, что в подгруппе этого сочетанного применения после окончания СКЛ (на 14-й день) значительное улучшение фиксировалось в 2 раза чаще, составляя 50,0%. Принципиально, что достигнутый эффект сохранялся и через 3 месяца после окончания СКЛ. Аналогичные тенденции отмечены при рассмотрении данных по шкале PsGA.

Так, в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК обнаруживалось статистически значимое превосходство в отношении снижения баллов по шкале sPGA после окончания СКЛ (на 14-й день) (- 1,7 [1,5;1,3] баллов против -0,4 [0,6;0,6] баллов), и через 3 месяца после окончания СКЛ (-1,9 [1,7,1,8] баллов против -0,2 [0,3;0,3] баллов соответственно относительно исходных, $p=0,001$). Отмечено, что в подгруппе этого сочетанного применения доля пациентов с умеренно выраженными симптомами после окончания СКЛ (на 14-й день) сократилась фактически в 9 раз (до 8,3%), а в подгруппе применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») только до 35,2%. Особый интерес представляет тот факт, что в подгруппе этого сочетанного применения положительный клинический эффект продолжал нарастать – доля пациентов с чистой и практически чистой кожей, существенно увеличившаяся на 14-й день, через 3 месяца после окончания СКЛ возросла до 36,1%. В подгруппе применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») такие пациенты не регистрировались. По-видимому, механизм реализации более высокой клинической эффективности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК лежит в синергических плейотропных эффектах каждого из составляющих компонентов, оказывающих воздействие на различные патогенетические звенья заболевания. Полученные данные свидетельствуют о безусловной клинической эффективности и целесообразности сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК на санаторно-курортном этапе лечения пациентов с вульгарным псориазом средней степени тяжести, позволяющего реально повысить его эффективность.

Преимущество сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК в сравнении с применением исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») с вульгарным псориазом средней степени тяжести было также продемонстрировано в отношении достижения

показателей вторичной комбинированной конечной точки эффективности. В частности, через 3 месяца после окончания СКЛ в подгруппе этого сочетанного применения доля пациентов без депрессивных расстройств по данным шкалы HADS возросла фактически в 2 раза (с 41,7% до 80,6%), а в подгруппе применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») практически не изменилась. Динамика средних суммарных баллов по шкале HADS через 3 месяца показала значительно более выраженное и статистически значимое снижение относительно исходных в подгруппе сочетанного применения: медиана разности изменений между подгруппами исследуемых тактик составила 6,7 баллов и была статистически значимой. Эти данные подтверждают, что сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК в сравнении с применением исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») обладает более высокой эффективностью в отношении регресса депрессивных расстройств у пациентов с вульгарным псориазом средней степени тяжести. Считаем это особенно значимым в свете доказательств того, что наличие депрессивных расстройств у пациентов с вульгарным псориазом является одним из ведущих предикторов существенного возрастания потребления ресурсов системы здравоохранения и более высоких затрат на лечение [315]. Мы не можем обоснованно судить об антидепрессивных свойствах ВЛОК, но нельзя обойти вниманием тот факт, что при добавлении его к бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») наблюдалась стабилизация психоэмоционального статуса, тем более что никто из пациентов не получал антидепрессивной и противотревожной терапии в период до и во время СКЛ. Вместе с тем аналогичное положительное воздействие ВЛОК на психоэмоциональное состояние было отмечено и в других ранее выполненных исследованиях. В частности, на фоне лечения ВЛОК зафиксировано существенное ослабление выраженности депрессивных расстройств и тревожных симптомов у пациентов с фибромиалгией бронхиальной астмой и ювенильным

идиопатическим артритом [169, 243, 279]. Вероятно, положительное воздействие ВЛОК на психоэмоциональное состояние обусловлено его синергическим эффектом в отношении рецепторов μ -эндорфина и серотонина, а также интенсификацией экспрессии и активности IV митохондриального комплекса в префронтальной коре (существенно снижены при тревожно-депрессивных расстройствах [256].

Фундаментально значимым считаем факт параллельного более выраженного улучшения КЖ в подгруппе сочетанного применения, что объективизировано в динамике доли пациентов без влияния заболевания на КЖ по опроснику DLQI и средних баллов по опросникам DLQI и SF-36 через 3 и 12 месяцев после окончания СКЛ. Так, в подгруппе этого сочетанного применения доля пациентов без влияния заболевания на КЖ по данным опросника DLQI статистически значимо превышала аналогичный показатель в подгруппе исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») через 3 месяца после окончания СКЛ в 3,8 раза, составив 30,6% против 8,1% соответственно, а через 12 месяцев после окончания СКЛ в 7,2 раза (19,4% против 2,7% соответственно). Схожие изменения наблюдались и при анализе снижения баллов по опроснику DLQI: через 3 месяца после окончания СКЛ разность изменений баллов между подгруппами сочетанного применения и исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») по отдельным доменам составила в среднем 26,2%, а по средним суммарным баллам – 30,6% (2,9 балла) и была статистически значимой. Данный эффект сохранялся на удовлетворительном уровне и через 12 месяцев после окончания СКЛ. Представленные данные позволяют констатировать, что это сочетанное применение сопровождается восстановлением повседневной и социальной активности пациентов. Важно отметить, что динамические изменения КЖ по опроснику DLQI у наших пациентов не были взаимосвязаны с таким значимым показателем, как исходная степень тяжести вульгарного псориаза. Эти данные соотносятся с опубликованными результатами исследования Yang

J. et al., в котором приняли участие 4125 пациентов с вульгарным псориазом. В отношении оценки КЖ по опроснику SF-36 продемонстрировано, что в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК через 3 месяца после окончания СКЛ достигнуто статистически значимое превосходство как с точки зрения повышения оценки физической компоненты, так и психической, что иллюстрировалось динамикой средних баллов по доменам опросника SF-36, отражающих ПК КЖ: ЖА, СФ, РФЭС и ПЗ (почти на 50%) и сочетающееся с существенным приростом баллов ПК КЖ на 39,5%, в то время как в подгруппе исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») прирост этого параметра составил лишь 10,6%. Достигнутый прирост баллов по ФК КЖ и ПК КЖ сохранялся без статистически значимых изменений и через 12 месяцев после окончания СКЛ. Безусловно, это связано с более высокой долей пациентов без депрессивных расстройств и симптомов тревоги, а также более существенным ослаблением выраженности тревожно-депрессивной симптоматики в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК. Через 3 месяца после окончания СКЛ в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК столь же выражено повысились средние суммарные баллы оценки КЖ по опроснику SF-36 (+30 баллов против +16,5 баллов в подгруппе применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»). Через 12 месяцев после окончания СКЛ достигнутое в подгруппе этого сочетанного применения увеличение средних суммарных баллов оценки КЖ по опроснику SF-36 сохранялось и относительно исходных показателей оставалось заметно (статистически значимо) выше (на 36,1%). Между тем в подгруппе применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») выявлен значительный регресс средних суммарных баллов оценки КЖ по опроснику SF-36 – практически до исходных (до начала СКЛ). В принципе, полученные данные в отношении изменений оценки КЖ отражают эффекты

исследуемых тактик с позиции пациента. Вышеперечисленные результаты дали нам возможность обоснованно говорить о значительном положительном влиянии сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК с точки зрения стабилизации/улучшения физической и психологической компоненты КЖ пациентов с вульгарным псориазом средней степени тяжести. При этом актуально подчеркнуть, что оценка КЖ представляет собой не статичный, а динамичный параметр, обусловленный не только психоэмоциональным статусом пациента, но и непосредственно уровнем комплаентности [103, 290]. Отмеченный нами характер динамики баллов по опросникам DLQI и SF-36 в подгруппах исследуемых тактик СКЛ дает все основания полагать, что сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК у пациентов с вульгарным псориазом средней степени тяжести способствует существенной интенсификации удовлетворенности проводимым лечением и этот факт можно интерпретировать как повышение мотивации и комплаентности. Эти данные вселяют надежду, потому как доказано, что у пациентов с вульгарным псориазом вне зависимости от степени тяжести именно низкий уровень комплаентности является важным фактором неоптимальных эффектов проводимого лечения [103].

Наряду с этим в нашем исследовании показано что сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК превосходило бальнеотерапию (ванны с водой «Аджи-Су») в эффекте по удлинению безрецидивного промежутка фактически на 37,9%. При этом в подгруппе данного сочетанного применения продолжительность безрецидивного промежутка достигала 12 месяцев у подавляющего большинства (78,8%) пациентов, тогда как в подгруппе применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») только у 23,5%. С нашей точки зрения, это сочетанное применение имело первостепенную значимость, поскольку доказано, что ВЛОК, изменяя регуляторные структуры организма различных

уровней его организации [44], обеспечивает потенцирование положительного терапевтического эффекта и продление фазы последствия. Такая контаминация позволяет значительно сократить сроки лечения и пролонгировать длительность ремиссии [48].

Как уже отмечалось, еще одним важным дополнительным параметром, подтверждающим более высокую эффективность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК у пациентов с псориазом обыкновенным средней степени тяжести, было рассчитанное ОШ развития рецидива в подгруппах изучаемых тактик СКЛ, составившее 0,478. Это указывает, что риск развития рецидива в подгруппе применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») на 47,8 % выше в сравнении с подгруппой сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК. На основе полученных данных можно констатировать, что сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК является действенным вариантом противорецидивного лечения при вульгарном псориазе средней степени тяжести.

Таким образом, в результате проведенного настоящего этапа исследования подтверждена более высокая эффективность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК в сравнении с применением исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») по первичной суррогатной контрольной точке – разности изменений уровней показателей психоэмоционального стресса и цитокинов, а также наличие статистически значимых различий по первичной базовой и вторичной комбинированной конечным точкам у пациентов с псориазом обыкновенным средней степени тяжести.

Особенно важно, что продемонстрирована безопасность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК (не зафиксировано ни одного НЯ). Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой

«Аджи-Су») / ВЛОК и применения исключительно бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») по безопасности у пациентов с вульгарным псориазом средней степени тяжести.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что полученные в рамках настоящего исследования результаты всецело подтвердили нашу гипотезу: сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК способствует повышению эффективности СКЛ у пациентов с вульгарным псориазом легкой и средней степени тяжести.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание данные настоящего исследования, доказывающие высокую результативность сочетанного применения бальнеотерапии и ВЛОК в отношении нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также патологического ангиогенеза, это сочетанное применение можно считать эффективным, патогенетически обоснованным и безопасным методом санаторно-курортного лечения пациентов с легкой и средней степенью тяжести вульгарного псориаза. Эти данные позволяют рекомендовать сочетанное применение бальнеотерапии и ВЛОК включить в стандартный комплекс СКЛ пациентов с легкой и средней степенью тяжести вульгарного псориаза с целью его оптимизации в условиях здравницы «Черные воды», улучшения течения заболевания, а также психоэмоционального состояния и качества жизни.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии выявлено статистически значимое повышение в плазме крови концентраций провоспалительных цитокинов: IL-6 – в 1,7 раз ($p=0,001$), IL-17 – в 3,1 ($p<0,001$), IL-23 – в 2,7 раза ($p<0,001$) в сравнении с контрольной группой; IL-10 был ниже в 2,0 раза ($p=0,001$). Установлена статистически значимая прямая высокая сопряженность значений IL-6 и IL-17 с ССБ PASI ($r=0,88$ и $p<0,001$; $r=0,73$ $p=0,001$ соответственно); корреляции средней силы IL-10 с частотой рецидивов вульгарного псориаза ($r=-0,66$; $p=0,001$) и продолжительностью ремиссии ($r=0,59$; $p<0,001$). Кроме того, обнаружена значимая положительная сопряженность между значением IL-17 и ССБ DLQI ($r=0,61$; $p=0,001$). В отношении маркеров локального иммунного статуса и ангиогенеза обнаружено увеличение содержания CD4⁺-Т-лимфоцитов в 11,9 раз и CD8⁺-Т-лимфоцитов в 5,7 раз ($p <0,001$); CD68⁺ в 12,5 раз ($p=0,001$), CD163⁺ – в 2,7 раз ($p=0,002$), CD117⁺ – 2,3 раза ($p=0,001$), VEGF-A в 5,5 раза ($p <0,001$).

2. Эмоционально-личностный статус пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии характеризовался высоким уровнем психологического

стресса – у 100,0%, депрессивной симптоматики – у 45,5% и тревожных расстройств – у 28,2%. Уровень психоэмоциональных расстройств у больных псориазом коррелировал со степенью тяжести и продолжительностью заболевания. У пациентов обыкновенным псориазом наблюдается высокий уровень психоэмоциональных расстройств – 51,9% и низкая оценка КЖ, оценка психического здоровья коррелирует с PASI, длительностью заболевания, выраженностью депрессивных и тревожных расстройств ($r=-0,068$; $p=0,012$, $r=-0,56$; $p=0,001$).

3. Получены данные о том, что комбинированный метод санаторно-курортного лечения способствует выраженному снижению уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-17, IL-23) и повышению IL-10. В подгруппе с комбинированной терапией (бальнеотерапия + ВЛОК) уровень IL-6 снизился на 48,0%, IL-17 — на 51,7%, IL-23 — на 25,2%, IL-10 повысился на 47,5% уже на 14-й день СКЛ ($p<0,05$). Сочетание бальнеотерапии и ВЛОК оказывает более выраженный антиангиогенный эффект по сравнению с монотерапией, что подтверждается снижением экспрессии VEGF-A на 54,7%, тогда как при применении только бальнеотерапии снижение составило 26,4%. Это сопровождалось статистически достоверным уменьшением количества CD68+ макрофагов (на 66,0%) и CD4+ Т-лимфоцитов (на 75,5%) в очагах поражения.

4. Установлено, что сочетанное применение бальнеотерапии и ВЛОК положительно влияет на клинические показатели: после окончания СКЛ (на 14-й день) средний Δ PASI 71,8% против 52,6% от исходных значений соответственно и через 3 месяца после окончания СКЛ средний Δ PASI 75,8% против 44,7% в сравнении с группой получавших бальнеотерапию. Психоэмоциональное состояние пациентов значительно улучшилось после СКЛ, особенно в группе с комбинированной терапией. Аналогичные тенденции отмечены при рассмотрении данных по шкале PsGA. Так, в

подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК обнаруживалось статистически значимое превосходство в отношении снижения баллов по шкале sPGA после окончания СКЛ (на 14-й день) (- 1,7 [1,5;1,3] баллов против -0,4 [0,6;0,6] баллов), и через 3 месяца после окончания СКЛ (-1,9 [1,7,1,8] баллов против -0,2 [0,3;0,3] баллов соответственно относительно исходных, $p=0,001$). Доля пациентов без тревожных расстройств увеличилась с 67,8% до 85,7% ($p=0,043$), без депрессивных — с 50,0% до 71,4% ($p=0,004$). Средние значения по шкалам HARS и HDRS снизились с 18,3 до 11,1 и с 9,4 до 7,2 баллов соответственно ($p<0,05$), эффект сохранялся через 6 месяцев. Существенно улучшилось качество жизни у пациентов, получавших сочетанное лечение (КЖ), оцениваемое по опросникам DLQI на 50,8% и SF-36 на 39,5%. Через 3 месяца после СКЛ доля пациентов без влияния заболевания на КЖ по DLQI составила 30,6% против 8,1% в группе с одной бальнеотерапией ($p<0,01$); через 12 месяцев — 19,4% против 2,7%. Показатели SF-36 по всем шкалам также статистически достоверно превышали значения до лечения и показатели контрольной группы. Применение комплексного метода (бальнеотерапия и ВЛОК) интенсифицирует короткий курс санаторно-курортного лечения, данный метод может быть рекомендован и внедрён в широкую практику лечения и реабилитации больных псориазом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях оптимизации процесса лечения и повышения эффективности реабилитации пациентов, страдающих лёгкой и средней степенью тяжести вульгарного псориаза, в санатории «Чёрные воды» предлагается внедрить комплекс процедур, включающий бальнеотерапию (ванны с водой «Аджи-Су» при температуре 37°C, продолжительность процедуры 15 мин., ежедневно, во второй половине дня, курсом 12 процедур) и внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). (путем венопункции в локтевую или подключичную вену в режиме 1 сеанс через день – в утренние часы, курсом 7 сеансов).
2. Для оценки эффективности санаторно-курортного лечения пациентов с вульгарным псориазом лёгкой и средней степени тяжести рекомендуется проводить комплексный мониторинг. Он включает в себя субъективную оценку тяжести заболевания с использованием индекса PASI, оценку психоэмоционального состояния по шкалам HARS и HDRS, а также оценку качества жизни с помощью опросников SCL-90-R и SF-36. Данный подход позволяет всесторонне оценить результаты лечения и при необходимости внести коррективы в терапевтические схемы.
3. В рамках диагностики пациентов, страдающих вульгарным псориазом в лёгкой и средней степени тяжести, к направлению на санаторно-курортное лечение, необходимо провести комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее анализ наиболее значимых биохимических маркеров системного профиля цитокинов (IL-6, 10, 17, 23) и локального иммунного статуса (CD163+, CD68+, CD56+, CD4+, CD8+ и CD117+), которые являются ключевыми факторами, определяющими особенности клинической картины

заболевания, продолжительность безрецидивного периода, психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВП – вульгарный псориаз

КЖ – качество жизни

EDC - эпидермальный комплекс дифференцировки

ГГНО - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

АМП - антимикробный пептид

VEGF (vascular endothelial growth factor) - эндотелиальный фактор роста сосудов

ПЭР - психоэмоциональных расстройств

СКЛ - санаторно-курортное лечение

ВЛОК - внутривенное лазерное отсвечивание крови

НИЛИ - низкоинтенсивным лазерным излучением

IL – интерлейкин

ICAM - молекула клеточной адгезии, присутствующая на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток

VCAM – васкулярная молекула клеточной адгезии

ФНО (α и γ) - фактор некроза опухоли (α и γ)

VEGF - сосудистый эндотелиальный фактор роста

TGF α - трансформирующий фактор роста альфа

TNF(α и γ) - фактор некроза опухоли (α и γ)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамович, С. Г. Неспецифическая адаптационная реактивность и ее роль в физиотерапии / С. Г. Абрамович. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2001. – Т.24, No 1. – С.5–9.
2. Абрамович, С. Г. Фототерапия / С. Г. Абрамович. – Иркутск : РИО ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, 2014. – 200 с. – Текст : непосредственный.
3. Архангельский, А. В. Влияние инфракрасного лазера на морфоэнзимологию и кислородный баланс раны в эксперименте / А. В. Архангельский, О. Г. Астафьева, И. В. Исупов. – Текст : непосредственный // Архив патологии. – 1980. –Т. 42, No 6. – С. 19–23.
4. Бабаев, О. Р. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза / О. Р. Бабаев, О. О. Мельниченко. – Текст : непосредственный // Вестник последиplomного медицинского образования. – 2017. – No 2. – С. 136–140.
5. Бадалов, Н. Г. Грязелечение: теория, практика, проблемы и перспективы / Н. Г. Бадалов, С. А. Крикокова. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – Т.89, No 3. – С. 50–54.
6. Бадретдинов, Р. Р. К вопросу оценки эффективности санаторно-курортного лечения / Р. Р. Бадретдинов. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2007. – No 1.– С.38– 39.
7. Бакулев, А. Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе.

- Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии / А. Л. Бакулев. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – No 5. – С. 32–38.
8. Баткаева Н.В., Перспективы таргетной терапии в лечении псориаза средней и тяжелой степени тяжести/ О. Ю. Олисова, Э. А. Баткаев А. А. – Текст: непосредственный // Вестник последипломного медицинского образования. – 2025. – No 2. – С. 3–10.
9. Брынина А.В. Клиническая характеристика, качество жизни и коморбидная патология пациентов с псориазом / Брынина А.В. – Текст : непосредственный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 22, No 1. –С.56–60.
10. Владимирова И.С., Псориаз и коморбидная психическая патология: параллели и пересечения/ Л. С. Круглова, Е. Д. Кочерева, М. А. Самушия – Текст : непосредственный // Психиатрия. – 2023. – Т. 22, No 6. – С. 82–88.
11. Влияние лазерного излучения на иммунокомпетентные клетки / В. Н. Шабалин, Т. В. Иваненко, Т. В. Скокова [и др.]. – Текст : непосредственный // Лазеры и медицина: сб. тез. докл. Междунар. Конф. – Ташкент; Москва, 1989. – С. 143–144.
12. Гулиев М.О., Современные взгляды на патогенез псориаза/ А. С. Мугутдинова, А. М. Магомедова, Д. Ю. Каримова – Текст : непосредственный// Вестник последипломного медицинского образования. – 2024. – No 4. – С. 19–24.
13. Дегтяренко, С. А. О пользе йодобромных ванн / С. А. Дегтяренко. – Текст : непосредственный // Главный врач Юга России. – 2016. – No 48. – С. 39–40.
14. Действие лазера на окислительно-восстановительные системы крови / О. Е. Колесова, Л. М. Алексеева, И. Т. Васильев [и др.]. – Текст : непосредственный // Низкоинтенсивные лазеры в медицине: материалы Всесоюз. симп. – Обнинск, 1991. – Ч. 1. – С. 57–58.

15. Дерматокурортология – актуальное направление медицинской реабилитации населения РФ с учетом санаторно-курортного потенциала Республики Крым / О. А. Притуло, Д. В. Прохоров, О. И. Жумыкина, М. Б. Испирьян. – Текст : непосредственный // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2016. – No 3. – С.49–51.
16. Еремина А.А., Психодерматологические аспекты псориаза, современное состояние проблемы/ А. В. Таганов, И. А. Горланов, Д. В. Заславский, Д. В. Козлова, А. Д. Заславский, И. Г. Сергеева – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. –2025. – Т.24 No 4. – С. 403–411.
17. Донцова Е. В. Комплексная терапия псориаза, протекающего на фоне метаболического синдрома / Е. В. Донцова, Л. С. Круглова, О. Ю. Олисова. – Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. –2018. – Т. 12, No 6. – С. 253–260.
18. Жукова О.В., Артемьева С.И. Ингибиторы интерлейкина-23 в лечении псориаза: современные перспективы и новые горизонты / С. И. Артемьева – Текст : непосредственный // Медицинский совет. –2025. – Т. 19, No 2. – С. 59–64.
19. Заболеваемость псориазом в зависимости от региона Российской Федерации / Ж. В. Гудинова, В. А. Охлопков, Е. И. Полещук, Г. Н. Жернакова. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2018. – No 2. – С.85–89.
20. Зырянов, С. К. Фармакоэкономическое исследование препаратов, применяемых при лечении псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у пациентов с неэффективностью базовой системной терапии / С. К. Зырянов, А. Е. Чербади, Д. Ю. Белоусов. – Текст : непосредственный // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, No 4. –С. 91–97.
21. Зырянов, Б. Н. Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии / Б. Н. Зырянов, В. А. Евтушенко, З. Д. Кицманюк. – Томск : СТТ, 1998. – 336 с. – Текст : непосредственный.

22. Изменение сорбции катехоламинов на мембране эритроцитов при воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения / О. Г. Астафьева, Г. Е. Брилли, С. Г. Петрышева, Т. П. Романова. – Текст : непосредственный // Низкоинтенсивные лазеры в эксперименте и клинике: сб. науч. работ. – Саратов, 1992. – С. 8–10.
23. Илларионов, В. Е. Теория и практика лазерной терапии : Учебное руководство / В. Е. Илларионов. – Москва : Издательство Либроком, 2017. – 150 с. – Текст : непосредственный.
24. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, Дж. Ф. Николас [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – No 1. – С. 35–48.
25. Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени / О. С. Костарева, А. Г. Габдулхаков, И. А. Коляденко [и др.]. – Текст : непосредственный // Успехи биологической химии. – 2019. – No 59. – С. 393–418.
26. Ипохондрия *sine materia* как психосоматическая проблема (на модели ипохондрических расстройств, реализующихся в пространстве кожного покрова) / А. Б. Смулевич, И. Ю. Дороженко, Д. В. Романов, А. Н. Львов. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – No 1. – С.14–25.
27. Карапетян, Ш. В. Патогенетическая роль цитокинов при псориазе / Ш. В. Карапетян, Х. М. Хачикян. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2018. – No 2. – С. 90–93.
28. Катунина, О. Р. Иммуноморфологическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата при псориазе / О. Р. Катунина. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – No 2. – С. 25–28.
29. Кирьянова, В. В. Псориаз: значение физиотерапевтических факторов в

- комплексной терапии хронического дерматоза / В. В. Кирьянова, Ю. С. Егорова, Е. В. Петрова. – Текст : непосредственный // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, No 1. – С.154–64.
30. Клиническая физиотерапия : справочное пособие. – Текст : непосредственный / под ред. И. Н. Сосина. – Киев : Здоровье, 1996. – С. 453–5.
31. Колоколов, А. П. Физиотерапевтическая больница «Черные воды»: история, современное состояние, перспективы развития / А. П. Колоколов, А. В. Громова, Л. В. Самотейкина. – Текст : непосредственный // Вестник физиотерапии и курортологии. –2013. – Т. 16, No 4. – С. 67–69.
32. Короткий, Н. Г. Современная наружная и физиотерапия дерматозов / Н. Г. Короткий, А. А. Тихомиров, О. А. Сидоренко ; под ред. Н. Г. Короткого. – Москва : Экзамен, 2007. – 703 с. – Текст : непосредственный.
33. Корочкин, И. М. Механизмы терапевтической эффективности излучения гелий-неонового лазера / И. М. Корочкин, Е. В. Бабенко. – Текст : непосредственный // Советская медицина. –1990. – No 3. – С. 3–8.
34. Корсунская, И. М. Оценка содержания интерлейкина-31 в сыворотке крови больных тяжелыми формами псориаза / И. М. Корсунская, О. О. Мельниченко. – Текст : непосредственный // Медицинский алфавит. – 2018. – No 31. – С. 9–11.
35. Кочергин, Н. Г. Особенности репертуара T-клеточных рецепторов при псориазе / Н. Г. Кочергин, А. А. Парамонов. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – No 2. – С. 97.
36. Кошевенко, Ю. Н. Проблемы психосоматики в дерматокосметологии / Ю. Н. Кошевенко. – Текст : непосредственный // Косметика и медицина. –2002. – No 2. – С. 18–25.
37. Круглова, Л. С. Блокада интерлейкина-17- новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза / Л. С. Круглова, С. В. Моисеев. – Текст : непосредственный // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, No 2. – С. 5–12.

38. Круглова, Л. С. Псориаз и психиатрическая коморбидность / Л. С. Круглова, А. В. Пушкина, А. А. Хотко. – Текст : непосредственный // Фарматека. – 2019. – No 8. – С. 8–12.
39. Кубанов, А. А. Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита / А. А. Кубанов, А. Э. Карамова, О. Г. Артамонова. – Текст : непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2018. – No 6. – С. 722–726.
40. Кубанов, А. А. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра) / А. А. Кубанов, Е. В. Богданова. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98, No 2. – С. 33–41.
41. Кубанова, А. А. Иммуноморфология и морфогенез очагов пораженной кожи при псориазе / А. А. Кубанова, О. Р. Катунина. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – No 1. – С. 70–79.
42. Курортология и физиотерапия / под ред. В. М. Боголюбова. – Москва : Медицина, 1985. – 640 с. – Текст : непосредственный.
43. Лазерная терапия и профилактика: учебное пособие / А. В. Картелишев, А. Г. Румянцев, А. Р. Евстигнеев [и др.]. – Москва : Практическая медицина, 2012. – 397 с. – Текст : непосредственный.
44. Мартынов А.А. Социальные характеристики российских пациентов с псориазом и псориазом артропатическим/ А. В. Власова, О. С. Мишина, Г. В. Лукьянова – Текст : непосредственный // Фарматека. – 2023. – No 13. – С. 71–76.
45. Меркушова, Е. Д. Механизмы врожденного иммунитета в патогенезе псориаза: подходы к таргетной терапии / Е. Д. Меркушова, Е. М. Хасанова, Л. В. Ганковская. – Текст : непосредственный // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, No 3. – С. 449–458.
46. Механизм действия сероводородной бальнеотерапии в свете представлений о синдроме системного воспалительного ответа / И. П.

Бобровницкий, Л. С. Ходасевич, Г. Д. Ибадова, О. Ш. Куртаев. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2005. – No 3. – С. 47–52.

47. Москвин, С. В. Комбинированная лазерная терапия больных псориазом, включающая внутривенное лазерное освечивание крови и местное воздействие на очаги. – Текст : непосредственный / С. В. Москвин, С. Р. Утц, Д. А. Шнайдер // Лазерная медицина. – 2015. – Т. 19, No 4. – С. 44–48.

48. Москвин, С. В. Лазерная терапия аппаратами серии «Матрикс» и «Лазмик» / С. В. Москвин, Г. Н. Пономаренко. – Москва; Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2015. – 208 с. – Текст : непосредственный.

49. Мяделец, В. О. Морфологические маркеры псориаза в стадии обострения, локализованного в дерме (морфометрическое исследование) / В. О. Мяделец, О. Д. Мяделец. – Текст : непосредственный // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 11, No 4. – С. 40–52.

50. Наружная бальнеотерапия: механизмы и лечебные эффекты / Е. В. Владимирский, Т. Н. Фильцагина, В. Е. Владимирский [и др.]. – Текст : непосредственный // Курортная медицина. – 2017. – No 4. – С. 19–25.

51. Некипелова, А. В. Азотно-кремнистые термальные воды в терапии больных псориазом (К 155-летию санатория «Анненские Воды») / А. В. Некипелова. – Текст : непосредственный // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2021. – № 1. – С. 29–31.

52. Некипелова, А. В. К эффективности бальнеотерапии у больных хроническими дерматозами / А. В. Некипелова. – Текст : непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – No 1. – С. 56–62.

53. Оксид азота в химии, биологии и медицине / В. А. Доровских, Т. А. Баталов, А. А. Сергиевич, Г. Е. Уразова. – Благовещенск : АГМА, 2008. – 40 с. – Текст : непосредственный.

54. Олефиренко, В. Т. Водотеплолечение / В. Т. Олефиренко. – Текст : непосредственный. – Москва : Медицина, 1986. – С. 19–61.

55. Особенности нарушений в системе цитокинов и липидного обмена у больных псориазом / М. В. Ахлупкина, А. А. Свистунов, А. Л. Бакулев [и др.]. – Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – No 2. – С. 434–437.
56. Павленко, В. В. Внутривенное облучение крови HeNe лазером в клинике / В. В. Павленко, А. А. Мартино. – Текст : непосредственный // Клиническое и экспериментальное применение новых лазерных технологий : материалы Междунар. конф. – Москва; Казань, 1997. – С. 401.
57. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита. / Е. В. Матушевская, М. В. Коновалова, Е. В. Владимирова, Е. В. Свирцевская. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, No 5. – С. 634–642.
58. Патрушев, А. В. Особенности цитокинового профиля и результативность санации очагов хронической инфекции у больных псориазом / А. В. Патрушев, А. В. Самцов, А. В. Сухарев. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, No 2. – С. 32–40.
59. Пинегин, Б. В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза / Б. В. Пинегин, О. Л. Иванов, В. Б. Пинегин. – Текст : непосредственный // Иммунология. – 2012. – No 4. – С. 213–219.
60. Поберская, В. А. Состояние и перспективы развития бальнеогрязелечения на курортах Крыма / В. А. Поберская. – Текст : непосредственный // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т.15, No 5. – С. 264–265.
61. Притуло, О. А. Комплексная оценка динамики показателей ангиогенеза у больных псориазом при лечении метотрексатом / О. А. Притуло, А. А. Петров. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т. 99, No 1. – С. 37–47.
62. Психодерматология : современное состояние проблемы / А. Б.

- Смулевич, О. Л. Иванов, А. Н. Львов, И. Ю. Дороженков. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – №11. – С. 4–14.
63. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии / А. Л. Бакулев, Т. В. Фитилева, Е. А. Новодережкина [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – № 3. – С. 67–76.
64. Распространенность генетических факторов риска псориаза среди населения Российской Федерации / А. А. Кубанов, А. А. Кубанова, А. Э. Карамова, А. А. Минеева. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 6. – С. 69–76.
65. Родионов, А. Н. Дерматовенерология: полное руководство для врачей / А. Н. Родионов. – Санкт-Петербург : РФ: Наука и Техника, 2014. – 1200 с. – Текст : непосредственный.
66. Роль регуляторных Т-клеток в патогенезе псориаза: обзор литературы / К. Маттоцци, М. Салви, С. Д'Эпиро [и др.]. – Текст : непосредственный // РМЖ. Дерматология. – 2016. – № 10. – С. 642–650.
67. Санаторно-курортное лечение болезней кожи / Н. В. Маньшина, В. С. Севрюкова, А. М. Соловьев, Л. М. Кулешова. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2008. – № 1–2. – Р.67–75.
68. Сафроненко, В. А. Физиотерапия и физиопрофилактика: учеб.-метод. пособие / В. А. Сафроненко, М. З. Гасанов; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, каф. внутренних болезней с основами общей физиотерапии No 1. – Ростов-на-Дону : Изд-во РостГМУ, 2015. – 107 с. – Текст : непосредственный.
69. Сенникова, С. В. Семейство интерлейкина-36 как новый регулятор воспалительного ответа в барьерных тканях. / С. В. Сенникова, А. П. Топтыгина. – Текст : непосредственный // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 49–60.
70. Симакова Н.А., Газообразные посредники в нервной системе / Ю. Ю.

- Винник, П. А. Шестерня. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2025. – Т. 28, No 6. – С. 716–727.
71. Симбирцев, А. С. Новые возможности применения цитокинов в дерматологии и косметологии / А. С. Симбирцев. – Текст : непосредственный // Вестник эстетической медицины. – 2010. – Т. 9, No 2. – С. 44–50.
72. Скупченко, В. В. Экспериментальное и клиническое применение лазерного излучения в коррекции репаративного морфогенеза / В. В. Скупченко, Е. С. Милюдин. – Текст : непосредственный // Лазер и здоровье – 99 : материалы Междунар. конгр. – Москва, 1999. – С. 481–482.
73. Смольяникова, В. А. Роль IL-17A и нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе псориаза / В. А. Смольяникова, А. Э. Карамова, М. А. Нефедова. – Текст : непосредственный // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, No 1. – С. 30–37.
74. Современная бальнеофизиотерапия / С. Ю. Белов, И. Н. Шестов, Л. Т. Гильмутдинова [и др.]. – Пермь, 2005. – 234 с. – Текст : непосредственный.
75. Современные подходы к физиотерапии и профилактике псориаза (обзор литературы) / Е. В. Донцова, Л. А. Новикова, Т. М. Бахметьева, Л. Н. Борзунова – Текст : непосредственный. // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – No 2. – С. 148–151.
76. Сравнение бальнеотерапии и бальнеотерапии в сочетании с магнитолазерной терапией на санаторно-курортном этапе лечения больных с истинной экземой / Л. Н. Гуменюк, Ю. В. Шеренговская, Н. А. Горлова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2023. – Т. 100, No 4. – С. 28–38.
77. Сравнительный анализ эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения и пува-терапии в лечении псориаза / А. С. Шахова, А. Г. Куликов, А. В. Герцен [и др.]. – Текст : непосредственный // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2010. – No 4. – С. 16–20.
78. Сухарев, А. В. Медико-психологическая коррекция в условиях

дерматологического стационара / А. В. Сухарев, Р. Н. Назаров. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 25–27.

79. Улащик, В. С. Физико-химические свойства кожи и действие лечебных физических факторов / В. С. Улащик. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т. 95, № 1. – С.4–13.

80. Физико-химические механизмы биологического действия лазерного излучения / Н. Н. Девятков, С. М. Зубкова, И. Б. Лапурин, Н. С. Макеева. – Текст : непосредственный // Успехи современной биологии. – 1987. – Т. 103, вып. 1. – С. 31–43.

81. Физиотерапия в дерматологии / Л. С. Круглова, К. В. Котенко, Н. Б. Корчажкина, С. Н. Турбовская. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 304 с. – Текст : непосредственный.

82. Физиотерапия и курортология : руководство : в 3 кн. / под ред. В. М. Боголюбова. – Москва : БИНОМ, 2017. – Кн. 3. – 312 с. – Текст : непосредственный.

83. Физиотерапия и курортология : руководство : в 3 кн. / под ред. В. М. Боголюбова. – Москва : БИНОМ 2008. – Т. 3. – С.236–9. – Текст : непосредственный.

84. Физиотерапия и курортология : руководство : в 3 кн. / под ред. В. М. Боголюбова. – Москва : БИНОМ. – Т. 2. – С. 205–36. – Текст : непосредственный.

85. Физиотерапия псориаза. Современные методические подходы / И. С. Евстигнеева, А. Г. Куликов, О. В. Ярустовская [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т. 95, № 1. – С. 53–58.

86. Хайрутдинов, В. Р. Иммунный патогенез псориаза / В. Р. Хайрутдинов, И. Э. Белоусова, А. В. Самцов. – Текст : непосредственный // Вестник

дерматологии и венерологии. – 2016. – No 4. – С. 20– 26.

87. Хохлов А.Л., Оценка уровня тревожно-депрессивных расстройств, качества жизни, приверженности к терапии у пациентов с бляшечным псориазом // Е. И. Самарина, Е. Г. Лилеева – Текст : непосредственный // Качественная клиническая практика. – 2024. – No 3. – С. 3– 10.

88. Цитокиновый дисбаланс в иммунопатогенезе псориаза / Ф. Х. Камилов, Н. А. Муфазалова, О. М. Капулер [и др.]. – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2015. – No 1–5. – С. 1065–1071.

89. Чумак Т. Э. Комплексное лечение депрессивных расстройств с применением внутрисосудистого лазерного облучения крови / Т. Э. Чумак, В. Н. Березовский, Л. В. Панченко. – Текст : непосредственный // Медицинская и психологическая реабилитация и абилитация. сборник научных работ / под ред. проф. О. А. Панченко. – Киев: КВИЦ, 2014. – С. 244–251.

90. Этапы наружной терапии разных форм псориаза / Е. В. Пирузян, Л.Т. Тогоева, С. С. Аветикян [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2007. – No 2. – С. 71–74.

91. Эффективность использования лечебных факторов местного бальнеологического курорта "Черные воды" (Крым) в этапной терапии больных псориазом / М. В. Нгема, Г. А. Винцерская, М. Ю. Кузнецова [и др.]. – Текст : непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, No 2. – С.65–69.

92. Эффективность сульфидных пелоидов озера Саки при комплексном методе применения у больных псориазом / М. Ю. Кузнецова, Ю. В. Шеренговская, Д. В. Прохоров, М. В. Нгема. – Текст : непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т. 25, No 1. – С. 13–19.

93. Якубович, А. И. Психосоматические аспекты патогенеза псориаза / А. И. Якубович, Н. Н. Новицкая, Н. И. Баранчук. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. (Иркутск). – 2013. – Т. 118, No 3. – С. 5–8.

94. Яцкова, О. С. Влияние фототерапии на психоэмоциональный статус

больных псориазом: оценка депрессии, тревоги и качества жизни / О. С. Яцкова, О. Ю. Олисова, Е. М. Анпилогова. – Текст : непосредственный // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25, No 4. – С. 279–287.

95. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17 / H. Park, Z. Li, X. O. Yang [et al.]. – Текст : непосредственный // Nat Immunol. – 2005. – Vol. 6(11). – P. 1133–1141.

96. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes / M. Cargill, S. J. Schrodi, M. Chang [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Hum Genet. – 2007. – Vol. 80. – P. 273–90.

97. A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis / H. Tang, X. Jin, Y. Li [et al.]. – Текст : непосредственный // Nat Genet. – 2014. – Vol. 46 (1). – P. 45–50 .

98. A multivariate analysis of clinical severity, psychological distress and psychopathological traits in psoriatic patients / L. Kotrulja, M. Tadinac, N. A. Joki-Begi, R. Gregurek. – Текст : непосредственный // Acta Derm Venereol. – 2010. – Vol. 90. – P. 251–256.

99. A Multivariate Analysis of Depression Prevalence in Psoriasis Patients: A Cohort Study / M. Fabrazzo, F. Romano, M. Arrigo [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Environ Res Public Health. – 2022 . – Vol. 19(4). – P. 2060.

100. A prospective cross-sectional study of anxiety and depression in patients with psoriasis in Singapore / S. I. Tee, Z. V. Lim, C. T. Theng [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2016. – Vol. 30(7). – P. 1159–1164.

101. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R / C. Parham, M. Chirica, J. Timans [et al.]. – Текст : непосредственный // J Immunol. – 2002. – Vol. 168. – P.

5699–708.

102. A subpopulation of CD163positive macrophages is classically activated in psoriasis / J. Fuentes-Duculan, M. Suárez-Fariñas, L. C. Zaba [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2010. – Vol.130(10). – P. 2412–2422.

103. Adherence, satisfaction and preferences for treatment in patients with psoriasis in the European Union: a systematic review of the literature / I. Belinchón, R. Rivera, C. Blanch [et al.]. – Текст : непосредственный // *Patient Preference Adherence*. – 2016. – Vol.10. – P. 2357–2367.

104. Adhesion of peripheral blood mononuclear cells and CD4+ T cells from patients with psoriasis to cultured endothelial cells via the interaction between lymphocyte function-associated antigen type 1 and intercellular adhesion molecule 1 / D. Watabe, H. Kanno, A. Yoshida [et al.]. – Текст : непосредственный // *Br J Dermatol*. – 2007. – Vol.157(2). – P. 259–65.

105. Adrenocorticotropin/cortisol ratio—a marker of psoriasis severity / Pietrzak, R.; Rykowski, A. Pasierb [et al.]. – Текст : непосредственный // *Adv. Dermatol. Allergol*. – 2020. – Vol. 37. – P.746–750.

106. Almutairi, N. Comparing the efficacy and safety of IL-17 inhibitors for treatment of moderate-to-severe psoriasis: A randomized double blind pilot study with a review of literature / N. Almutairi, B. I. Eassa. – Текст : непосредственный // *Adv. Dermatol. Allergol*. – 2021. – Vol.38. – P.281–288.

107. An Analysis of IL-10, IL-17A, IL-17RA, IL-23A and IL-23R Expression and Their Correlation with Clinical Course in Patients with Psoriasis / M. Kutwin, M. Migdalska-Sęk, E. Brzezińska-Lasota [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10(24). – P. 5834.

108. An overview of topical lipid-based and polymer-based nanocarriers for treatment of psoriasis / S. Aziz Hazari, H. Kaur, R. Karwasra [et al.]. – Текст : электронный // *Int J Pharm*. – 2023. – Vol.638:122938. – doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.122938

109. Annegret, F. Long-term benefits of radon spa therapy in rheumatic diseases: results of the randomised, multi-centre IMuRa trial / F. Annegret, F. Thomas. – Текст : непосредственный // *Rheumatol Int.* – 2013. – Vol.33. – P. 2839–2850.
110. Anxiety, depression and harmful use of alcohol in severe chronic plaque psoriasis: A cross-sectional study / Avijit Mathur, Shekhar Neema, Rajesh Sahu, S. Radhakrishnan. – Текст : непосредственный // *Medical Journal Armed Forces India.* – 2023. – Vol. 79, N4. – P. 464–469.
111. Apilimod inhibits the production of IL-12 and IL-23 and reduces dendritic cell infiltration in psoriasis. / Y. Wada, I. Cardinale, A. Khatcherian [et al.]. – Текст : непосредственный // *PLoS ONE [Electronic Resource]*. – 2012. – Vol. 7, No 4. – P. 35069.
112. Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus / A. Akay, A. Pekcanlar, K. E. Bozdogan [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2002. – Vol.16. – P. 347–352.
113. Assessment of selected angiogenesis markers in the serum of middle-aged male patients with plaque psoriasis / M. Soch, P. Kicinski, M. Feldo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Dermatol Ther.* – 2021. – Vol. 34, N 1. – P. 14727.
114. Association between endocrinological, immunological and psychosocial variables in psoriasis patients / Ö. Bilgiç, A. Bilgiç, A. Sivrikaya [et al.]. – Текст : непосредственный // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2016. – Vol. 151. – P. 603–609.
115. Association Between Psoriasis and Depression: A Traditional Review / F. M. Sahi, A. Masood, N. A. Danawar [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cureus.* – 2020. – Vol.12(8). – P. 9708.
116. Association of Psoriasis Severity with Serum Prolactin, Thyroid Hormones, and Cortisol before and after Treatment / R. M. Robati, P. Toossi, M. Rahmati-Roodsari [et al.]. – Текст : непосредственный // *Sci. World J.* – 2013. – 2013. – P. 1–5.
117. Association of Psoriasis With Anxiety and Depression: A Case-Control

- Studyin Chinese Patients / D. Jing, H. Xiao, Shen [et al.]. – Текст : электронный
Front Med (Lausanne). –2021. –Vol.8. 771645. – doi: 10.3389/fmed.2021.771645
118. Banno, T. Effects of tumor necrosis factor- alpha (TNF alpha) in epidermal keratinocytes revealed using global transcriptional profiling / T. Banno, A. Gazel, M. Blumenberg. – Текст : непосредственный // J Biol Chem. – 2004 . – Vol.279(31). –P. 32633–42 .
119. Beck, A. T. Manual for the Beck Depression Inventory / A. T. Beck, R. A. Steer. – San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1993. – Текст : непосредственный.
120. Berger, E. M. Developments in systemic immunomod- ulatory therapy for psoriasis / E. M. Berger, A. B. Gottlieb. – Текст : непосредственный // Curr Opin Pharmacol. – 2007. –Vol. 7(4). –P. 434–44.
121. Beurel, E. Th17 cells in depression / E. Beurel, J. A. Lowell. – Текст : непосредственный // Brain Behav Immun. –2018. –Vol. 69. –P. 28–34.
122. Bewley, A. Psychodermatology services guidance: the report of the British Association of Dermatologists' Psychodermatology Working Party / A. Bewley, A. Affleck, C. Bundy. – Текст : непосредственный // Br J Dermatol. – 2013. – Vol. 168(6). – P. 1149–50.
123. Bhatt, D. Regulation of the NF-κB-Mediated Transcription of Inflammatory Genes / D. Bhatt, S. Ghosh. – Текст : непосредственный // Front Immunol. – 2014. – Vol. 5. –P. 71.
124. Bidirectional association between psoriasis anddepression: Two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort / C. Min, M. Kim, D. J. Oh, H. G. Choi. – Текст : непосредственный // J. Affect. Disorders. – 2020. – Vol. 262. – P.126–132.
125. Biochemical comparison between radon effects and thermal effects on humans in radon hot spring therapy / K. Yamaoka, F. Mitsunobu, K. Hanamoto [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Radiation Research. – 2004. –Vol.45(1). – P. 83–88.

126. Biopsychosocial mechanisms of chronic itch in patients with skin diseases: a review / E.W. Verhoeven, S. de Klerk, F.W. Kraaijaat [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta Derm Venereol.* – 2008. – Vol.88. – P. 211–218.
127. Bouguéon, K. Depression and psoriasis / K. Bouguéon, L. Misery. – Текст : непосредственный // *Ann Dermatol Venereol.* – 2008. – Vol.135(Suppl 4). – P. S254–258.
128. Cai, Y. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis / Y. Cai, C. Fleming, J. Yan. – Текст : непосредственный // *Cellular & Molecular Immunology.* – 2012. – Vol. 9, No 4. – P. 302–309.
129. Castex-Rizzi, N. Inhibition of TNF-alpha induced-adhesion molecules by Avene Termal Spring Water in human endothelial cells / N. Castex-Rizzi, M. Charveron, C. Merial-Kieny. – Текст : непосредственный // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol. 25(Suppl 1). – P.6–11.
130. Cathelicidin antimicrobial peptide ll-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands / S. Morizane, K. Yamasaki, B. Muhleisen [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Investig. Dermatol.* – 2012. – Vol.132. – P. 135–143.
131. CD40L- expressing CD8+ T-cells prime CD8alpha+ DC for IL-12p70 production / K. Wong, F. Lew, P. MacAry, D. Kemeny. – Текст : непосредственный // *Eur J Immunol.* – 2008. – Vol.38. – P. 2251–62.
132. CD8+ IL-17-producing T cells are important in effector functions for the elicitation of contact hypersensitivity responses / D. He, L. Wu, H. K. Kim [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Immunol.* – 2006. – Vol.177. – P. 6852–6858.
133. Characterization and profiling of immunomodulatory genes in resident mesenchymal stem cells reflect the Th1-Th17/Th2 imbalance of psoriasis / A. Campanati, M. Orciani, V. Consales [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arch Dermatol Res.* – 2014. – Vol.306 (10). – P. 915–20.
134. Characterization of the interleukin-17 isoform and receptors in lesional psoriatic skin / C. Johansen, P. A. Usher, R. B. Kjellerup [et al.]. – Текст :

- непосредственный // Br J Dermatol. – 2009. –Vol.160(2). – P. 319–24.
135. Circulating inflammatory cytokines and psoriasis risk: A systematic review and meta-analysis / X. Q. Liu, P. L. Zhou, X.Y. Yin [et al.]. – Текст : электронный// PLoS One. –2023. –Vol.18(10):e0293327. –doi: 10.1371/journal.pone.0293327
136. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis / S. Kagami, H. L. Rizzo, J. J. Lee [et al.]. – Текст : непосредственный //J Invest Dermatol. – 2010. –Vol.130. –P. 1373–83.
137. Circulating tumour necrosis factor is highly correlated with brainstem serotonin transporter availability in humans / R. Krishnadas, A. Nicol, J. Sassarini [et al.]. – Текст : непосредственный // Brain Behav Immun. –2016. –Vol.51. – P. 29–38.
138. Cîrțînă, Daniela. Considerations regarding water radioactivity and its effects on body / Cîrțînă, Daniela. – Текст : непосредственный // Fiability & Durability / Fiabilitate si Durabilitate. – 2019. – N 1. – P. 220–224.
139. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients / E. Daud en, S. Castaneda, C. Suarez [et al.]. – Текст : непосредственный // J Eur Acad Dermatol Venereol. –2013. – Vol. 27. – P. 1387–1404.
140. Clinical, pathological and immunohistochemical effects of arsenical-ferruginous spa waters on mild-to-moderate psoriatic lesions: a randomized placebo-controlled study / G. Borroni, V. Brazzelli, L. Fornara [et al.]. – Текст : непосредственный // J. of Immunopathology and Pharmacology. – 2013. – Vol. 26 (2). – P. 495–501.
141. Cohen, B. E. Psoriasis and the risk of depression in the US population: National health and nutrition examination survey 2009–2012 / B. E. Cohen, K. J. Martires, R. S. Ho. – Текст : непосредственный // JAMA dermatology. – 2016. –Vol. 152(1). – P. 73–79.
142. Comorbidities significantly impact patients' preferences for psoriasis treatments / A. Schmieder, M.-L. Schaarschmidt, N. Umar [et al.]. – Текст : непосредственный // J Am Acad Dermatol. – 2012. –Vol.67(3). – P.363–372.

143. Composition of minerals and trace elements at Mamasani thermal source: A possible preventive treatment for some skin diseases / N. Hamidizadeh, S. Simaetabar, F. Handjani [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Education Health Promotion*. –2017. – Vol.6(1). –P.110–110.
144. Connor, C. J. Exploring the Physiological Link between Psoriasis and Mood Disorders / C. J. Connor, V. Liu, J. G. Fiedorowicz. – Текст : непосредственный // *Dermatol Res Pract*. – 2015. – 2015. –P. 409637.
145. Cua, D. J. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system / D. J. Cua, C. M. Tato. – Текст : непосредственный // *Nat. Rev. Immunol*. – 2010. – Vol.10. –P.479–489.
146. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C reactive protein in patients with major depressive disorder / R. Naarakoski, J. Mathieu, K. P. Ebmeier [et al.]. – Текст : непосредственный // *Brain Behav Immun*. – 2015. – Vol.49. –P.206–15.
147. Cytokine Profiles and the Relationship of Disease Severity in Patients with Psoriasis / Q. Wang, D. Yan, S. Zheng [et al.]. – Текст : непосредственный // *Indian J Dermatol*. – 2022. –Vol.67(2). –P. 204.
148. Daugaard, C. Comorbidity in Adult Psoriasis: Considerations for the Clinician / C. Daugaard, L. Iversen, K. F. Hjulær. – Текст : непосредственный // *Psoriasis (Auckl)*. – 2022. –Vol.12. –P.139–150.
149. Definitions of measures of effect duration for psoriasis treatments / K.B. Gordon, S. R. Feldman, J. Y. Koo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arch Dermatol*. – 2005. – Vol.141. – P.82–84.
150. Delin Ran. Genetics of psoriasis: a basis for precision medicine / Delin Ran, Minglong Cai, Xuejun Zhang. – Текст : непосредственный // *Precision Clinical Medicine*. –2019. –Vol. 2, N 2. –P. 120–130.
151. Density of mast cells and intensity of pruritus in psoriasis vulgaris: a cross sectional study / L. P. Peres, F. B. Oliveira, A. Cartell [et al.]. – Текст : непосредственный // *An Bras Dermatol*. –2018. – Vol.93(3). –P. 368–372.

152. Depression and Anxiety Disorders among Patients with Psoriasis: A Hospital-Based Case-Control Study / Masoud Golpour, Seyed, Hamzeh Hosseini, Mohammad Khademloo [et al.]. – Текст : электронный // *Dermatology Research and Practice*. – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 381905, 5 pages,
153. Depression and quality of life in psoriasis and psoriatic arthritis patients / M. Ghajarzadeh, S. Kheirkhah, M. Ghiasi, N. Hoseini. – Текст : непосредственный // *Iran J. Dermatol.* – 2011. – Vol.14. – P. 123–128.
154. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression / J. Koo, L. B. Marangell, M. Nakamura [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2017. – Vol.31(12). – P. 1999–2009.
155. Depression, Anxiety, and Quality of Life among Patients with Psoriasis: Prevalence, and Associated Factors / M. Maiouak, I. El Harch, I. Chakri [et al.]. – Текст : непосредственный // *Open Access Library Journal*. – 2023. – Vol.10. – P. 1–14.
156. Dermal mesenchymal stem cells promoted adhesion and migration of endothelial cells by integrin in psoriasis / Q. Han, X. Niu, R. Hou [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cell Biol Int.* – 2021. – Vol. 45, N 2. – P. 358–367.
157. Detection of psychological distress in patients with psoriasis: low consensus between dermatologist and patient / H. L. Richards, D. G. Fortune, A. Weidmann [et al.]. – Текст : непосредственный // *Br J Dermatol.* – 2004. – Vol.151. – P. 1227–1233.
158. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T-cells / N. J. Wilson, K. Boniface, Chan [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nat. Immunol.* – 2007. – No 8. – P. 950–957.
159. Developments in systemic immunomodulatory therapy for psoriasis / I. Belinchón, R. Rivera, C. Blanch [et al.]. – Текст : непосредственный // *Curr Opin Pharmacol.* – 2007. – Vol. 7(4). – P. 434–44.
160. Di Cesare, Antonella. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of

- psoriasis / Di Cesare, Antonella, Paola Di Meglio, Frank O. Nestle. – Текст : непосредственный // *Journal of Investigative Dermatology* – 2009. – Vol.129(6) . – P.1339–1350.
161. Di Meglio, P. Psoriasis / P. Di Meglio, F. Villanova, F. O. Nestle. – Текст : непосредственный // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2014. –Vol. 4. – P. 6.
162. Distinct roles of IL-23 and IL-17 in the development of psoriasis-like lesions in a mouse model / K. Nakajima, T. Kanda, M. Takaishi [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Immunol.* –2011. – Vol.186(7). –P. 4481–4489.
163. Does stress influence itching in psoriatic patients? / A. Reich, J. C. Szepietowski, B. Wiśnicka, P. Pacan. – Текст : непосредственный // *Dermatol Psychosom.* – 2003. – Vol. 4. –P. 151–155.
164. Dudley A. C. Pathological angiogenesis: Mechanisms and therapeutic strategies / A. C. Dudley, A.W. Griffioen. – Текст : непосредственный // *Angiogenesis.* – 2023. –Vol. 26, N 3. –P. 313–347.
165. Duvic, M. Possible mechanisms of effectiveness of Dead Sea balneotherapy / M. Duvic. – Текст : непосредственный // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 1986. – Vol. 15(5). –P. 1061.
166. Dynamic trafficking patterns of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells are linked to the recurrence of skin inflammation in psoriasis-like dermatitis / N. Liu, H. Qin, Y. Cai [et al.]. – Текст : электронный // *EBioMedicine.* – 2022 –Vol.82:104136. –doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104136
167. Economic burden of comorbidities in psoriasis patients in the United States: Results from a retrospective U.S. database / S. R. Feldman, H. Tian, I. Gilloteau [et al.]. – Текст : непосредственный // *BMC Health Services Research.* –2017. –Vol. 17(1). –P. 337.
168. Effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study / E. W. Verhoeven, F. W. Kraaimaat, E. M. Jong [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Invest Dermatol.* –2009. –Vol. 129. – P. 2075–2077.
169. Effects of Intravenous Laser Irradiation of Blood on Pain, Function and

- Depression of Fibromyalgia Patients / P.Y.Wu, I.W. Penn, P. H. Lin. – Текст : непосредственный [et al.] // *Genetics in Medicine*. – 2018. – Vol.6. –P. 1–8.
170. Effects of Rusanda Spa balneotherapy combined with calcipotriol on plaque psoriasis / Z. Golusin, M. Jovanovic, N. Magda [et al.]. – Текст : непосредственный // *Vojnosanitetski Pregled*. –2015. – Vol.72(11). – P. 1010–1017.
171. Elevated IL-17 and TGF- β serum levels: a positive correlation between T-helper 17 cell-related pro-inflammatory responses with major depressive disorder / M. H. Davami, R. Baharlou, A. A. Vasmehjani [et al.]. – Текст : непосредственный // *Basic Clin Neurosci*. – 2016. –Vol.7(2). –P. 137.
172. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review / A. Brezinski, Elizabeth, [et al.]. – Текст : непосредственный // *Current pharmaceutical design*. – 2014. – Vol.20 (4) . – P. 513–528.
173. Epidemiology of mental health comorbidity in psoriasis / J. J. Wu, S. R. Feldman, J. Koo, L. B. Marangell. – Текст : непосредственный // *J Dermatolog Treat*. – 2018. –Vol.29(5). –P. 487–95.
174. Epstein, F.H. Neuroendocrine-Immune Interactions / F. H. Epstein, S. Reichlin. – Текст : непосредственный // *N. Engl. J. Med*. – 1993. –Vol.329. –P. 1246–1253.
175. Etanercept reduces anxiety and depression in psoriasis patients, and sustained depression correlates with reduced therapeutic response to etanercept / A. Yang, X. Xin, W. Yang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Ann Dermatol Venereol*. – 2019. –Vol.146(5). –P. 363–371.
176. Evaluation of life quality, anxiety, and depression in patients with skin diseases /F. Guo, Q. Yu, Z. Liu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. –Vol.99(44). –P. 22983.
177. Evaluation of the benefit of thermal spa therapy in plaque psoriasis: the PSOTHERMES randomized clinical trial / M. Beylot-Barry, E. Mahé, C. Rolland

- [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Biometeorol. – 2022. – Vol.66(6). –P.1247–1256.
178. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients / D. Vardy, A. Besser, M. Amir [et al.]. – Текст : непосредственный // Br J Dermatol. – 2002. – Vol.147(4). –P.736–42.
179. Experimental study on efficacy of thermal muds of Ischia Island combined with balneotherapy in the treatment of psoriasis vulgaris with plaques / M. Delfino, N. Russo, G. Migliaccio, N. Carraturo. – Текст : непосредственный // Clinical Therapeutics. – 2003. – Vol.154 (3). – P. 167–171.
180. Extracellular nucleotide signaling by P2 receptors inhibits IL-12 and enhances IL-23 expression in human dendritic cells: a novel role for the cAMP pathway / M. Schnurr, T. Toy, A. Shin [et al.]. – Текст : непосредственный // Blood. – 2005. – Vol.105. –P. 1582–9.
181. Falpha Rapidly Reduces Density of Dendritic Cells and Macrophages in Psoriatic Plaques With Restoration of Epidermal Keratinocyte Differentiation / D. J. Marble, K. B. Gordon, B. J. Nickoloff, T.N. Targeting. – Текст : непосредственный // J Dermatol Sci. –2007. –Vol.48. – P. 87–101.
182. Farkas, A. Monocyte-derived interferon-alpha primed dendritic cells in the pathogenesis of psoriasis: new pieces in the puzzle. [Review] / A. Farkas, L. Kemeny. – Текст : непосредственный // International Immunopharmacology. – 2012. – Vol. 13, No 2. – P. 215–218.
183. Finlay, A. Y. Dermatology life quality index (DLQI) / A. Y. Finlay, G. K. Khan. – Текст : электронный 1992. Available from: –Режим дотура : <https://www.bad.org.uk/page.aspx?sitesectionid=1353>. Accessed May 12, 2022].
184. Fischer, S. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning as predictor of antidepressant response — Meta-analysis / S. Fischer, C. Macare, A. J. Cleare. – Текст : непосредственный // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2017. –Vol.83. –P. 200-211.

185. Frleta, M. The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment. [Review] / M. Frleta, S. Siebert, I. B. McInnes. – Текст : непосредственный // *Current Rheumatology Reports*. – 2014. – Vol. 16(4). – P. 414.
186. Gaffen, S. L. Structure and signalling in the IL-17 receptor family / S. L. Gaffen. – Текст : непосредственный // *Nat Rev Immunol*. – 2009. – Vol.9(8). – P. 556–67.
187. Gambichler, T. TGF β /Smad signalling in psoriatic epidermis models exposed to salt water soaks and narrow-band ultraviolet B radiation / T. Gambichler, S. Terras, M. Skrygan. – Текст : непосредственный // *Cytokine*. – 2013. – Vol.64(1). – P. 35–38.
188. Gasper, D. J. CD4 T-cell memory generation and maintenance / D. J. Gasper, M. M. Tejera, M. Suresh. – Текст : непосредственный // *Crit Rev Immunol*. – 2014. – Vol.34(2). – P. 121–46.
189. Genetic polymorphisms of the HCR gene and a genomic segment in close proximity to HLA-C are associated with patients with psoriasis in Taiwan / Y.T. Chang, Y. M. Shiao, P. J. Chin [et al.]. – Текст : непосредственный // *Br J Dermatol*. – 2004. – Vol.150 (6). – P. 1104–11.
190. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2 / E. Ellinghaus, D. Ellinghaus, P. E. Stuart [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nat Genet*. – 2010. – Vol. 42 (11). – P. 991–5 .
191. Georgescu, Simona-Roxana. Advances in understanding the immunological pathways in psoriasis / Georgescu, Simona-Roxana, M. Tampa, C. Czruntu. – Текст : непосредственный // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20.3. – P. 739.
192. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression / A. J. Baxter, K. M. Scott, T. Vos, H. A. Whiteford. – Текст : непосредственный // *Psychol Med*. – 2013. – Vol.43. – P. 897–910.
193. Globe D. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician

- interviews and patient focus groups / D. Globe, M. S. Bayliss, D. J. Harrison. – Текст : непосредственный // Health Qual Life Outcomes. –2009. –Vol. 7. – P.62.
194. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression / P. A. Zunszain, C. Anacker, A. Cattaneo [et al.]. – Текст : непосредственный // Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry. – 2011. – Vol.35(3). –P.722–9.
195. Goldsmith, D. R. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression / D. R. Goldsmith, M. H. Rapaport, B. J. Miller. – Текст : непосредственный // Mol Psychiatry. – 2016. –Vol.21(12). –P. 1696–709.
196. Guidotti, T. L. Hydrogen sulphide / T. L. Guidotti. – Текст : непосредственный // Occup. Med. (Lond). – 1996. – Vol.46, No 5. – P. 367–371.
197. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton. – Текст : непосредственный // J Neural Neurosurg Psychiatry. –1960. –Vol.23. –P.56-62.
198. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton. – Текст : непосредственный // Br J Med Psychol. –1959. – 32. –P. 50–55.
199. Harden, J. L. The immunogenetics of psoriasis: A comprehensive review / J. L. Harden, J. G. Krueger, A. M. Bowcock. – Текст : непосредственный // J. Autoimmun. – 2015. –Vol.64. –P. 66–73.
200. Hawkes, J. E. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies / J. E. Hawkes, T. C. Chan, J. G. Krueger. – Текст : непосредственный // J Allergy Clin Immunol. –2017. –Vol. 140. –P. 645–653.
201. Heidenreich, R. Angiogenesis: the new potential target for the therapy of psoriasis? / R. Heidenreich, M. Röcken, K. Ghoreschi. – Текст : непосредственный // Drug News Perspect. – 2008. –Vol.21(2). – P. 97–105.
202. Heidenreich, R. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis / R. Heidenreich, M. Röcken, K. Ghoreschi. – Текст : непосредственный // Int J Exp Pathol. – 2009. – Vol.90(3). –P. 232–48.
203. Hodes, G. E. Integrating Interleikin-6 into depression diagnosis and treatment / G. E. Hodes, C. Menard, S. J. Russo. – Текст : непосредственный // Neurobiol

Stress. – 2016. –Vol.4. –P.15–22.

204. How stress gets under the skin: Cortisol and stress reactivity in psoriasis / A. Evers, E. Verhoeven, F. Kraaimaat [et al.]. – Текст : непосредственный // Br. J. Dermatol. – 2010. –Vol.163. –P. 986–991.
205. Hu, S.C. Epidemiology of Depression in Patients with Psoriasis: A Nationwide Population-based Cross-sectional Study / S. C. Hu, G. S. Chen, H. P. Tu. – Текст : непосредственный // Acta Derm Venereol. – 2019 . –Vol.99(6). –P. 530–8.
206. Huang, A. S. The use of balneotherapy in dermatology / A. S. Huang, S. Seité, T. Adar. – Текст : непосредственный // Clin Dermatol. – 2018. –Vol.36. –P. 363–368.
207. Human CD8. T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF/iNOS-producing dendritic cells / S. Z. Chong, K. L. Wong, G. Lin [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Immunol. –2011. –Vol.41 (6). –P.1639–51.
208. Hunter, H. J. Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis? / H. J. Hunter, C. E. Griffiths, C. E. Kleyn. – Текст : непосредственный // Br J Dermatol. – 2013. – Vol. 169. –P. 965–974.
209. Hydrogen sulfide inhibits IL-8 expression in human keratinocytes via MAP kinase signaling / P. Mirandola, G. Gobbi, C. Micheloni [et al.]. – Текст : непосредственный // Laboratory Investigation. – 2011. –Vol. 91(8). – P.1188–1194.
210. Hydrogeochemical characteristics of Mahallat hot springs, Central Iran / M. Yazdi, M. Hassanvand, O. Tamasian, P. Navi. – Текст : непосредственный // Journal of Tethys. –2016. –Vol.4(2). –P. 169–179.
211. Ibragimov, A. I. Changes of erythrocytes form in psoriasis and influence of intravascular laser irradiation of blood on its correction / A. I. Ibragimov, I. M. Baybekov. – Текст : непосредственный // European journal of natural history. – 2012. – № 3. – P. 3–7.
212. IL-17 regulates systemic fungal immunity by controlling the functional

- competence of NK cells / E. Bär, P. G. Whitney, K. Moor [et al.]. – Текст : непосредственный // *Immunity*. – 2014. – Vol.40. –P.117–127.
213. IL-17A in the Psoriatic Patients' Serum and Plaque Scales as Potential Marker of the Diseases Severity and Obesity / A. Michalak-Stoma, J. Bartosińska, M. Kowal [et al.]. – Текст : электронный // *MediatorsInflamm*. – 2020. –Vol. –2020:7420823. –doi: 10.1155/2020/7420823
214. IL-17A secretion by CD8+ T cells supports Th17-mediated autoimmune encephalomyelitis / M. Huber, S. Heink, A. Pagenstecher [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Clin. Invest*. –2013. –Vol.123. –P. 247–260.
215. IL-17A, IL-22, IL-6, and IL-21 serum levels in plaque-type psoriasis in Brazilian patients / P. S. S. de Oliveira, P. R. G. Cardoso, E.V. Lima [et al.]. – Текст : электронный // *MediatorsInamm*. – 2015. –Vol.2015.819149-. doi:10.1155/2015/819149].
216. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner / V. Ramirez-Carrozzi, A. Sambandam, E. Luis [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nat Immunol*. – 2011. –Vol.12(12). –P.1159–1166.
217. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN- γ are not / K. Wolk, H. S. Haugen, W. Xu [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Mol Med*. –2009. –Vol.87. –P. 523–536.
218. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis / J. R. Chan, W. Blumenschein, E. Murphy [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Exp Med*. – 2006. –Vol. 203(12). – P. 2577–87.
219. IL-6 signaling in psoriass prevents immune suppression by regulatory T cells / W. A. Goodman, A. D. Levine, J.V. MAssari [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Immunol*. – 2009. – Vol. 183. –P. 3170– 3176.
220. IL-6, monocyte infiltration and parenchymal cells / E. Bartoccioni, F. Scuderi, M. Marino, C. Provenzano. – Текст : непосредственный // *Trends in immunology*. –2003. –Vol. 24, no. 6. –P. 299–301.

221. Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans / S. Cypowyj, C. Picard, L. Maródi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur.J. Immunol.* – 2012. –Vol.42. –P. 2246–2254.
222. Immunolocalization and expression of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs) and neuropilins (NRPs) on keratinocytes in human epidermis / X.Y. Man, X. H. Yang, S. Q. Cai [et al.]. – Текст : непосредственный // *Mol Med.* – 2006. –Vol.12(7-8). –P. 127–36.
223. Immunological Memory of Psoriatic Lesions / A. Owczarczyk Saczonek, M. Krajewska-Włodarczyk, M. Kasprowicz-Furmańczyk, W. Placek. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Sci.* – 2020. –Vol. 21(2). – P.625.
224. Immunomodulation by interleukin-10 therapy decreases the incidence of relapse and prolongs the relapse-free interval in Psoriasis / M. Friedrich, W. D. Döcke, A. Klein [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Invest Dermatol.* – 2002. –Vol.118(4). –P. 672–677.
225. Immunomodulation induced by Avene spring water in α -1- and α -2-dependent cytokine production in healthy subjects and atopic dermatitis patients / P. Portales, M. F. Aries, D. Licu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* – 2001. –Vol.14. –P. 234–42.
226. Immunopathology alters Th17 cell glucocorticoid sensitivity / J. Banuelos, Y. Cao, S. C. Shin, N. Z. Lu. – Текст : непосредственный // *Allergy.* – 2017. –Vol.72. –P. 331–341.
227. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. [Review] / C. Mattozzi, M. Salvi, S. D'Epiro [et al.]. – Текст : непосредственный // *Dermatology.* – 2013. – Vol. 227, No 2. – P. 134–145.
228. Increased angiogenesis and migration of dermal microvascular endothelial cells from patients with psoriasis / J. Li, H. Hou, L. Zhou [et al.]. – Текст : непосредственный // *Exp Dermatol.* – 2021. – Vol. 30, N 7. –P. 973–981.
229. Increased angiogenesis and VEGF expression correlates with disease severity in prurigo patients / C. Krull, N. Schoepke, T. Ohanyan [et al.]. – Текст :

- непосредственный // Acad Dermatol Venereol. – 2016. – Vol.30(8). –P.1357–1361.
230. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides / C. Jandus, G. Bioley, J. P. Rivas [et al.]. – Текст : непосредственный // Arthritis Rheum. –2008. –Vol.58. –P.2307–17.
231. Increased risk of major depressive disorder among probands with psoriasis and unaffected siblings: a nationwide population-based study / Y. X. Dai, C. C. Chen, Y. H. Tai [et al.]. – Текст : непосредственный // J Eur Acad Dermatol Venereol. –2020. –Vol.34(7). – P.1510–5.
232. Inflammatory cytokines break down intrinsic immunological tolerance of human primary keratinocytes to cytosolic DNA / S. Chiliveru, S. H. Rahbek, S. K. Jensen [et al.]. – Текст : непосредственный // J Immunol. –2014. –Vol.192 (5). –P. 2395–404.
233. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis / E. Piruzian, S. Bruskin, A. Ishkin [et al.]. – Текст : непосредственный // BMC Syst Biol. – 2010. –Vol. 4. –P.41.
234. Interleukin (IL)-17A, F and AF in inflammation: A study in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis: IL-17 subtypes in inflammatory arthritis / S. Sarkar, S. Justa, M. Brucks [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin. Exp. Immunol. – 2014. –Vol.177. –P.652–661.
235. Interleukin (IL)-22, IL17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy / S. Coimbra, H. Oliveira, F. Reis [et al.]. – Текст : непосредственный // Br J Dermatol. – 2010. –Vol. 163, N 6. –P. 1282–1290.
236. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. [Review] / C. W. Lynde, Y. Poulin, R. Vender [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2014. – Vol. 71, No 1. – P. 141–150.

237. Interleukin 22 and 6 serum concentrations decrease under long-term biologic therapy in psoriasis / I. Olejniczak-Staruch, J. Narbutt, I. Bednarski [et al.]. – Текст : непосредственный // *Postepy Dermatol Alergol.* –2020. –Vol.37(5). –P.705–711.
238. Interleukin-10: An important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis / K. Asadullah, R. Sabat, M. Friedrich [et al.]. – Текст : непосредственный // *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* – 2004 . – Vol.3(2). –P. 185–92.
239. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4- induced activation of human keratinocytes / C. Albanesi, C. Scarponi, A. Cavani [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol.115. – P.81–87.
240. Interleukin-17+CD8+T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression / B. Menon, N. J. Gullick, G. J. Walter [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arthritis Rheum.* – 2014. –Vol.66. –P. 1272–81.
241. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondy-larthritis / T. Noordenbos, N. Yeremenko, I. Gofita [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arthritis Rheum.* – 2012. –Vol.64. –P. 99–109.
242. International Psoriasis Genetics Consortium. The International Psoriasis Genetics Study: assessing linkage to 14 candidate susceptibility loci in a cohort of 942 affected sib pairs. – Текст : непосредственный // *Am J Hum Genet.* – 2003. –Vol. 73 (2). –P. 430 – 7.
243. Intravenous laser blood irradiation increases efficacy of etanercept in selected subtypes of juvenile idiopathic arthritis: an innovative clinical research approach / D. A. Chiran, G. Litscher, M. Weber [et al.]. – Текст : электронный // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2013. – Vol.2013.168134. –doi: 10.1155/2013/168134].
244. ITGA9 inhibits proliferation and migration of dermal microvascular

- endothelial cells in psoriasis / H. Hou, J. Li, J. Wang [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Cosmet Investig Dermatol. – 2022. –Vol. 15. –P. 2795–2806.
245. Ivanov, I. I. Transcriptional regulation of Th17cell differentiation / I. I. Ivanov, L. Zhou, D. R. Littman. – Текст : непосредственный // Semin.Immionol. – 2007. – Vol.19. –P. 409–417.
246. Jaremka, L. M. Synergistic relationships among stress, depression, and troubled relationships: insights from psychoneuroimmunology / L. M. Jaremka, M. E. Lindgren, J. K. Kiecolt-Glaser. – Текст : непосредственный // *DepressAnxiety*. – 2013. –Vol. 30(4). –P. 288–296.
247. Kalliolias, G. D. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies / G. D. Kalliolias, L. B. Ivashkiv. – Текст : непосредственный // *Nat. Rev. Rheumatol*. – 2016. –Vol. 12, N. 1. – P. 49–62.
248. Keratinocyte-derived IL-17E contributes to inflammation in psoriasis / L. Senra, R. Stalder, D. Alvarez Martinez [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Investig. Dermatol*. –2016. –Vol. 136. –P. 1970–1980.
249. Khan S. M. Depression in common dermatological patients attending outpatient department / S. M. Khan, M. A. Shaikh, M. Z. Ali. – Текст : непосредственный // *KYAMC Journal*. – 2012. –Vol.2. –P. 164–71.
250. Kim, J. Highly effective new treatments for psoriasis target the IL-23/Type 17 T cell autoimmune axis / J. Kim, J. G. Krueger. – Текст : непосредственный // *Annu Rev Med*. –2017. –Vol.68. –P.255–269.
251. Kronenberg, M. Toward an understanding of NKT cell biology: progress and paradoxes / M. Kronenberg. – Текст : непосредственный // *Annu. Rev. Immunol*. – 2005. – Vol. 23. – P. 877–900.
252. Lakuta, P. Toward a better understanding of social anxiety and depression in psoriasis patients: The role of determinants, mediators, and moderators / P. Lakuta, H. Przybyla-Basista. – Текст : непосредственный // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2017. –Vol.94. –P. 32–38.

253. Lee, H. J. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders / H. J. Lee, Y. J. Hong, M. Kim. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, N 21. – P. 12035.
254. Lee, H-J. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis / H-J. Lee, M. Kim. – Текст : непосредственный // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2023. – Vol.24(17). – P.13313.
255. Lew, W. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and “Type 1” inflammatory gene expression / W. Lew, A. M. Bowcock, J.G. Krueger. – Текст : непосредственный // *Trends Immunol.* – 2004. – Vol.25. – P. 295–305.
256. Low-Level Laser Irradiation Improves Depression-Like Behaviors in Mice / Z. Xu, X. Guo, Y. Yang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Mol Neurobiol.* – 2017. – Vol.54(6). – P. 4551–4559.
257. Low-level laser therapy activates NF-kB via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts / A. C. Chen, P. R. Arany, Y. Y. Huang [et al.]. – Текст : электронный // *PLoS One.* – 2011. – Vol.6(7).e22453. – doi: 10.1371/journal.pone.0022453
258. Luengas-Martinez, A. Antivascular endothelial growth factor-A therapy: A novel personalized treatment approach for psoriasis / A. Luengas-Martinez, R. Paus, H. S. Young. – Текст : непосредственный // *Br J Dermatol.* – 2022. – Vol. 186, N 5. – P. 782– 791.
259. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease / A. Sharouri-Moghaddam, S. Mohammadian, H. Vazini [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Cellular Physiology.* – 2018. – Vol.233(9). – P.6425–6440.
260. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders? / L. Parisi, E. Gini, D. Baci [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Immunology Research.* – 2018. – Vol.2018. – P. 25.
261. Macrophage polarization in inflammatory diseases / Y. C. Liu, X. B. Zou, Y.

- F. Chai, Y. M. Yao. – Текст : непосредственный // *International Journal of Biological Sciences*. –2014. – Vol.10(5). –P.520–529.
262. Macrophage polarization in pathology / A. Sica, M. Erreni, P. Allavena, C. Porta. – Текст : непосредственный // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2015. –Vol. 72(21). –P.4111–4126.
263. Maintenance of response following discontinuation of guselkumab and secukinumab in Spanish patients who participated in the Eclipse study / R. Rivera, A. Martorell, A. López [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. –2021. –Vol. 35. –P. 65–67.
264. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis / A. M. Lin, C. J. Rubin, R. Khandpur [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Immunol*. –2011. –Vol.187. –P. 490–500.
265. Matsuzaki, G. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: Role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s / G. Matsuzaki, M. Umemura. – Текст : непосредственный // *Microbiol. Immunol*. – 2018. –Vol.62. –P.1–13.
266. Maydych, V. The Interplay Between Stress, Inflammation, and Emotional Attention: Relevance for Depression / V. Maydych. – Текст : непосредственный // *Front Neurosci*. –2019. – Vol.13. –P.384.
267. Mease, P. J. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis / P. J. Mease. – Текст : непосредственный // *Curr Opin Rheumatol*. – 2015. –Vol. 27 (2). –P.127–33.
268. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease / A. K. Pandey, E. K. Singhi, J. P. Arroyo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertension*. – 2018. –Vol.71(2). –P.1–8.
269. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis / A. Arakawa, K. Siewert, J. Stöhr [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Exp. Med*. – 2015. – Vol.212. – P. 2203–2212.

270. Methylome profiling of young adults with depression supports a link with immune response and psoriasis / C. R. Lapsley, R. Irwin, M. McLafferty [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Epigenet.* – 2020. – Vol.12. – P. 85.
271. Mikhailov, V. A. Results of use Low-Level Laser Irradiation (LLLI) inpatients with peripheral atherosclerotic disease. Abstracts XIII international congress of the international Society for laser surgery and medicine / V. A. Mikhailov, V. A. Lotoshvili. – Текст : непосредственный // Havana, Cuba. – 1999. – Nov. 22–26. – P.151–152.
272. Miller, A. H. Beyond depression: The expanding role of inflammation in psychiatric disorders / A. H. Miller. – Текст : непосредственный // *World Psychiatry.* – 2020. – Vol.19. – P.108–109.
273. Miossec, P. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation / P. Miossec, J. K. Kolls. – Текст : непосредственный // *Nat Rev Drug Discov.* – 2012. – Vol.11(10). – P.763–76.
274. Miossec, P. Update on interleukin-17: A role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice / P. Miossec. – Текст : электронный // *RMD Open.* – 2017. – Vol. 3. e000284.
275. Modulation of the peripheral immune system after low-dose radon spa therapy: Detailed longitudinal immune monitoring of patients within the RAD-ON01 study / Paul F. Rühle, Roland Wunderlich, Lisa Deloch [et al.]. – Текст : электронный // *Autoimmunity.* – 2017. – DOI: 10.1080/08916934.2017.1284819
276. Molteni, S. Biomarkers in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of psoriasis / S. Molteni, E. Reali. – Текст : непосредственный // *Psoriasis: Targets and Therapy.* – 2012. – Vol. 2. – P.55–66.
277. Monin, L. Interleukin 17 family cytokines: Signaling mechanisms, biological activities, and therapeutic implications Cold Spring Harb / L. Monin, S. L. Gaffen. – Текст : электронный // *Perspect Biol.* – 2018. – Vol.10, a028522.
278. Moreno-Giménez, J.C. Comorbidities in psoriasis / J.C. Moreno-Giménez, R. Jiménez-Puaya, M. Galán-Gutiérrez. – Текст : непосредственный // *Actas*

Dermosifiliogr. – 2010. – Vol.101(Suppl 1). –P. 55–61.

279. Moskvina, S.V. Methods of effective low-level laser therapy in the treatment of patients with bronchial asthma (literature review) / S.V. Moskvina, A. A. Khadartsev. – Текст : непосредственный // Biomedicine (Taipei). – 2020 . –Vol. 10(1). –P.1–20.

280. Motwani, M. P. Macrophage development and polarization in chronic inflammation / M. P. Motwani, D. W. Gilroy. – Текст : непосредственный // Seminars in Immunology. –2015. –Vol. 27(4). – P.257–266.

281. Mrowietz, U. Depression, a major comorbidity of psoriatic disease, is caused by metabolic inflammation / U. Mrowietz, M. Sümbül, S. Gerdes. – Текст : непосредственный // J Eur Acad Dermatol Venereol. –2023. – Vol.37(9). –P.1731–1738.

282. Murray, P. J. Macrophage polarization / P. J. Murray. – Текст : непосредственный // Annual Review of Physiology. –2017. – Vol.79(1). – P.541–566.

283. Nature and prevalence of combinations of mental disorders and their association with excess mortality in a population-based cohort study / O. Planaripoll, K.L. Musliner, S. Dalsgaard [et al.]. – Текст : непосредственный // World Psychiatry. –2020. –Vol.19(3). – P. 339–349.

284. Neuropeptides and general neuronal marker in psoriasis an immunohistochemical study / M. S. K. Al'Abadie, H. J. Senior, S. S. Bleehen, D. J. Gawkrödger. – Текст : непосредственный // Clinical and experimental dermatology. –1995. – Vol.20(5). –P. 384-389.

285. NF-κB: an essential transcription factor in psoriasis / A. M. Goldminz, S. C. Au, N. Kim [et al.]. – Текст : непосредственный // J Dermatol Sci. – 2013. –Vol.69 (2). –P.89–94.

286. Nguen, L. P. The search for endogenous activators of the aryl hydrocarbon receptor / L. P. Nguen, C. A. Bradfield. – Текст : непосредственный // Nature. – 2008. –Vol. 21. –P. 102–116.

287. Nickoloff, B. J. Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis / B. J. Nickoloff, T. Wrono-Smith. – Текст : непосредственный // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155. – P. 145–158.
288. Noack, M. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases / M. Noack, P. Miossec. – Текст : непосредственный // *Autoimmun Rev.* – 2014. – Vol.13. – P.668–77.
289. Overrepresentation of IL-17A and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis psoriasis / P. M. C. Res, G. Piskin, O. J. de Boer [et al.]. – Текст : непосредственный // *PLoS ONE.* – 2010. – No 5. – P. 1–11.
290. Panel de Expertos del Consenso Delphi sobre Tratamiento tópico de la psoriasis. Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología Adherence and patient satisfaction with topical treatment in psoriasis, and the use, and organoleptic properties of such treatments: a Delphi study with an expert panel and members of the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology / L. Puig, J. J. Carrascosa, I. Belinchón [et al.]. – Текст : непосредственный // *Actas Dermosifiliogr.* – 2013. – Vol.104(6). – P.488–496.
291. Passarella, S. Laser in biochemistry and medicine / S. Passarella, E. Quagliariello, I. M. Catalano. – Текст : непосредственный // *Ital. J. Biochem.* – 1980. – Vol. 29. – P. 463–464.
292. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines / E. Fitch, E. Harper, I. Skorcheva [et al.]. – Текст : непосредственный // *Curr Rheumatol Rep.* – 2007. – Vol.9(6). – P. 461–7.
293. Patients with early-onset psoriasis achieve better results following Dead Sea climatotherapy / M. Harari, T. Czarnowicki, R. Fluss [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2012. – Vol.26(5). – P.554–9.
294. Patients with Moderate to Severe Psoriasis Associate with Higher Risk of

- Depression and Anxiety Symptoms: Results of a Multivariate Study of 300 Spanish Individuals with Psoriasis / M. J. Tribó, M. Turroja, G. Castaño-Vinyals [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta Derm Venereol.* – 2019. – Vol.99(4). – P. 417–22.
295. Petraškiene R. Associations of the quality of life and psychoemotional state with sociodemographic factors in patients with psoriasis / R. Petraškiene. – Текст : электронный // *Medicina.* – 2016. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medic.2016.07.001>
296. Phenotypic and functional features of human Th17 cells / F. Annuziato, L. Cosmi, V. Santarlasci [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol.204. – P. 1849–1861.
297. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases / N. Qu, M. Xu, I. Mizoguchi [et al.]. – Текст : электронный // *Clin Devel Immunol.* – 2013.- 2013. Epub. 2013, jule 14.
298. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response / M. L. Wong, C. Dong, J. Maestre-Mesa, J. Licinio. – Текст : непосредственный // *Mol Psychiatry.* – 2008. – Vol. 13. – P. 800–812.
299. Prinz, J. C. The role of streptococci in psoriasis / J. C. Prinz. – Текст : непосредственный // *Hautarzt.* – 2009. – Vol. 60, No 2. – P. 109–115.
300. Pritulo, O. A. Comprehensive assessment of the dynamics of angiogenesis in patients with psoriasis treated with methotrexate / O. A. Pritulo, A. A. Petrov. – Текст : непосредственный // *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* – 2023. – Vol. 99(1). – P.37–47.
301. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates / M. A. Gupta, A. K. Gupta, S. Kirkby. – Текст : непосредственный [et al.] // *Arch Dermatol.* – 1988. – Vol.124. – P. 1052–1057.
302. Psoriasis and New-onset Depression: A Danish Nationwide Cohort Study / P. Jensen, O. Ahlehoff, A. Egeberg [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta Derm Venereol.* – 2016. – Vol.96(1). – P. 39–42.

303. Psoriasis Prevalence in Adults in the United States / A. W. Armstrong, M. D. Mehta, C. W. Schupp [et al.]. – Текст : непосредственный // JAMA Dermatol. – 2021. –Vol.157(8). –P.940–946.
304. Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease / Y. Liang, M. K. Sarkar, L. C. Tsoi, J. E. Gudjonsson. – Текст : непосредственный // Curr. Opin. Immunol. – 2017. –Vol.49. –P.1–8.
305. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches / G. Monteleone, F. Pallone, T. T. MacDonald [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Sci (Lond). – 2010. –Vol. 120. –P. 1–11.
306. Psoriasis: Psychosomatic, somatopsychic, or both? / C.W. Kwon, R.G. Fried, Y. Nousari [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin. Dermatol. – 2018. –Vol. 36. –P. 698–703.
307. Psoriasis: snapshots of the unspoken: using novel methods to explore patients' personal models of psoriasis and the impact on well-being / C. Bundy, M. Borthwick, H. McAteer [et al.]. – Текст : непосредственный– Текст : непосредственный // Br J Dermatol. – 2014. –Vol. 171. – P. 825–831.
308. Psoriatic mesenchymal stem cells stimulate the angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells in vitro / L. Zhou, J. Wang, J. Liang [et al.]. – Текст : непосредственный // Microvasc Res. –2021. –Vol. 136. –P. 104151.
309. PSORS2 is due to mutations in CARD14 / C. T. Jordan, L. Cao, E. D. Roberson [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Hum Genet. – 2012. – Vol.90 (5). – P.784 – 95.
310. Psychiatric morbidity in psoriasis patients: a pilot study / S. Kumar, D. Kachhawha, G. Das Koolwal [et al.]. – Текст : непосредственный // Indian J Dermatol Venereol Leprol. –2011. –Vol.77. –P.625.
311. Psychological Stress and Depression in Psoriasis Patients - a Dermatologist's Perspective / H. M. Rigas, S. Bucur, D. M. Ciurduc [et al.]. – Текст : непосредственный // Maedica (Bucur). –2019. –Vol.14(3). –P.287–291.
312. Psychological Stress and Salivary Cortisol Levels in Patients with Plaque

- Psoriasis / Gisondi, Paolo, Davide Geat, Francesco Bellinato [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Personalized Medicine*. –2021. - Vol.11. –P. 1069.
313. Quality of Life and Its Associated Factors among Patients with Psoriasis in a Semi-Urban Northeast Malaysia / M. S. Ahmad Fuat, Z. Mat Yudin, J. Muhammad, F. Mohd Zin. – Текст : непосредственный // *Int J Environ Res Public Health*. –2022. –Vol. 19(18). – P. 11578.
314. Raison, C. L. Role of inflammation in depression: implications for phenomenology, pathophysiology and treatment / C. L. Raison, A. H. Miller. – Текст : непосредственный // *Mod Trends Pharmacopsychiatri*. – 2013. –Vol. 28. –P.33–48.
315. Rajalakshmi, S. An Open Comparative Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Siddha Drugs Panchamuga Chendhuram and Kundavaadhi Thailam in Psoriasis / S. Rajalakshmi, P. Sathiyarajeswaran, K. Samraj. – Текст : непосредственный // *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*. –2019. – Vol. 10. –P. 77–82.
316. Ramsay, B. A survey of the social and psychological effects of psoriasis / B. Ramsay, M. O'Reagen. – Текст : непосредственный // *Br J Dermatol*. – 1988. –Vol.118(2). –P.195—201.
317. Raychaudhuri, S. K. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis / S. K. Raychaudhuri, A. Saxena, S. P. Raychaudhuri. – Текст : непосредственный // *Clin Rheumatol*. –2015. –Vol.34(6). –P.1019–23.
318. Recent advances in understanding psoriasis / F. C. Eberle, J. Brück, J. Holstein [et al.]. – Текст : непосредственный // *F1000 Res*. – 2016. –Vol. 5. –P. 5.
319. Reich AdamSzepietowski. Interplay of itch and psyche in psoriasis: an update / Reich Adam, Karolina Mędrek, C. Jacek. – Текст : непосредственный // *Acta dermato-venereologica*. – 2016. – Vol. 96. –P.55–57.
320. Rieder, E. Psoriasis, a model of dermatologic psychosomatic disease: psychiatric implications and treatments / E. Rieder, F. Tausk. – Текст :

- непосредственный // *Int J Dermatol.* – 2012. – Vol.51. – P.12–26.
321. Risk of Depression in Patients With Psoriatic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Lukmanji, R. B. Basmadjian, I. A. Vallerand [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* – 2021. – Vol.25(3). – P.257–270.
322. Risk of first-time and recurrent depression in patients with psoriasis: a population-based cohort study / A. Egeberg, J. P. Thyssen, J. J. Wu, L. Skov. – Текст : непосредственный // *Br J Dermatol.* – 2019. – Vol.180(1). – P.116–21.
323. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment / M. Romano, M. Sironi, C. Toniatti [et al.]. – Текст : непосредственный // *Immunity.* – 1997. – Vol. 6(3). – P. 315–325.
324. Role of NF κ B2 on the early myeloid differentiation of CD34+ hematopoietic stem/progenitor cells / G. A. De Molfetta, D. Luciola Zanette, R. Alexandre Panerucci [et al.]. – Текст : непосредственный // *Differentiation.* – 2010. – Vol. 80 (4–5). P. 195 – 203.
325. Role of NF- κ B in the pathogenesis of psoriasis elucidated by its staining in skin biopsy specimens / N. Moorchung, J. S. Kulaar, M. Chatterjee [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Dermatol.* – 2014. – Vol. 53 (5). – P.570–4.
326. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints / M. A. Boutet, A. Nerviani, G. Gallo Afflitto, C. Pitzalis. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol.19(2). – P.530.
327. Rousset, L. Stress and psoriasis / L. Rousset, B. Halioua. – Текст : непосредственный // *Int. J. Dermatol.* – 2018. – Vol.57. – P.1165–1172.
328. Russo, P. A. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review / P. A. Russo, R. Ilchef, A. J. Cooper. – Текст : непосредственный // *Australas J Dermatol.* – 2004. – Vol.45. – P. 155–159.
329. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis / U. Knorr, M. Vinberg, L.V. Kessing, J. Wetterslev. –

- Текст : непосредственный // *Psychoneuro-endocrinology*. –2010. – Vol.35. –P. 1275–1286.
330. Samanta Nunes. A historical review of mineral water / Samanta Nunes, Bhertha Tamura. – Текст : непосредственный // *Surgical and Cosmetic Dermatology*. – 2012. – Vol. 4, N3. – P. 252–258.
331. Sathyanarayana Rao, T. S. Psychosomatic paradigms in psoriasis: Psoriasis, stress and mental health / T. S. Sathyanarayana Rao, K. H. Basavaraj, K. Das. – Текст : непосредственный // *Indian J Psychiatry*. –2013. –Vol.55(4). – P.313–315.
332. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis / A. Chiricozzi, P. Romanelli, E. Volpe [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19. –P. 179.
333. Schmitt, J. M. Role of depression in quality-of-life for patients with psoriasis / J. M. Schmitt, D. E. Ford. – Текст : непосредственный // *Dermatology*. – 2007. –Vol. 215. –P. 17–27.
334. Schon, M. Psoriasis / M. Schon, W. Boehncke. – Текст : непосредственный // *N. Engl. J.* – 2005. –Vol. 352(18). –P. 1899–1912.
335. Schubert, C. Mast cells and macrophages in early relapsing psoriasis / C. Schubert, E. Christophers. – Текст : непосредственный // *Arch Dermatol Res*. – 1985. –Vol. 277. – P. 352–358.
336. Selective control of type I IFN induction by the Rac activator DOCK2 during TLR-mediated plasmacytoid dendritic cell activation / K. Gotoh, Y. Tanaka, A. Nishikimi [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Exp Med*. – 2010. – Vol. 207(4). – P. 721–730.
337. Sequencing-based approach identified three new susceptibility loci for psoriasis / Y. Sheng, X. Jin, J. Xu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nat Commun*. – 2014. –Vol. 5. –P. 4331.
338. Serum concentration of interleukin 6 is related to inflammation and dyslipidemia in patients with psoriasis / A. Pietrzak, P. Chabros, E. Grywalska [et

- al.]. – Текст : непосредственный // Postepy Dermatol Alergol. –2020. – Vol.37(1). –P.41–45.
339. Serum interleukin-6 levels in response to biologic treatment in patients with psoriasis / S. Muramatsu, R. Kubo, E. Nishida, A. Morita. – Текст : непосредственный // Mod Rheumatol. – 2017. – Vol. 27. – P.137–41.
340. Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis / F. Bai, W. Zheng, Y. Dong [et al.]. – Текст : непосредственный // Oncotarget. – 2017. –Vol.9(1). –P.1266–1278.
341. Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity / O. Arican, M. Aral, S. Sasmaz, P. Ciragil. – Текст : непосредственный // Mediators of Inflammation. –2005. – Vol. 5. –P. 273–279.
342. Serum Levels of TNF- α , IL-12/23 p40, and IL-17 in Psoriatic Patients with and without Nail Psoriasis: A Cross-Sectional Study /A. Kyriakou, A. Patsatsi, T. A. Vyzantiadis, D. Sotiriadis. – Текст : непосредственный // The Scientific World Journal. –2014. – Vol.1. – P.4.
343. SF-36 HealthSurvey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek; The Health Institute, New England Medical Center. – Boston, Mass, 1993. – Текст : непосредственный.
344. Siiskonen, H. Mast cells and sensory nerves contribute to neurogenic inflammation and pruritus in chronic skin inflammation / H. Siiskonen, I. Harvima. – Текст : непосредственный //Frontiers in cellular neuroscience. – 2019. – Vol. 13. – P. 422.
345. Spa adjuvant therapy improves diabetic lower extremity arterial disease / Y. Qiu, Y. Zhu, W. Jia [et al.]. – Текст : непосредственный // Complementary Therapies in Medicine. – 2014. – Vol.22(4). – P.655–661.
346. Sternberg, E. Neuroendocrine Factors in Susceptibility to Inflammatory Disease: Focus on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis / E. Sternberg. – Текст : непосредственный // Horm. Res. –1995. –Vol. 43. – P.159–161.

347. Stewart, T. J. The associations between psychological stress and psoriasis: a systematic review / T. J. Stewart, W. Tong, M. J. Whitfeld. – Текст : непосредственный // *International Journal of Dermatology*. – 2018. –Vol.57. –P.1275–1282.
348. Stress and psychiatry / J. E. Dimsdale, M. R. Irwin, P. T. Keefe, M. B. Stein // Saddock B, Saddock V, Ruiz P, editors. *Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. –9th ed. – Philadelphia, USA: 2009. –P. 2407–8. – Текст : непосредственный.
349. Study on the Impact of Psoriasis on Quality of Life: Psychological, Social and Financial Implications / V. Bulat, M. Šitum, Delaš Azđajić [et al.]. – Текст : непосредственный // *Psychiatr Danub*. – 2020. –Vol.32(Suppl 4). – P.553–561.
350. Study on the levels of trace elements in mild and severe psoriasis / K. H. Basavaraj, M.S. Darshan, P. Shanmugavelu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Chim Acta*. – 2009. –Vol.405. – P.66–70.
351. Sulphurous medicinal waters increase somatostatin release: it is a possible mechanism of anti-inflammatory effect of balneotherapy in psoriasis / M. Boros, A. Kemeny, B. Sebok [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur J Integr Med*. – 2009. –Vol.5. –P.109–118.
352. Tait Wojno, E.D. The Immunobiology of the Interleukin-12 Family: Room for Discovery / E. D. Tait Wojno, C. A. Hunter, J. S. Stumhofer. – Текст : непосредственный // *Immunity*. – 2019. –Vol.50(4). –P. 851–70.
353. Targeting IL-23 in psoriasis: Current perspectives / C. Fotiadou, E. Lazaridou, E. Sotiriou, D. Ioannide. – Текст : непосредственный // *Psoriasis (Auckl)*. – 2018. –Vol. 8. –P.1–5.
354. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity / L.A. Fouser, J. F. Wright, K. Dunussi-Joannopoulos, M. Collins. – Текст : непосредственный // *Immunol Rev*. –2008. – Vol. 226. – P. 87–102.
355. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-resonse pathways / K. E. Nograles, L. C. Zaba, E. Guttman-Yassky

- [et al.]. – Текст : непосредственный // Br. J. Dermatol. –2008. – Vol. 159. – P. 1092–1102.
356. The association between IL17, fatigue and quality of life in psoriatic arthritis patients / Souzan Ezzat Gado, Radwa Moustafa El-Khouly, Marwa Ahmad Aboelhawa [et al.]. – Текст : непосредственный // Expert Review of Clinical Immunology. – 2021. –Vol.17(5). – P.539–544.
357. The association of sore throat and psoriasis might be explained by histologically distinctive tonsils and increased expression of skin-homing molecules by tonsil T cells / S. L. Sigurdardottir, R. H. Thorleifsdottir, H. Valdimarsson, A. Johnston. – Текст : непосредственный // Clin Exp Immunol. – 2013. –Vol. 174 (1). –P.139–51.
358. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings / D. A. Martin, J. E. Towne, G. Kricorian [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Invest. Dermatol. – 2013. – Vol.133, No 1. – P. 17–26.
359. The expression of serotonin transporter protein correlates with the severity of psoriasis and chronic stress / K. Thorslund, B. Amatya, A. E. Dufva, K. Nordlind. – Текст : непосредственный // Arch Dermatol Res. – 2013. –Vol. 305. –P.99–104.
360. The genetic epidemiology of psoriasis vulgaris in Chinese Han / X. Zhang, H. Wang, H. Te-Shao [et al.]. – Текст : непосредственный //Int J Dermatol. – 2002. –Vol. 41 (10). –P. 663 – 9.
361. The level of proinflammatory cytokines: interleukins 12, 23, 17 and tumor necrosis factor α in patients with metabolic syndrome accompanying severe psoriasis and psoriatic arthritis / M. Pirowska, A. Obtulowicz, S. Lipko-Godlewska [et al.]. – Текст : непосредственный // Postepy Dermatol Alergol. – 2018. – Vol.35(4). –P. 360–366.
362. The majority of the epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type I cytokines, interferon- γ , interleukin-2, and tumor necrosis factor- α , defining TC1 (1cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1

- differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients / L. M. Austin, M. Ozawa, T. Kikuchi [et al.]. – Текст : непосредственный // J. Invest. Dermatol. – 1999. – Vol. 113. – P. 752–759.
363. The pathophysiological mechanisms and the quest for biomarkers in psoriasis, a stress-related skin disease / M. Tampa, M.-I. Sarbu, M.-I. Mitran [et al.]. – Текст : непосредственный // Dis Markers. – 2018. – Vol. 2018. – P.1–14.
364. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis / E. A. Dowlatshahi, M. Wakkee, L. R. Arends, T. Nijsten. – Текст : непосредственный // J Invest Dermatol. – 2014. – Vol.134(6). – P.1542–1551.
365. The principle of homeostasis in the hypothalamus-pituitary-adrenal system: new insight from positive feedback / A. Peters, M. Conrad, C. Hubold [et al.]. – Текст : непосредственный // *AJP: Regulatory, Integr Comp Physiol.* – 2007. – Vol.293(1). – P. R83–R98.
366. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study / S. K. Kurd, A. B. Troxel, P. Crits-Christoph, J. M. Gelfand. – Текст : непосредственный // *Arch Dermatol.* – 2010. – Vol.146(8). – P. 891–95.
367. The role of thermal water in chronic skin diseases management: a review of the literature / S. Cacciaruoti, M. A. Luciano, M. Megna [et al.]. – Текст : непосредственный – Текст : непосредственный – Текст : непосредственный – Текст : непосредственный // *J Clin Med.* –2020. – Vol.9. – P. 3047.
368. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. [Review] / S. Coimbra, A. Figueiredo, E. Castro, P. Rocha-Pereira. – Текст : непосредственный // *International Journal of Dermatology.* – 2012. – Vol. 51(4). – P. 389–395.
369. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis / K. Ghoreschi, A. Balato, C. Enerbäck [et al.]. – Текст : непосредственный //

Lancet. – 2021. –Vol. 397, N 10275. –P. 754–766.

370. Tian, D. The Relapse of Psoriasis: Mechanisms and Mysteries / D. Tian, Y. Lai. – Текст : электронный // JID Innov. – 2022. – Vol.2(3):100116. –doi: 10.1016/j.xjidi.2022.100116

371. Tian, Zhen. A Chinese cross-sectional study on depression and anxiety symptoms in patients with psoriasis vulgaris / Tian Zhen. – Текст : непосредственный //Psychology, health & medicine. – 2019. –Vol.24(3). –P. 269–280.

372. Tohid, H. Major depression and psoriasis: a psychodermatological phenomenon / H. Tohid, D. Aleem, C. Jackson. – Текст : непосредственный // Skin Pharmacol Physiol. – 2016. –Vol.29(4). –P.220–230.

373. Tomesa balneophototherapy in mild to severe psoriasis: A retrospective clinical trial in 174 patients / A. Cattaneo, S. A. Violetti, S. Tavecchio [et al.]. – Текст : непосредственный // Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine. – 2012. –Vol. 28(3). –P.169–171.

374. Topical silver and gold nanoparticles complexed with Cornus mas suppress inflammation in human psoriasis plaques by inhibiting NF-κB activity / D. Crisan, K. Scharffetter-Kochanek, M. Crisan [et al.]. – Текст : непосредственный // Exp Dermatol. – 2018. –Vol.27(10). – P. 1166–1169.

375. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey / T. Nijsten, D. J. Margolis, S. R. Feldman [et al.]. – Текст : непосредственный // J Am Acad Dermatol. –2005. –Vol.52(3 Pt 1). –P.434–44.

376. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis / Y. P. Xia, B. Li, D. Hylton [et al.]. – Текст : непосредственный // Blood. –2003. –Vol.102(1). –P.161–8.

377. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: a meta-analysis / J.Y. Tan, S. Li, K. Yang [et al.]. // J Dermatolog Treat. – 2011. – Vol. 22 (6). –P.323–36.

378. Variant analysis of CARD14 in a Chinese Han population with psoriasis vulgaris and generalized pustular psoriasis / P. Qin, Q. Zhang, M. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // J Invest Dermatol. –2014. –Vol. 134 (12). – P. 2994 – 6.
379. VEGF involvement in psoriasis / M. E. Marina, I. I. Roman, A.-M. Constantin [et al.]. – Текст : непосредственный // Clujul Med. – 2015. – Vol. 88. –P.247.
380. Victor, F. L. Changing paradigms in dermatology: Tumor necrosis factor alpha blockade in psoriasis and psoriatic arthritis / F. L. Victor, A. B. Gottlieb, A. Menten. – Текст : непосредственный // Clin. Dermatol. – 2003. – Vol. 21. – P. 392–397.
381. World Health Organization. Global report on psoriasis. – World Health Organization; 2016. – 48 p. – Текст : непосредственный.
382. Yarlagadda A. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry / A. Yarlagadda, E. Alfson, A. H. Clayton. – Текст : непосредственный // Psychiatry (Edgmont). – 2009. –Vol.6(11). –P. 18–22.
383. Zaba, L. C. Resident and inflammatory dendritic cells in human skin / L. C. Zaba, J. C. Krueger, M. A. Lowes. – Текст : непосредственный // Invest.Dermatol. – 2009. – Vol. 129. –P.302–308.
384. Zdrojewicz, Z. Radon and ionizing radiation in the human body / Z. Zdrojewicz, K. Belowska-Bień. – Текст : непосредственный // Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. – 2004. –Vol. 58. –P. 150–157.
385. Zhu, J. Intravascular low-level laser irradiation in the treatment of psoriasis 1997 Shanghai International Conference on Laser Medicine and Surgery / J. Zhu. – Текст : непосредственный // International Society for Optics and Photonics. – 1998. – Vol. 3344. – P. 162–166.