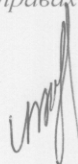


Министерство образования и науки
Донецкой Народной Республики
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

На правах рукописи

Жданова Ирина Олеговна



**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЗКОПОЛОСНОЙ (311 нм)
УФ-В ФОТОТЕРАПИИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, доцент
Романенко Кирилл Всеволодович



Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими экземплярами,
которые были представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного совета



Донецк – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе псориаза.....	15
1.2. Современные представления о лечении псориаза.....	32
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1. Методология клинического исследования.....	45
2.2. Характеристика исследуемых больных псориазом в соответствии с требованиями, предъявляемыми к проведению клинических исследований.....	50
2.3. Основные методы исследования больных псориазом.....	55
РАЗДЕЛ 3. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ ДО ЛЕЧЕНИЯ.....	61
3.1. Патоморфологические и гистохимические особенности.....	61
3.2. Иммуногистохимические особенности клеточного инфильтрата.....	71
РАЗДЕЛ 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЗКОПОЛОСНОЙ (311 нм) УФ-В ФОТОТЕРАПИИ.....	82
РАЗДЕЛ 5. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ.....	98
5.1. Гистологические и гистохимические особенности лечебного патоморфоза кожи.....	98
5.2. Иммуногистохимические особенности лечебного патоморфоза кожи.....	108
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	119
ВЫВОДЫ.....	143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Вульгарный псориаз в большинстве случаев является неизлечимым, хроническим заболеванием с прогрессирующим течением, распространенность которого у взрослого населения варьирует в различных странах от 0,6 до 8,5% [76, 139, 160, 198, 236, 269], составляя в среднем 3%, или 60,4 случая на 100000 населения [276]. В Российской Федерации распространенность псориаза сохраняется высокой, составляя в 2011 г. 217,4 случаев [38], а в 2013 г. уже 247,2 случая на 100000 населения [72]. В Украине, согласно официальным данным за 2012 г., псориазом болеет 100000 населения, хотя на самом деле их число достигает 1,5 млн. жителей или 3% от общей численности населения [12, 80].

Псориаз редко представляет угрозу для жизни [164], однако, вне всякого сомнения, длительное рецидивирующее течение дерматоза, манифестации процесса на открытых участках кожи, субъективные ощущения в виде зуда и жжения, постоянное шелушение кожного покрова становится причиной значительного снижения ее качества [63, 92, 181, 182] уже при легкой степени течения дерматоза [291, 294, 298], что в свою очередь негативно сказывается на социальной адаптации, возможных выбора работы и карьерного роста [294]. Кроме того, псориаз часто сопровождается стрессом, депрессией, тревогой и приводит к злоупотреблению психоактивными средствами [94, 105, 260, 289, 291]. Пациенты, страдающие псориазом средней и тяжелой степени тяжести, имеют повышенный риск смертности в более молодом возрасте по сравнению с популяцией [154, 210, 261, 295]. Причиной этого могут быть сопутствующие заболевания, такие как диабет 2-го типа [150, 265, 267], метаболический синдром [148, 153], злокачественные новообразования [164], существует также взаимосвязь между псориазом средней и тяжелой степени тяжести и сердечно-сосудистыми заболеваниями [82, 139, 154, 165, 205, 295, 298, 305].

Современное состояние проблемы псориаза объясняется отсутствием целостного представления о патогенетических механизмах этого заболевания [28,

306]. Многие исследователи расценивают псориаз как аутоиммунное заболевание, обусловленное молекулярной мимикрией, на фоне генетической предрасположенности [156, 191, 226, 262]. Однако, фенотипические особенности клеток воспалительного инфильтрата дискутабельны [97, 111, 192], четко не отражают патогенетические механизмы псориатического процесса, в зависимости от этого и точки приложения терапевтических воздействий на очаг поражения [102].

Несмотря на многообразие терапевтических подходов, лечение псориаза до настоящего времени представляет сложную задачу. Существующие методы лечения дают лишь кратковременный эффект, отмечается тенденция к увеличению торпидно протекающих форм псориаза, резистентных к проводимой терапии [14, 121].

На сегодняшний день фототерапия остается одним из наиболее перспективных направлений в лечении данного заболевания [34, 77]. Достаточно эффективный метод фотохимиотерапии (сочетанное применение фотосенсибилизаторов фурокумаринового ряда и длинноволнового излучения 320-340 нм) имеет ряд существенных ограничений и противопоказаний: фотосенсибилизация кожи и глаз, детский возраст, заболевания печени и почек, риск развития катаракты и рака кожи. В последние годы средневолновая ультрафиолетовая терапия узкого (311 нм) спектра (узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия) занимает лидирующее положение среди физиотерапевтических методов лечения псориаза за рубежом, так как не требует использования фотосенсибилизаторов, обладает не только выраженным иммуносупрессивным и противовоспалительным эффектами, но и позволяет достичь максимального терапевтического эффекта при минимальном повреждающем воздействии на ткани [2, 303], с лучшим соотношением риск/польза [8, 270] и сопоставимо по результатам лечения с ПУВА-терапией [116]. Из-за более низких кумулятивных доз снижается риск онкогенеза [33, 159, 222].

Однако, механизм ее действия до сих пор не выяснен окончательно [16, 168, 219] и требует более глубокого детального анализа с учетом фенотипических особенностей клеток воспалительного инфильтрата [6, 9, 19, 126, 170, 177, 185].

Высокая стоимость оборудования для фототерапии ограничивает ее распространение в условиях ДНР. В зарубежной практике узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия по-прежнему широко используется для лечения псориаза. Научные публикации в европейской и англо-американской литературе в настоящее время в основном посвящены вопросам сочетанного использования УФВ излучения (311 нм) с иммунобиологическими препаратами, метотрексатом, циклоспорином и т.п. для терапии тяжелых форм псориаза, что не является целью нашего исследования.

Учитывая большой, но первый практический опыт использования узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в Донецком промышленном экологически неблагоприятном регионе, мы сочли возможным в обзоре литературы цитировать как современные работы, так и наиболее значимые публикации по теме диссертации прошлых лет.

Степень разработанности темы

Согласно современным представлениям, характерными чертами псориаза являются нарушения процессов эпидермальной пролиферации и дифференцировки, а также дисрегуляция клеточных иммунных реакций [28, 111, 262]. В частности установлено повышенное содержание $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитов в коже больных псориазом по сравнению со здоровой кожей [192]. Однако, результаты фенотипических исследований весьма дискутабельны (одни авторы отмечают преобладание $CD4^+$ -лимфоцитов, другие $CD8^+$), четко не отражают патогенетические механизмы псориатического процесса, в зависимости от этого и точки приложения терапевтических воздействий на очаг поражения [102, 192, 268].

С учетом роли Т-лимфоцитов в иммунологическом механизме развития заболевания, особый интерес представляют методы лечения, способные коррегировать иммунные нарушения. Одним из таких методов является узкополосная (311 нм) ультрафиолетовая (УФ-В) терапия, которая приводит к транзиторному подавлению иммунных реакций в очагах воспаления [121, 185, 206]. В то же время, несмотря на большой зарубежный опыт применения узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, механизм ее действия до сих пор не выяснен окончательно [16, 219, 251] и требует более глубокого детального анализа с учетом фенотипических осо-

бенностей клеток воспалительного инфильтрата [6, 19, 126, 170, 177, 185]. До настоящего времени при псориазе дебатруется протокол 3-4-5 дневных облучений в неделю [142, 241]. В отечественной литературе имеются немногочисленные публикации об эффективности узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии при псориазе [8, 13, 18, 116, 121]. Высокая стоимость оборудования ограничивает ее распространение.

В связи с вышеизложенным, представляется важной оценка эффективности применения узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии у больных псориазом – жителей крупного промышленного экологически неблагоприятного региона, механизма ее действия (особенностей лечебного патоморфоза) с применением гистологического, гистохимического, морфометрического, иммуноморфологического и стереометрического методов исследования.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры дерматовенерологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького: «Разработать новые методы лечения хронических распространенных дерматозов и сексуально-трансмиссивных инфекций на основании изучения современных клинико-эпидемиологических особенностей их течения с учетом сопутствующей соматической патологии» (№ государственной регистрации 0109U008725). Диссертант выполняла фрагмент научно-исследовательской работы кафедры, посвященный изучению новых подходов в лечении псориаза.

Цель работы: повышение эффективности лечения больных распространенным вульгарным псориазом за счет оптимизации режима узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии с учетом выявленных клинических и морфологических (гистологических, гистохимических, морфометрических, иммуноморфологических) изменений.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Изучить клинико-анамнестические особенности псориаза у больных, живущих в Донецком промышленном экологически неблагоприятном регионе.
2. Оценить в баллах степень выраженности морфологических изменений (гиперкератоза, паракератоза, микроабсцессов Мунро, акантоза, митотической активности, реакции микрогемоциркуляторного русла и соединительной ткани дермы, клеточной инфильтрации) в биоптатах кожи больных псориазом до- и после лечения.
3. Определить в μm толщину эпидермиса с учетом акантоза в биоптатах кожи больных псориазом до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.
4. Исследовать уровни экспрессии маркера пролиферации Ki-67⁺ и анти-апоптотического белка bcl-2⁺ в биоптатах кожи больных псориазом до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.
5. Изучить фенотип (CD4⁺, CD8⁺, CD68⁺) клеточного инфильтрата в биоптатах кожи больных псориазом до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.
6. Провести морфометрический и стереометрический анализ некоторых изученных морфологических нарушений (CD68⁺, Ki-67⁺, bcl-2⁺) кожи больных псориазом до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.
7. На основании выявленных клинических, гистологических, гистохимических, морфометрических и иммуноморфологических нарушений кожи разработать, обосновать и оценить эффективность и безопасность разработанного метода комплексного лечения больных вульгарным псориазом с использованием разных режимов узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в сравнении с традиционным лечением.

Объект исследования: вульгарный псориаз.

Предмет исследования: особенности клинических, гистологических, гистохимических, морфометрических, иммуноморфологических и стереометриче-

ских нарушений кожи, результаты лечения больных псориазом с использованием разных режимов узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

Научная новизна работы

Показано, что в условиях Донецкого промышленного экологически неблагоприятного региона преобладают распространенные формы псориаза (PASI $30,8 \pm 9,7$ баллов), преимущественно в трудоспособном возрасте (от 20 до 50 лет), с поражением суставов (у 10,84% больных) и ногтевых пластинок (у 50,91% больных) с частыми рецидивами и непродолжительными ремиссиями.

Разработан метод лечения больных распространенным вульгарным псориазом, представляющий комбинацию традиционной терапии и воздействия разных режимов узкополосного (311 нм) УФВ-излучения, который позволил ($p < 0,001$) довести удельный вес больных с клинической ремиссией и значительным улучшением дерматоза до 89,7% больных по сравнению с традиционной терапией (60,0%), с выраженной тенденцией к нормализации морфологических элементов кожи.

Впервые у жителей Донецкого промышленного экологически неблагоприятного региона, больных распространенным вульгарным псориазом, установлены особенности лечебного патоморфоза кожи больных псориазом в динамика узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, заключающиеся в уменьшении толщины эпидермиса с учетом акантоза (от $257,32 \pm 11,89$ до $108,61 \pm 8,0 \mu\text{m}$), исчезновении гипер- и паракератоза, микроабсцессов Мунро, восстановлении зернистого слоя, снижении митотической активности базальных клеток (от $50,2 \pm 5,1$ до $18,1 \pm 2,2$ Ki67⁺-клеток) и их объемной доли (от 18,00% до 8,70%), апоптоза кератиноцитов (от $87,8 \pm 23,3$ до $42,4 \pm 12,5$ bcl-2 клеток) и их объемной доли (от 25,00% до 10,20%).

Констатировано в процессе узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии значительное снижение объема воспалительного инфильтрата за счет CD4⁺-клеток (от $25,48 \pm 0,69$ до $16,23 \pm 1,0$), CD8⁺-клеток (от $78,32 \pm 2,10$ до $2,26 \pm 1,35$) и CD68⁺-клеток (от $22,76 \pm 11,89$ до $11,40 \pm 3,60$) с уменьшением объемной доли последних от 12,60% до 5,10%.

Индекс $CD4^+/CD8^+$ клеток повышался (от $0,32 \pm 0,01$ до $0,62 \pm 0,06$).

Значения индекса $CD4^+/CD8^+$, уровня экспрессии $Ki-67^+$, числа $CD68^+$ -макрофагов являются объективными показателями адекватности проводимой терапии псориаза, позволяющих расценивать ее как патогенетический метод лечения дерматоза

Отмечено, что, несмотря на клинический регресс высыпаний псориаза, в соединительной ткани дермы сохранялись различной степени выраженности лимфоцитарные инфильтраты на фоне дистрофических изменений коллагеновых волокон, явлений продуктивного эндovasкулита, наиболее выраженных при традиционном лечении ($0,97 \pm 0,32$ баллов), менее – после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии ($0,46 \pm 0,16$ баллов) в сравнении с комбинацией традиционной терапии и узкополосного (311 нм) УФ-В излучения ($0,39 \pm 0,07$ баллов). Выявленные изменения могут обусловить возникновение обострений псориаза, обосновывают целесообразность поддерживающей и/или противорецидивной терапии дерматоза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан, клинико-морфологически обоснован и испытан комплексный метод лечения больных распространенным псориазом, включающий наряду с традиционным методом узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию (Патент №60167. Україна. МПК А61№5/08 (2006.01). Спосіб лікування псоріазу / Жданова І. О.; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № U 201014430; заявл. 02.02.2010; опубл. 10.06.2011, бюл. № 11), который позволил повысить эффективность лечения на 29,7% в сравнении с традиционной терапией.

Впервые у жителей Донецкого промышленного экологически неблагоприятного региона, больных распространенным вульгарным псориазом, установлены особенности лечебного патоморфоза кожи в динамике узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

Значения индекса $CD4^+/CD8^+$, уровня экспрессии $Ki-67^+$, числа $CD68^+$ -макрофагов являются объективными показателями адекватности проводимой уз-

кополосной (311 нм) УФ-В фототерапии псориаза, позволяющих расценивать ее как патогенетический метод лечения дерматоза.

Констатировано, что, несмотря на клинический регресс высыпаний псориаза, в соединительной ткани дермы сохранялись различной степени выраженности лимфоцитарные инфильтраты на фоне дистрофических изменений коллагеновых волокон, явлений продуктивного эндovasкулита, наиболее выраженных при традиционном лечении ($0,97 \pm 0,32$ баллов), менее – после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии ($0,46 \pm 0,16$ баллов) в сравнении с комбинацией традиционной терапии и узкополосного (311 нм) УФ-В излучения ($0,39 \pm 0,07$ баллов). Выявленные изменения могут обусловить возникновение обострений псориаза, обосновывают целесообразность поддерживающей и/или противорецидивной терапии дерматоза.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Республиканского клинического дерматовенерологического центра г. Донецка (акт внедрения от 11.01.2017 г.) и Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера г. Донецка (акт внедрения от 22.12.2016 г.), а также в педагогический процесс кафедры дерматовенерологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (акт внедрения от 15.01.2017 г.).

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного руководителя определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен патентный поиск и анализ научной литературы по данной теме. Автором лично проведен сбор, изучение, анализ и обобщение полученных данных. Тематический подбор больных и клинические исследования были проведены в отделениях Донецкого городского клинического кожно-венерологического диспансера (в настоящее время – Республиканский клинический дерматовенерологический центр); морфологические исследования – на кафедре патологической анатомии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Диссертантом самостоятельно проводился сбор и подготовка материала для общеклинических и морфологических исследований. Значи-

тельная часть морфологических исследований выполнялась с непосредственным участием автора. Автором лично проведено сопоставление клинических данных с результатами компьютерной морфометрии и уровня маркеров моноклональных антител. Соискателем самостоятельно разработано и проведено лечение больных псориазом с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии. Соискателем самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, практические рекомендации и выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе написания работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

При проведении работы для характеристики изучаемой группы использовались клинические методы: лабораторные – для оценки уровня маркеров моноклональных антител; инструментальные – компьютерная морфометрия – для диагностики и оценки лечебного патоморфоза; статистические – для анализа полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

Показано, что в условиях Донецкого промышленного экологически неблагоприятного региона преобладают распространенные формы псориаза (PASI $30,8 \pm 9,7$ баллов), преимущественно в трудоспособном возрасте (от 20 до 50 лет), с поражением суставов (у 10,84% больных) и ногтевых пластинок (у 50,91% больных) с частыми рецидивами и непродолжительными ремиссиями.

Разработан метод лечения больных распространенным вульгарным псориазом, представляющий комбинацию традиционной терапии и воздействия узкополосного (311 нм) УФВ-излучения, который позволил ($p < 0,001$) довести удельный вес больных с клинической ремиссией и значительным улучшением дерматоза до 89,7% больных по сравнению с традиционной терапией (60,0%), с выраженной тенденцией к нормализации морфологических элементов кожи.

Впервые у жителей Донецкого промышленного экологически неблагоприятного региона, больных распространенным вульгарным псориазом, установлены

особенности лечебного патоморфоза кожи больных псориазом в динамике узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, заключающиеся в уменьшении толщины эпидермиса с учетом акантоза (от $257,32 \pm 11,89$ до $108,61 \pm 8,0$ μm), исчезновении гипер- и паракератоза, микроабсцессов Мунро, восстановлении зернистого слоя, снижении митотической активности базальных клеток (от $50,2 \pm 5,1$ до $18,1 \pm 2,2$ Ki-67⁺-клеток) и их объемной доли (от 18,00% до 8,70%) и апоптоза кератиноцитов (от $87,8 \pm 23,3$ до $42,4 \pm 12,5$ bcl-2-клеток) и их объемной доли (от 25,00% до 10,20%).

Констатировано в процессе узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии значительное снижение объема воспалительного инфильтрата за счет CD4⁺-клеток (от $25,48 \pm 0,69$ до $16,23 \pm 1,0$), CD8⁺-клеток (от $78,32 \pm 2,10$ до $2,26 \pm 1,35$) и CD68⁺-клеток (от $22,76 \pm 11,89$ до $11,40 \pm 3,60$) с уменьшением объемной доли последних от 12,60% до 5,10%. Индекс CD4⁺/CD8⁺ повышался (от $0,32 \pm 0,01$ до $0,62 \pm 0,06$).

Значения индекса CD4⁺/CD8⁺, уровня экспрессии Ki-67⁺, числа CD68⁺-макрофагов являются объективными показателями адекватности проводимой узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии псориаза, позволяющих расценивать ее как патогенетический метод лечения дерматоза

Отмечено, что, несмотря на клинический регресс высыпаний псориаза, в соединительной ткани дермы сохранялись различной степени выраженности лимфоцитарные инфильтраты на фоне дистрофических изменений коллагеновых волокон, явлений продуктивного эндovasкулита, наиболее выраженных при традиционном лечении ($0,97 \pm 0,32$ баллов), менее – после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии ($0,46 \pm 0,16$ баллов) в сравнении с комбинацией традиционной терапии и узкополосного (311 нм) УФ-В излучения ($0,39 \pm 0,07$ баллов). Выявленные изменения могут обусловить возникновение обострений псориаза, обосновывают целесообразность поддерживающей и/или противорецидивной терапии дерматоза.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, ис-

пользованием современных средств и методов исследований в соответствии с поставленными задачами, выбором адекватных методов статистического анализа полученных данных. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась 19.05.2017 г. на межкафедральном заседании кафедры дерматовенерологии и кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на II (IX) съезде Украинской ассоциации врачей дерматовенерологов и косметологов» (Одесса, 2010), на научно-практических конференциях:

«Опыт научного поиска молодых ученых дерматовенерологов» (Киев, 2010), «Современные методы диагностики и лечения в дерматовенерологии» (Донецк, 2011), «Региональные подходы к оптимизации дерматовенерологической помощи в Украине» (Полтава, 2011), «Современные проблемные вопросы в дерматовенерологии и косметологии» (Херсон, 2011), «Современные аспекты медицины и фармации – 2011» (Запорожье, 2011), «Пути к разработке стандартов диагностики и лечения заболеваний кожи и ИППП» (Киев, 2012), «Структурно-организационная перестройка дерматовенерологической службы в условиях реформирования системы охраны здоровья в Украине» (Черновцы, 2012), «Актуальные вопросы эстетической медицины и связь со смежными специальностями» (Запорожье, 2013), «Стратегия повышения эффективности этиопатогенетической терапии хронических дерматозов и инфекций, передающихся половым путем» (Донецк, 2013).

Публикации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 12 научных работах, из них 5 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК ДНР, 1 патент на полезную модель, 2 журнальных статьи, 2 статьи в сборниках, 2 тезиса в материалах конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 181 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 16 таблицами на 7 страницах и 53 рисунками на 26 страницах. Список использованной литературы содержит 307 научных публикаций, из них 138 изложены кириллицей, 169 – латиницей, и занимает 34 страницы.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе псориаза

Этиология и патогенез псориаза (ВП) являются предметом безостановочных клинико-эпидемиологических и, на протяжении последних десятилетий, молекулярно-генетических исследований. Основная причина ВП – хронического воспалительного дерматоза с выраженной генетической основой, для которого характерны комплексные изменения роста и дифференцировки эпидермиса, многочисленные биохимические, иммунологические и сосудистые аномалии, а также пока еще недостаточно изученная взаимосвязь с функцией нервной системы – остается неизвестной [28, 263]. Ю. К. Скрипкин и соавт. (2013) [27] ведущими причинами, на которых базируются современные теории развития ВП, считают генетическую предрасположенность, липидные нарушения и иммунологическую нестабильность.

По мнению многих исследователей ВП относился к заболеваниям, связанным исключительно с повышенной пролиферацией кератиноцитов, а воспаление и инфильтрация кожи иммунными клетками считались явлениями второго плана. Однако современные данные указывают на то, что ВП является прежде всего иммунозависимым заболеванием [73, 78, 114, 122, 139, 156, 262].

Важную роль в развитии ВП играет генетическая предрасположенность [72, 107, 108, 129, 191]. В сочетании с факторами внешней среды она может провоцировать аутоиммунную реакцию [139, 226]. Исследования распространенности заболевания внутри семей, а также конкордантности у близнецов выявили значительное влияние генетического фактора на развитие ВП [103]. Более поздние исследования обнаружили локусы генов, ассоциированных с ВП, которые указывают на центральную роль иммунной системы в развитии дерматоза. В частности, при сканировании геномных сцеплений постоянно определялся один локус в главном комплексе гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility

Complex), известный как PSORS1, как участок, отвечающий примерно за 50% генетической предрасположенности к ВП. Аллель HLA-Cw6 в локусе PSORS1 в значительной степени была ассоциирована с ВП. Кроме того, локусы предрасположенности к ВП перекрываются с локусами, определяющими другие воспалительные заболевания (например, болезнь Крона) [46, 47, 130].

ВП развивается только у 10% носителей HLA-Cw6, причем PSORS1 обуславливает только от одной трети до половины мутаций при генетической предрасположенности к ВП. Показано, что лейкоцитарный антиген HLA-Cw6, выявляемый во всех семейных случаях ВП, является маркером предрасположенности к раннему (до 40 лет) началу заболевания. Предполагается существование двух различных типов ВП [139, 195, 268]. К первому типу отнесли больных ВП с ранним началом заболевания, отягощенным анамнезом и ассоциацией с антигеном HLA-Cw6 [254]. Второй тип характеризуется отсутствием экспрессии антигена HLA-Cw6, более поздним (после 40 лет) началом и неотягощенным семейным анамнезом. Однако, многие случаи ВП не укладываются в эту классификацию. Данные о том, что ВП типа I и типа II по-разному реагирует на различные методы терапии, отсутствуют [28, 96, 250]. Сегрегационный анализ распределения больных в семьях свидетельствует о мультифакториальном наследовании ВП [21], при этом генетический и средовой компоненты составляют соответственно 60-70% и 30-40% [27]. Возможны формы наследования ВП по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью гена. Высказано мнение о полигенном типе наследования как о наиболее вероятном механизме в генетике ВП [3, 20, 100, 233].

Интерес к генетическим факторам развития ВП помогает оценить наследуемые биохимические дефекты. Так, была установлена генетическая детерминация нарушений липидного и, в меньшей степени, углеводного обмена [27]. Показано, что метаболический синдром [68, 95, 125, 148, 153] и гиперлипидемию (повышенная концентрация триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности) у больных ВП выявляют значительно чаще, чем в среднем в популяции [25, 60, 79, 104, 146, 218, 256, 277]. Посредством иммунофлюоресценции показано, что окисленные липопротеины низкой плотности в больших количествах

накапливаются в бляшках ВП [48]. Предложена гипотеза о том, что в основе развития ВП лежат нарушения метаболизма незаменимых жирных кислот [27, 60, 84, 91, 197] и липопротеинов [144, 146], а также гиперпродукция свободных радикалов и оксида азота, участвующего в процессах кератинизации [110, 117]. Достаточно многочисленны публикации о сосудистых нарушениях у больных псориазом [39, 81, 135, 158, 194, 279].

Доля факторов внешней среды в развитии ВП составляет около трети. Среди провоцирующих факторов, вызывающих первые манифестные проявления, ухудшение или рецидив ВП, наибольшую роль играют психический стресс, курение, алкоголь, механические повреждения, инфекции и различные лекарственные средства [189, 196, 198]. Перечень таких медикаментов довольно велик и включает литий, блокаторы β -адреналовых рецепторов, α и β -интерфероны, имиквимод и др., демонстрирующие выраженную ассоциацию с обострениями ВП [189]. Состав микрофлоры кожи больных ВП и здоровых лиц существенно различается. Хорошо известно, что стрептококковые суперантигены способны провоцировать развитие каплевидного ВП, что верифицировано результатами серологических исследований [22, 66, 143, 258, 268]. Риск развития каплевидного ВП проявляет высокую степень ассоциации как со стрептококковой инфекцией, так и с основной аллелью HLA-Cw6. Это интерпретируется как особая способность HLA-Cw6 к презентации определенных аутоантигенов. Но и острые экзантемные ухудшения хронического бляшечного ВП провоцируются преимущественно стрептококковыми инфекциями [258], которые чаще проявляются в виде фарингита или носительства [143, 258]. Суперантигены стрептококков могут опосредовать активацию Т-клеток с определенными $\beta\gamma$ -участками Т-клеточных рецепторов. Одновременно происходит индукция специфичного кожного лимфоцитарного антигена на Т-клетках, делающего возможным предпочтительную миграцию Т-клеток в кожу [11].

Согласно К. Prinz (2009) [258], структурная общность (наличие гомологов между протеинами кератиноцитов и стрептококков) может служить объяснением того, что в рамках молекулярной мимикрии, направленной первоначально против

стрептококков, Т-клеточный ответ вторично ведет к перекрестно-реактивному ответу против эпидермального аутоантигена и, таким образом, вызывает аутоиммунный ответ. При этом интересно, что для ассоциированного с HLA-Cw6 I типа ВП (раннее начало, позитивный семейный анамнез) характерна ассоциация со стрептококковыми инфекциями, в то время как для II типа (позднее начало заболевания, негативный семейный анамнез, отсутствие HLA-Cw6) эти инфекции играют незначительную роль или вовсе не имеют значения [189].

Современная рабочая концепция патогенеза ВП состоит из нескольких аспектов [306]:

- врожденная генетическая аномалия кератиноцитов кожи;
- внутрикожная циркуляция аутореактивных Т-лимфоцитов;
- суперантигенная (грамм-позитивная инфекция – стрептококки) активация Т-лимфоцитов (чрезкожный лимфоцит-ассоциированный антиген (CLA) и моноцитарно-макрофагальной систем с высвобождением IL-1, INF – γ , синтезом молекул ICAM-1 на эндотелии сосудов;
- синтез IL-12 с развитием Th1-цитокиновой реакции;
- активация кератиноцитов с синтезом на их поверхности молекул HLA;
- усиление воспалительной реакции через IL-8 с усилением пролиферации кератиноцитов;
- распознавание аутореактивными Т-лимфоцитами аутоантигенов на кератиноцитах при участии молекул HLA-комплекса с потерей иммунной толерантности;
- отсутствие механизмов обратной регуляции и персистенция аутоантигена, что обуславливает синхронизацию, прогрессивность и рецидивирующее течение.

H. Valdimarsson et al. (2009) [262] расценивают ВП как аутоиммунное заболевание, обусловленное молекулярной мимикрией. При анализе роли клеток иммунной системы и цитокинов, синтезируемых ими, в патогенезе ВП отмечено, что пораженные участки кожи больных ВП инфильтрированы клетками врожденного

иммунитета [111, 118]. Первыми клетками, которые инфильтрируют пораженную кожу, являются тучные клетки и нейтрофилы. В количественном отношении тучные клетки преобладают над Th17-лимфоцитами. Под влиянием IL-23 и IL-1 β тучные клетки образуют внеклеточные ловушки, дегранулируют и выделяют большие количества IL-17 [239]. Они также продуцируют IL-1 β , IL-6 и TNF- α .

На ранних этапах воспаления эпидермис пораженной кожи интенсивно инфильтрирован CD15⁺-нейтрофилами. В результате миграции в роговом слое эпидермиса образуются скопления нейтрофилов (микроабсцессы Мунро). Нейтрофилы экспрессируют IL-17. В количественном отношении нейтрофилы и IL-17-содержащие нейтрофилы преобладают над Th17-лимфоцитами [239]. Нейтрофилы синтезируют IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и TNF- α . В свою очередь IL-17A, IL-17F и TNF- α , синтезируемые нейтрофилами и другими клетками иммунной системы, индуцируют в кератиноцитах синтез IL-8, вызывающий приток нейтрофилов в эпидермис. В эпидермисе нейтрофилы находятся в тесном контакте с кератиноцитами, миелоидными дендритными клетками (ДК) и NK-клетками. Эти контакты существенно повышают устойчивость нейтрофилов к апоптозу [24, 203].

В пораженной коже больных ВП в 3 раза повышено количество CD 163⁺-макрофагов. После лечения этанерцептом, антагонистом TNF- α , их количество возвращается к норме [266]. Как известно, экспрессия CD163⁺ является характерной чертой альтернативно активированных макрофагов, индуцированных противовоспалительными цитокинами IL-4 и IL-13. Однако после обработки IFN- γ CD163⁺-макрофаги, выделенные из дермы больных ВП, приобретают черты классически активированных макрофагов. Сохраняя маркер CD163, такие макрофаги синтезируют провоспалительные молекулы IL-23p19, IL12/23p40, TNF, iNOS, способствуя тем самым развитию воспаления.

В пораженной коже выявлена довольно большая популяция CD11c⁺CD14⁺CD163⁺-клеток, практически отсутствующая в здоровой коже. Вероятно, эти клетки являются промежуточными формами при трансформации моноцитов/макрофагов в ДК под влиянием провоспалительных цитокинов, прежде всего TNF- α , находящегося в избытке в воспалительном очаге [56, 97, 131]. Дру-

гой особенностью пораженной кожи является наличие макрофагов $CD163^+CD14^+$, экспрессирующих маркер миелоидных ДК $CD11c$. Такие клетки в здоровой коже встречаются крайне редко [109].

По сравнению с нормальной кожей в воспаленной дерме больных ВП в 30 раз повышено количество $CD11c^+$ миелоидных ДК, синтезирующих провоспалительные цитокины IL-12/IL-23. Но большинство их не являются классическими миелоидными ДК, так как не несут маркера $CD1c$. Эта популяция $CD1c^+$ ДК обозначена как воспалительная и она составляет 2/3 от популяции $CD11c^+$ -клеток. Часть $CD11c^+CD1c^+$ ДК синтезируют TNF- α , IL-6 и экспрессируют индуцибельную NO-синтазу. Кроме того, эти клетки стимулируют дифференцировку и активацию Th17-клеток [180, 266]. В дерме пораженной кожи выявлена другая популяция миелоидных ДК-slanДК (от 6-sulfoLacNAc), характеризующаяся наличием модифицированной адгезионной молекулы $CD162$, являющейся основным лигандом селектинов. Эти клетки в пораженной коже составляют 1/3 от $CD11c^+$ ДК-slanДК экспрессируют модифицированную молекулу $CD162$ (6-sulfoLacNAc $^+$), имеют фенотип $CD1c^-CD11c^+CD16^+CD14^+C5aR^+CD45RA^+$; индуцируют Th1-дифференцировку; продуцируют IL-23/IL-12p40; в отличие от $CD1c^+$ ДК отвечают на лиганды TLR7 и TLR8 [180].

В псориатической дерме находится повышенное количество плазмоцитарных дендритных клеток (pDC) с фенотипом BDCA-2 $^+$ ($CD303$), $CD123^+$ и HLA-DR $^+$. Большинство pDC экспрессируют молекулу ChemR23, являющуюся рецептором для хемотаксического фактора хемерина. В крови больных ВП количество pDC значительно ниже, чем у здоровых людей. Это, вероятно, является результатом миграции pDC из крови в кожу [28, 209, 257]. Миграция pDC в кожу, так же как нейтрофилов и тучных клеток, происходит на ранних этапах псориатического воспаления. На этих этапах фибробласты дермы, тучные клетки, клетки эндотелия синтезируют повышенные количества хемерина. Как отмечалось выше, $CD123^+BDCA^+$ pDC экспрессируют рецептор ChemR23 и их миграция в дерму является результатом Chem/ChemR23-взаимодействия [204]. В пораженной коже, в отличие от непораженной, pDC активированы [217]. Они экспрессируют костиче-

муляторные молекулы CD80 и CD86 и повышенный уровень CD83. В пораженной коже синтез IFN α осуществляют BOCA-2⁺-клетки, т.е. pDC. Однако повышенный синтез IFN- α в пораженной коже происходит только на самых ранних этапах развития ВП. Но этого времени, вероятно, достаточно для активации патогенных Т-клеток [28].

В целом инфильтрация кожи нейтрофилами, тучными клетками, pDC и синтез фибробластами хемерина являются ранними событиями в развитии ВП. При хроническом ВП эти клетки сравнительно редки. Синтез хемерина существенно снижен, в пораженной коже преобладают клетки адаптивного иммунитета.

Псориазная бляшка инфильтрована CD16^{lo}CD56^{hi} и CD16^{hi}CD56^{lo}CD3⁺NK-клетками, причем существенно преобладают первые. Большинство CD16^{lo}CD56^{hi}-клеток располагается в сосочковом слое дермы, ближе к базальной мембране, в зонах, богатых Т-клетками. По-видимому, NK-клетки играют важную роль в развитии псориаза. При активации эти клетки продуцируют большие количества TNF- α , IFN- γ и IL-22, играющих ведущую роль в патогенезе ВП. Поэтому неудивительным является факт развития типичных псориазных поражений на трансплантатах непораженной кожи больного ВП человека у мышей линии SCID при переносе им аутологичных NK-клеток больного ВП [28]. Как отмечено выше, развитие псориаза ассоциировано с экспрессией молекулы HLA-Cw6. Эта молекула распознается KIR-рецепторами NK-клеток. С полиморфизмом KIR-рецепторов, вероятно, связана предрасположенность к ВП [244].

Кератиноциты синтезируют и секретируют конститутивно ряд антимикробных пептидов (АМП) [200], кателицидин hCAP-18/LL-37, β -дефензины HBD2 и HBD3 [28], обладающих антибактериальными, антигрибковыми и противовирусными свойствами. При ВП уровень всех АМП в кератиноцитах повышен по сравнению с таковым в коже здоровых людей. АМП участвуют в развитии воспаления, они являются хемоаттрактантами для нейтрофилов, моноцитов, ДК, Т-лимфоцитов. АМП способствуют созреванию ДК и развитию Т-клеточного иммунного ответа. Кератиноциты обладают рядом свойств клеток врожденной иммунной системы. При активации они экспрессируют молекулы МНС класса II,

молекулы адгезии CD40L, участвующие в образовании иммунологического синапса, являются антиген-презентирующими клетками. В кератиноцитах нормальной кожи экспрессируется мРНК рецепторов врожденного иммунитета TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR9 [23], преимущественно в базальном слое. Стимуляция кератиноцитов лигандами TLR3, TLR4, TLR5 и TLR9 вызывает синтез TNF- α , хемокинов CXCL8, CCL2 и CCL20. Помимо этого, лиганды TLR3 и TLR9 индуцируют синтез IFN- α . Кератиноциты конститутивно экспрессируют IL-18 мРНК. При ВП его количество в кератиноцитах резко возрастает. При активации кератиноциты синтезируют биологически активный IL-18, способный индуцировать в мононуклеарах крови образование IFN- γ [28]. Кератиноциты являются важными участниками псориатического воспаления. В частности, кератиноциты в верхних слоях эпидермиса больных ВП, в отличие от нормальной кожи, экспрессируют адгезионную молекулу CEACAM1 и находятся в контакте с нейтрофилами, что повышает их устойчивость к апоптозу и поддерживает воспаление [28]. В воспаленной коже кератиноциты синтезируют практически все провоспалительные цитокины. В частности, они интенсивно синтезируют IL-1 β , количество которого в очагах поражения существенно выше, чем в непораженных участках [56]. В воспаленной коже кератиноциты синтезируют хемокины и цитокины CXCL8, CXCL20, IL-1, IL-18, IL-17, IL-23, IL-20, IFN- γ , привлекающие в очаг ВП практически все клетки иммунной системы [28, 139, 202, 253, 288].

В эпидермисе бляшек ВП имеется повышенное количество по сравнению с нормой промежуточных клеток иммунной системы: NKT-клеток, Т-клеток, экспрессирующих рецептор NK-клеток CD161 (NKR-P1A). Эти клетки распознают гликолипиды, представляемые молекулами CD1d антиген (АГ)-презентирующих клеток. На кератиноцитах псориатической кожи, в отличие от нормальной, повышена экспрессия CD1d. Такие кератиноциты агрегируют с NKT-клетками и индуцируют у них синтез IFN- γ [28]. В коже больных ВП идентифицирована популяция $\gamma\delta$ Т-клеток, Т-клеточный рецептор которых состоит из V γ 9V δ 2 и V γ 9V52Т-цепей [199]. Эти клетки выявляются в дерме, локализуются вокруг сосудов, а также беспорядочно "рассыпаны" по эпидермису ($23,6 \pm 4,95$ клетки в 1 мм²). В

непораженной коже больных ВП они встречаются значительно реже ($8,0 \pm 2,55$ клетки в 1 мм^2) и практически отсутствуют в коже здоровых людей. Характерной чертой V γ 9V δ 2T-клеток является экспрессия поверхностного рецептора CLA (Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen), который способствует хоумингу этих клеток в кожу [199].

Псориазные бляшки инфильтрированы клетками адаптивного иммунитета: активированными Т-клетками [50, 52, 54, 272]. Их абсолютное количество при ВП существенно выше, чем при атопическом дерматите, плоском лишае и экземе. CD4⁺ Т-клетки преимущественно локализуются в дерме, CD8⁺ Т-клетки – в эпидермисе [28, 192]. Большинство эпидермальных Т-лимфоцитов являются эффекторными клетками памяти с фенотипом CD45RO⁺, CCR7, синтезирующими IFN- γ , IL-17, IL-21, IL-22 [173]. Наряду с клетками памяти в псориазных бляшках выявляются и наивные Т-клетки. Под влиянием АГ-презентирующих клеток в дерме и кератиноцитов в эпидермисе наивные Т-клетки активируются, размножаются, синтезируют провоспалительные цитокины и приобретают устойчивость к апоптозу и действию Т-регуляторных клеток – Treg [297].

Миграция Т-клеток в кожу обусловлена наличием у них соответствующих мембранных рецепторов. Большинство эпидермальных CD8⁺ Т-клеток экспрессируют интегрин CD103, взаимодействующий с Е-кадгеринем клеток эпидермиса [28]. Другой причиной преимущественной миграции в эпидермис является экспрессия Т-клетками интегрина $\alpha_1\beta_1$ (VLA-1), который является рецептором для коллагена IV типа. Кроме того, практически все Т-клетки кожи содержат лиганд Р-селектина – гликопротеин-1 (CLA).

Роль Т-клеток в патогенезе ВП доказывается опытами на иммунодефицитных мышьях линии SCID, у которой отсутствуют Т- и В-клетки. На трансплантате непораженной кожи больного псориазом через 6-8 нед. после активации мононуклеарами и др. развиваются типичные по морфологии псориазные поражения. Иммуногистохимический анализ показал наличие в пораженной коже как CD4-, так и CD8-клеток, но последние преобладали в гиперплазированном эпидермисе и их появление четко коррелировало с развитием воспаления [28]. Одна-

ко, при использовании в этой модели Т-клеточных линий, а не моноклеаров, развитие ВП поражений вызывали только $CD4^+$ Т-клетки. Тем не менее, в эпидермисе части мышей (у 2 из 4) присутствовали в большом количестве $CD8$ -клетки, несущие ранний активационный маркер $CD69$. $CD4$ -клетки располагались в верхних слоях дермы и маркер $CD69$ у них отсутствовал. Вероятно, цитокины, синтезируемые $CD4^+$ Т-клетками, играют ведущую роль в развитии псориатического воспаления. Они крайне необходимы для развития $CD8^+$ Т-клеток из эндогенных предшественников, исходно присутствующих в трансплантате, и для развития псориатического воспаления [28]. Сходные результаты были получены на другой линии мышей (AGR129), у которой отсутствуют Т-, В- и NK-клетки. Как и при ВП, эндогенные $CD4^+$ -клетки расселялись в дерме, $CD8^+$ -клетки – в эпидермисе. Т-клетки интенсивно пролиферировали и интенсивность пролиферации коррелировала с развитием псориатического поражения. Введение ингибирующих анти- $CD3$ МАТ на фоне развившегося ВП нормализовало эпидермис. Происходила редукция акантоза и папилломатоза [28].

Т-клетки и прежде всего $CD8^+$, выделенные из бляшек ВП, характеризуются олигоклональностью антигенраспознающего репертуара. Они возникают в результате размножения ограниченного числа клонов Т-клеток, распознающих бактериальные антигены (стрептококковый М-протеин, пептидогликан стрептококка) или аутоантигены (кератины) [262]. Кератин 17, интенсивно продуцируемый при ВП кератиноцитами, имеет гомологию с М-протеином и этот кератин селективно связывается с HLA-Cw6 на АГ-презентирующих клетках.

Говоря о роли в развитии ВП цитокинов, синтезируемых Th1/Th17-клетками, следует отметить, что традиционно ВП относят к Th1-опосредованным заболеваниям, так как в коже больных ВП Т-клетки синтезируют большие количества $IFN-\gamma$ [28, 93]. Условия, существующие в воспаленной коже, способствуют этому синтезу и дифференцировке Th1-клеток. В частности, в воспаленной коже больных ВП макрофаги и ДК интенсивно синтезируют IL-12, необходимый для индукции Th1-клеток и синтеза $IFN-\gamma$. Как отмечено выше, кератиноциты конститутивно синтезируют IL-18, являющийся мощным индуктором $IFN-\gamma$ синтеза Т-

лимфоцитами. Установлено, что у 90 и 44% больных ВП в эпидермисе и дерме соответственно содержатся $\text{IFN-}\gamma^+\text{CD3}^+$ Т-клетки. При количественной оценке установлено, что на 1 мм^2 эпидермиса воспаленного участка и эпидермиса нормальной кожи приходится соответственно 97 ± 22 и $4,4 \pm 1,2$ $\text{IFN-}\gamma^+\text{CD3}$ Т-клетки [28]. Факт повышенной продукции $\text{IFN-}\gamma$ в воспаленной коже больных ВП является бесспорным. Имеются основания предполагать, что $\text{IFN-}\gamma$ играет существенную, но все-таки вспомогательную роль, способствуя развитию Th17-клеток [97, 161, 212]. В воспаленной коже больных ВП Th1-клетки колокализуются с Th17-клетками и между ними возникает определенное взаимодействие, заключающееся в том, что $\text{IFN-}\gamma$, синтезируемый Th1-клетками, индуцирует синтез IL-1 и IL-23 ДК и кератиноцитами. Эти цитокины также способствуют дифференцировке Th17-клеток. Кроме того, $\text{IFN-}\gamma$ индуцирует синтез ДК хемокина CCL20, привлекающего в очаг воспаления новые Th17-клетки [211].

Однако $\text{IFN-}\gamma$ не является главным индуктором Th17-клеток. Опыты на иммунодефицитных мышях SCID свидетельствуют, что Th1/Th17-кооперация является нужным условием для инициации псориазического воспаления, а высокая концентрация $\text{IFN-}\gamma$ не является критическим условием для дифференцировки Th17-клеток [10, 297].

В норме Th17-клетки участвуют в защите организма от внеклеточных бактерий (*Kl. pneumoniae*) и грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* и др.). Маркером этих клеток является антиген CD161. Th17-клетки дифференцируются из CD4^+ Т-клеток под влиянием IL-23, IL-6 и $\text{TGF-}\beta_1$, причем для развития Th17-клеток нужны небольшие количества $\text{TGF-}\beta_1$. Большие количества этого цитокина подавляют формирование Th17-клеток, стимулируя развитие Т-регуляторных клеток. Помимо $\text{TGF-}\beta_1$, IL-6 и IL-23, в индукции Th17-клеток принимает участие IL-1 β , причем цитокины IL-1 β и IL-6 одни или совместно с IL-23 могут индуцировать развитие Th17-клеток. Абсолютное количество Th17-клеток на 1 мм^2 пораженной кожи существенно выше, чем на 1 мм^2 здоровой кожи [287]. Th17-клетки синтезируют IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 и IL-26 [136, 161, 187, 219] и классические провоспалительные цитокины IL-6 и $\text{TNF-}\alpha$ [28]. Th17-клетки не единствен-

ный источник IL-17 при ВП. Этот цитокин синтезируют CCR6⁺V γ 9V δ 2 Т-клетки, мигрирующие из крови в пораженную кожу. Помимо IL-17, эти клетки синтезируют ряд других провоспалительных цитокинов, включая IFN- γ и TNF- α . Исчезновение этих клеток из кожи и восстановление их количества в крови являются показателем успешного лечения ВП [59, 199]. Интенсивными продуцентами IL-17 являются также CD8-Т-клетки (Тс17-клетки), как правило, интенсивно инфильтрирующие эпидермис. Помимо IL-17, Тс17-клетки синтезируют IL-22. Показана экспрессия IL-17 нейтрофилами и тучными клетками.

Каждый из цитокинов, синтезируемых Th17- и Тс17-клетками, вносит свой вклад в инициацию, развитие и поддержание псориатического воспаления [219]. Наибольшее значение в поддержании и усилении этого воспаления имеет IL-17A путем привлечения в воспалительный очаг большого количества нейтрофилов, ДК, Th1- и Th17-клеток. В частности, IL-17A значительно интенсивнее, чем IL-22, индуцирует в кератиноцитах синтез хемокинов, привлекающих нейтрофилы, индуцирует синтез IL-6 и G-CSF, усиливающих воспаление и образование новых Th17-клеток. В кератиноцитах IL-17A резко усиливает синтез АМП, в коже – ангиогенез. Высокий уровень АМП и гиперплазия кровеносных сосудов являются характерными чертами псориатической кожи. IL-17F имеет выраженную гомологию с IL-17A и в такой же степени индуцирует синтез кератиноцитами провоспалительных цитокинов.

Роль IL-21 заключается в поддержании баланса Th17- клеток. Этот цитокин увеличивает экспрессию рецепторов для IL-23 (IL-23R) на Т-лимфоцитах, прибывших в воспалительный очаг, способствуя тем самым вовлечению в патологический процесс новых Th17-клеток [215].

Роль IL-22 в развитии ВП заключается в том, что они синтезируют активированные Th1-, Th17-, Th22- и NK-клетки, активированные CD8⁺ (Тс22)- и $\gamma\delta$ Т-клетки. В отличие от Th1- и Th17-клеток, Th22-клетки синтезируют IL-22 и TNF- α , но не IL-17 и IFN- γ . Аналогично Th22-клеткам Тс22-клетки, синтезируя IL-22, не синтезируют IL-17 и IFN- γ [201].

Th22- и Tc22-клетки дифференцируются в коже из наивных Т-клеток под влиянием цитокинов, продуцируемых клетками Лангерганса. В норме IL-22 участвует в защите слизистых оболочек и кожи человека от внеклеточных бактерий и грибов. В дерме здоровых людей всегда находится некоторое количество Th22-клеток, синтезирующих IL-22, и Th17-клеток, синтезирующих IL-17 и IL-22. Их процентное соотношение в здоровой коже такое же, как и при ВП. Но из-за интенсивной инфильтрации псориатической кожи Т-клетками их абсолютное количество при ВП значительно выше, чем в здоровой коже [97].

В противоположность Th17- и Th22-клеткам в дерме больных ВП процент CD8-клеток, синтезирующих IL-17 и IL-22, значительно выше, чем в дерме здоровых людей. В эпидермисе больных абсолютное количество Th17-клеток в 2-10 раз выше, чем в соседней дерме [173].

Индукторами синтеза IL-22 являются цитокины IL-23 и IL-6. В отличие от IL-17, для индукции которого нужно участие TGF- β , в инициации синтеза IL-22 TGF- β не участвует, а напротив, его ингибирует. Вероятно, главным отличием IL-22 от других провоспалительных цитокинов, участвующих в псориатическом воспалении, является его способность непосредственно действовать на эпителиальные клетки кожи, кишечника, легких и почек, вызывая их пролиферацию [97]. На кератиноцитах имеются гетеродимерные рецепторы для IL-22 (IL-22R1 и IL-10R2). На клетки иммунной системы этот цитокин влияния не оказывает, так как на них отсутствуют рецепторы для этого цитокина. При связывании с рецептором IL-22 активирует в эпителиальных клетках транскрипционный фактор STAT3, который опосредует пролиферацию кератиноцитов, что ведет к развитию акантоза. Конститутивная экспрессия STAT3 у трансгенных мышей вызывает развитие псориатических поражений кожи [28].

В настоящее время имеется ряд доказательств ведущей роли IL-22 в патогенезе ВП. Установлено, что в первичной культуре кератиноцитов человека IL-22 вызывал изменения в экспрессии генов, кодирующих АМП, генов, кодирующих белки, связанные с дифференцировкой кератиноцитов, и генов, кодирующих белки, связанные с подвижностью и миграцией клеток [201]. Повышение уровня

АМП в пораженной коже является характерным признаком псориатического воспаления. Другим изменением, возникающим в кератиноцитах под влиянием IL-22 и характерным для ВП, является подавление экспрессии терминальных дифференцировочных генов кератиноцитов FLG, KRT1, KRT10, CALML5 и др., ответственных за синтез профиллагрина, кератина 1 и 10, калликреина 7 и др. Эти белки ответственны за апоптоз кератиноцитов, их переход из гранулярного слоя в роговой и образование сети из макрофибрилл. Третьим изменением, возникающим в кератиноцитах под влиянием IL-22, является повышение экспрессии мРНК хемокинов IL-8, CXCL1, CXCL7 и CXCL20; металлопротеиназ MMP1 и MMP3; ростовых факторов кератиноцитов IL-20 и HB-EGF. Все эти медиаторы и ростовые факторы вызывают миграцию в кожу клеток иммунной системы и поддерживают воспалительный процесс [97].

Также показано [201], что IL-22, но не IFN- γ или IL-17 вызывает пролиферацию клеток шиповатого слоя, акантоз, потерю гранулярного слоя и белка кератогиалина. Все эти изменения возникают только в результате прямого действия на кератиноциты IL-22, так как только на этих клетках есть рецептор для этого цитокина. На НЕМ-модели показано, что IL-22, но не IFN- γ или IL-17 ингибирует терминальную дифференцировку кератиноцитов, приводящую к образованию рогового слоя. У IL-22-трансгенных мышей, характеризующихся конститутивным и повышенным синтезом IL-22, развиваются все признаки ВП: увеличенное количество кератиноцитов, утолщение шиповатого, потеря гранулярного и утолщение рогового слоев [201]. Показано, что антитела анти-IL-22, но не анти-IFN- γ или анти-IL-17 полностью препятствуют развитию псориатических поражений в коже [297]. В отличие от ряда провоспалительных цитокинов, участвующих в псориатическом воспалении [56, 57], лишь IL-22 mRNA и белок обнаруживают не только в коже, но и в крови больных. Причем, чем выше уровень IL-22 в бляшке ВП, тем сильнее экспрессия в этих участках кожи АМП и металлопротеиназ. Имеется четкая корреляция между уровнем IL-22 в крови и тяжестью заболевания [201].

Данные о ведущей роли IL-22 в патогенезе ВП ставят вопрос о роли TNF- α , в связи с данными о выраженном лечебном эффекте при ВП антагонистов TNF- α

инфликсимаба, этанерцепта и др. Одной из причин этого эффекта является участие TNF- α практически во всех этапах воспалительного процесса. Кроме того, TNF- α усиливает экспрессию рецепторов для IL-22 на кератиноцитах. Следствием этого является резкое увеличение шиповатого слоя эпидермиса при совместном действии TNF- α и IL-22 на эпидермис. Один TNF- α влияния на эпидермис практически не оказывает [201].

О роли IL-20 в развитии псориаза говорит то, что по эффекту на кератиноциты ближе всего к IL-22 находится IL-20. Синтезируют IL-20 эпителиальные клетки, ДК и моноциты. На кератиноцитах имеется два вида гетеродимерных рецепторов для IL-20. Связывание IL-20 с этими рецепторами ведет к активации STAT3, хотя в меньшей степени, чем связывание с IL-22 [28].

На НЕМ-модели показано, что IL-20 вызывает акантоз, но в меньшей степени, чем IL-22, и менее выраженную потерю гранулярного слоя [201]. Введение мышам с псориазическими ксенотрансплантатами кожи анти-IL-20-антител вызывало разрешение воспаления: происходило уменьшение толщины эпидермиса.

В развитии псориазического воспаления участвуют цитокины семейства IL-1, IL-1 β , IL-18 и IL-36. IL-1 β индуцирует и усиливает синтез основных провоспалительных цитокинов – TNF- α , IL-6, IL-1 β и IL-23; способствует дифференцировке, пролиферации Th17-клеток и синтезу ими цитокинов этого профиля [28]. Индуцированное IL-23 развитие Th17-клеток происходит только в присутствии IL-1 β . Конститутивный синтез IL-1 β вызывает у мышей образование Th17-клеток, синтез цитокинов Th17-профиля и развитие в коже изменений, похожих на ВП [28].

Активное участие в развитии ВП принимает и IL-36, который преимущественно экспрессируется в эпителиальных клетках и в коже [213]. Этот цитокин взаимодействует с теми же рецепторами и активирует те же сигнальные пути, что и IL-1 β . В бляшке ВП уровень IL-36 существенно повышен и коррелирует с уровнем основных цитокинов, вовлеченных в псориазическое воспаление: IL-17A, IL-22, IL-23, TNF- α и IFN- γ . В первичной культуре кератиноцитов здоровой кожи человека IL-36 самостоятельно индуцирует синтез TNF- α , IL-6, IL-8, IL-36 [214], АМП и металлопротеиназ [213]. Этот индуцирующий эффект IL-36 существенно

возрастает при добавлении IL-17A или TNF- α , а эффекты, индуцированные IL-17A, существенно повышены в присутствии IL-36.

Таким образом, в развитии псориаза участвуют три основных компонента, а именно: кератиноциты, клетки иммунной системы и цитокины, продуцируемые кератиноцитами и клетками иммунной системы. Перед исследователями, изучающими ВП, встает практически важный вопрос, что инициирует воспалительный процесс: кератиноциты или клетки иммунной системы. Имеются данные в пользу и кератиноцитов, и клеток иммунной системы [306].

Кератиноциты непораженной кожи больного ВП имеют ряд аномалий. В частности, спонтанно при культивировании *in vitro* они начинают продуцировать IFN- γ . Этот цитокин оказывает антипролиферативный эффект на все клетки, включая кератиноциты. Но этот эффект в очаге ВП не проявляется, несмотря на присутствие в этом очаге больших количеств IFN- γ . Это связано с тем, что IFN- γ в кератиноцитах псориатической кожи не вызывает активации транскрипционных факторов STAT1 и IRF1, отвечающих за проведение активационного сигнала. К данным, также свидетельствующим о первичности дефекта кератиноцитов, относятся результаты опытов, в которых делеция киназы I κ B 2, участвующей в активации провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B в кератиноцитах, вела к развитию Т-независимого псориазоподобного воспаления кожи [28]. Было также показано, что делеция по компонентам провоспалительного транскрипционного фактора AP-1 вела к формированию псориазоподобного воспаления кожи и артриту. Делеция же по Rag2, участвующей в перестройке Т-клеточного рецептора, не оказывала влияния на развитие воспаления в коже. По-видимому, развитие ВП является результатом кооперативного взаимодействия кератиноцитов и клеток врожденного и адаптивного иммунитета [97].

Высокая лечебная эффективность циклоспорина А, эфализумаба, элетацепта и др. свидетельствует о первичной роли Т-клеток [156]. Об этом также свидетельствует высокий уровень инфильтрации кожи клетками иммунной системы. Из клеток иммунной системы инициаторами псориатического воспаления могут быть CD8-клетки. Напомним, что генетическим маркером ВП является молекула Cw6

МНС класса I. Оказалось, что пептидсвязывающий участок этой молекулы обладает повышенной аффинностью к пептиду, полученному из кератина 17. Уровень этого пептида существенно повышен в псориатической коже. В эксперименте показано, что CD8⁺-клетки от HLA-Cw6-положительных больных ВП отвечают повышенной продукцией IFN- γ на этот пептид. Далее важно отметить, что кератин 17 имеет гомологию со стрептококковым М-белком [28]. Так как иногда ВП развивается после стрептококковой инфекции, можно предположить, что CD8⁺T-клетки, активированные стрептококковым антигеном, перекрестно реагируют на аутоантигены кожи. В частности, они отвечают повышенным синтезом IFN- γ , TNF- α и др. на кератин 17, представляемый молекулой Cw6 кератиноцитов. Комплекс этих цитокинов активирует Th1/Th17/Th22-клетки, инициируя воспалительный процесс.

Предполагается, что на разных стадиях псориатического воспаления разные цитокины играют различную патогенетическую роль. Выделяют две стадии псориатического воспаления: проксимальную и дистальную [201]. В первую стадию происходит инфильтрация кожи клетками иммунной системы. Инициатором воспалительного процесса, вероятно, является TNF- α . Этот цитокин индуцирует хемокины, привлекающие Th1- и Th17-клетки, ДК и нейтрофилы. IFN- γ и IL-17, продуцируемые этими клетками, способствуют дальнейшему развитию воспаления. IFN- γ вызывает инфильтрацию кожи Th1-лимфоцитами и активирует АГ-презентирующие клетки. IL-17 вызывает инфильтрацию кожи нейтрофилами, стимулирует их и способствует образованию микроабсцессов Мунро. Вторая стадия характеризуется развитием повреждения кожи, типичного для ВП. Ответственными за развитие этих повреждений являются не IFN- γ и IL-17, а IL-22 и IL-20.

Таким образом, вульгарный псориаз – это хронический, генетически детерминированный аутоиммунный полиэтиологический воспалительный дерматоз с нарушением эпидермальной пролиферации, провоцируемый экзогенными и эндогенными факторами и проявляющийся эритематозно-чешуйчатыми элементами, папулами и бляшками.

Хотя в течение многих десятилетий изучаются клеточные и молекулярные механизмы ВП, до окончательного понимания этиологии и патогенеза этого заболевания еще далеко. Тем не менее, выяснение роли клеток иммунной системы и цитокинов, ими продуцируемых, в патогенезе ВП позволило с помощью методов молекулярной иммунологии создать ряд эффективных лечебных препаратов. Пока неясны механизмы запуска заболевания, но врачи уже сегодня могут существенно помочь больным людям. Идентификация причинного фактора в будущем, возможно, позволит добиться полной победы над псориазом [97].

Перспективными направлениями в изучении патогенеза ВП являются исследования структуры кератиноцитов и путей их активации, поиск новых генов восприимчивости псориаза и их фенотипов, разработка методов уничтожения активированных Т-лимфоцитов, блокировка медиаторов воспаления, блокада воспалительных цитокинов и подавление ангиогенеза [306].

1.2. Современные представления о лечении псориаза

Для лечения ВП имеется широкий спектр местных и системных терапевтических средств. Большинство их являются иммуномодулирующими. При выборе терапевтического режима важно сопоставить степень распространенности и тяжести ВП с тем, как сам пациент воспринимает свое заболевание. Поскольку ВП является хроническим заболеванием, необходимо помнить о безопасности во время длительного лечения. В большинстве терапевтических схем длительность лечения ограничена с учетом кумулятивной токсичности, а в некоторых случаях эффективность лечения может со временем снижаться (тахифилаксия). Некоторые препараты, например, кальципотриол, метотрексат и ацитретин, считаются подходящими для длительного применения. Такие методы лечения длительно сохраняют эффективность и имеют низкий потенциал кумулятивной токсичности. И, наоборот, местные кортикостероиды, дитранол, деготь, фотохимиотерапия и циклоспорин не показаны для длительного лечения, для их применения предлагаются комбинированные или ротационные схемы [113]. У пациентов со стабильным храни-

ческим бляшечным ВП, которые хорошо реагируют на местную терапию, изменений в схеме лечения может и не потребоваться [28, 101, 133].

В большинстве случаев ВП назначается местное лечение, которое нередко оказывается слишком длительным и косметически неприемлемым, поэтому до 40% пациентов не соблюдают режим лечения [101]. Местные кортикостероиды являются препаратами первого выбора при легком и умеренном ВП, а также в таких областях, как сгибательные поверхности и гениталии. Тахифилаксия к лечению местными кортикостероидами – хорошо известное при ВП явление [28]. Длительное применение местных кортикостероидов может привести к образованию стрий и угнетению функции надпочечников.

Витамин D3 и его аналоги регулируют рост, дифференцировку и иммунную функцию клеток, а также метаболизм кальция и фосфора [67]. Эффективность кальцитриена при длительном лечении ВП не снижается [157]. Они часто назначаются в комбинации или в ротационных схемах с местными кортикостероидами, чтобы добиться максимального терапевтического эффекта или сведения к минимуму связанной с применением стероидов атрофии кожи [44, 64, 119, 157].

Эмолиенты, или смягчающие препараты, в перерывах между курсами уменьшают шелушение и зуд [2, 112, 132, 292]. Их лучше всего наносить сразу после ванны или душа. Добавление мочевины (до 10%) помогает лучше увлажнить кожу и удалить чешуйки.

При распространенных и тяжелых формах псориаза показаны системные препараты [28, 65, 83, 124, 137, 138, 190]:

Метотрексат (МТТ) обладает высокой эффективностью в лечении хронического бляшечного ВП, он также показан для длительного лечения тяжелых форм заболевания. При проявлении гепатотоксичности, супрессии гемопоэза, активизации инфекций, тошноты и пневмонии необходимо прекратить лечение МТТ [231, 259].

Ацитретин (этритинат) – системный ретиноид второго поколения – менее эффективный, чем МТТ. При длительном его применении могут развиваться на-

рушения функции печени, гиперлипидемия или диффузный идиопатический гиперостоз [28, 234].

Циклоспорин А – обладает высокой эффективностью при лечении распространенного ВП и псориаза ногтей, однако возможны неврологические, нефротоксические осложнения, немеланомные раки кожи и др. [162, 168, 235].

Эфиры фумаровой кислоты, сульфасалазин, системные стероиды, микофенолат мофетал, 6-тиогуанин, гидроксимочевина применяются редко из-за недостаточной эффективности и частых побочных осложнений [61, 259].

Иммуновоспалительные аспекты патогенеза ВП и исследования их молекулярно-клеточных механизмов привели к созданию принципиально новых лекарственных средств: антител, растворимых рецепторов или фузионных молекул, селективно, но временно блокирующих маркеры воспалительной реакции [58, 220, 228, 286] и приводящих к разрешению псориатических элементов. Иммунобиологические препараты, или ИБП (этанерцепт, устекинумаб, инфликсимаб и др.) являются средствами второго выбора, если циклоспорин, МТТ и ПУВА-терапия не были эффективными, вызвали побочные действия или являются противопоказанными у больных со средним (PASI 10-20, BSA 10-20%) и тяжелым (PASI > 20, BSA > 20%) течением ВП [40, 55, 85, 86, 87, 90, 141, 155, 227, 255, 282]. Применение ИБП возможно лишь в случае тщательного полного исключения инфекционного и отсутствия признаков опухолевого процесса [42, 43, 51, 52, 74, 75, 99, 140, 151, 166, 176, 183, 188, 197, 206, 232, 273].

В настоящее время ВП является самым частым показанием для назначения фототерапии [89, 128, 163]. Термин «фототерапия» предполагает терапевтическое использование ультрафиолета без применения фотосенсибилизирующих средств, в то время как фотохимиотерапия представляет собой комбинированное применение химического фотосенсибилизатора (псоралена и др.) и УФА (ПУВА-терапия) [17, 186].

Целебные свойства солнечного света известны еще со времен Гиппократов. Наиболее активной частью солнечных лучей является ультрафиолетовое излучение, спектр которого подразделяют на три диапазона: коротковолновый (диапазон

УФС, длины волн 100-280 нм), средневолновый (диапазон УФВ, длины волн 280-320 нм) и длинноволновый (диапазон УФА, длины волн 320-400 нм). С созданием искусственных источников света появилась возможность дозированного использования с лечебной целью ультрафиолетового излучения, что легло в основу создания различных методов фототерапии. В дерматологической практике используются, главным образом, диапазоны УФВ и УФА. Каждый из них имеет некоторые особенности фотобиологического действия. УФВ-лучи проникают в кожу неглубоко и воздействуют главным образом на эпидермальные структуры: кератиноциты, клетки Лангерганса, меланоциты и др. УФА-лучи достигают сосочкового слоя дермы и поверхностного сосудистого сплетения, оказывая действие на дендритные клетки, эндотелиоциты, дермальные фибробласты и клетки воспалительного инфильтрата (Т-лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты).

При лечении больных ВП наиболее зарекомендовали себя методы средневолновой УФВ-терапии (селективная фототерапия; узкополосная фототерапия 311 нм; терапия ультрафиолетовым эксимерным светом) и методы ПУВА-терапии (ПУВА-терапия с внутренним или наружным применением фотосенсибилизаторов; ПУВА-ванны). В последние годы накоплены новые данные об эффективности, механизмах действия и побочных эффектах фототерапии [16, 17, 18, 32, 33, 34, 35, 142, 163, 237].

Методы ПУВА-терапии (фотохимиотерапия) основаны на комбинированном применении псораленовых фотосенсибилизаторов (фурокумаринов) и длинноволнового УФА-излучения (длины волн 320-400 нм). Первые исследования эффективности ПУВА-терапии были проведены в 1974 г. [28] и в дальнейшем были подтверждены многочисленными исследованиями в разных странах. В настоящее время ПУВА-терапия является одним из наиболее эффективных методов лечения распространенных и тяжелых форм псориаза. Достаточно сказать, что она приводит к клиническому разрешению или значительному улучшению у 70-95% больных [28]. Фотохимические реакции приводят к нарушению экспрессии цитокинов и их рецепторов в коже, снижению пролиферативной активности и нормализации

кератинизации эпидермальных клеток, стимуляции апоптоза лимфоцитов и кератиноцитов [10, 306].

Однако при ПУВА-терапии примерно у 10% больных могут наблюдаться такие побочные эффекты, как фототоксические реакции (эритема, отек, пузыри, зуд кожи) и гиперпигментация кожи [163]. Интенсивность эритемы зависит от дозы фотосенсибилизатора и ультрафиолетового излучения, индивидуальной чувствительности кожи. Она возникает через 24-36 ч. после облучения, достигает максимальной выраженности через 72-96 ч. и может сохраняться более 7 дней. Эритема является важнейшим параметром для определения и корректировки дозы УФА-облучения [28]. Способствует развитию фототоксических реакций одновременное применение потенциальных фотосенсибилизирующих агентов: лекарств (антибиотиков, антидепрессантов, нестероидных противовоспалительных средств, производных сульфаниламидов), некоторых косметических средств, продуктов питания. Кроме того, фотосенсибилизирующие препараты могут вызывать побочные эффекты как при использовании таблеток (тошнота, дискомфорт в эпигастрии, головокружение, головная боль, гипотензия, нарушение сна, депрессия), так и мазевых и спиртовых форм (контактный дерматит, контактно-аллергический дерматит, сухость кожи). При развитии указанных явлений препараты отменяют. При ПУВА-терапии существует потенциальный риск развития катаракты. Не рекомендуется ее комбинировать с обладающими канцерогенным потенциалом циклоспорином, мышьяком, ионизирующим облучением.

Главной проблемой, ограничивающей широкое применение ПУВА-терапии, является риск канцерогенного действия [71, 159, 280], возрастающего по мере увеличения кумулятивной дозы облучения и курсового количества процедур [37]. Необходимо также учитывать, что многие больные до начала применения ПУВА-терапии часто загорали на солнце или лечились потенциально канцерогенными антиметаболическими препаратами. Риск развития немеланомного рака кожи возрастал при дополнительном лечении большими дозами УФВ-излучения [36, 225]. К отдаленным последствиям хронической ПУВА-терапии относится также преж-

двухстороннее старение кожи, которое характеризуется уменьшением эластичности, появлением морщин, атрофии эпидермиса, ксероза кожи, лентиго и кератоза.

Одним из эффективных способов снижения канцерогенного риска ПУВА-терапии является комбинированное ее применение с синтетическими ретиноидами (РеПУВА-терапия), позволяющее быстрее добиться ремиссии и снизить курсовое количество процедур и кумулятивную дозу облучения [28], или с другими системными (гемодез, эссенциале, витамины, глюконат кальция и др.) и топическими (кальципотриол, салициловая мазь, препараты дегтя, антралина) лечебными средствами. Наружное применение фотосенсибилизаторов в виде ПУВА-ванн приводит к уменьшению дозы УФА-излучения [113].

Методы средневолновой ультрафиолетовой терапии дают менее выраженный терапевтический эффект по сравнению с ПУВА-терапией [28], но в то же время имеют меньшее количество противопоказаний, поскольку не требуют использования фотосенсибилизаторов [17]. Они назначаются при лечении среднетяжелых, реже – тяжелых форм псориаза и не показаны при эритродермии, генерализованном пустулезном псориазе. Благодаря более низким кумулятивным дозам снижается риск онкогенеза [28].

Механизмы действия средневолнового УФВ-излучения на кожу больных ВП до конца не выяснены. Основными из них являются фотомодификация молекул ДНК и опосредованная через генерацию свободных радикалов стимуляция перекисного окисления липидов. Поглощение УФВ-лучей нуклеотидами ведет к формированию фотопродуктов (в большей степени пиримидиновых димеров) и способствует подавлению синтеза ДНК в клетках [28, 306]. Одним из главных хромофоров эпидермиса, поглощающим УФВ-лучи, является уроканиновая кислота [249]. При абсорбции ультрафиолетового излучения трансуроканиновая кислота, присутствующая в роговом слое эпидермиса, изомеризуется в цисуроканиновую кислоту, которая стимулирует образование супрессорных Т-лимфоцитов и продукцию клетками кожи медиаторов, дающих иммуносупрессивный эффект [147]. Супрессию иммунных реакций в коже УФВ-излучение оказывает как путем прямого влияния на клетки кожи (лимфоциты, дендритные, тучные клетки, фиб-

робласты и др.), так и посредством воздействия на различные сигнальные молекулы (цитокины, молекулы адгезии и др.). Под действием УФВ-облучения в коже развивается ряд фотобиологических процессов, приводящих к подавлению различных иммунных реакций, в том числе контактной гиперчувствительности и гиперчувствительности замедленного типа [306]. Ключевой механизм иммуносупрессивного действия УФВ-терапии связан с селективной элиминацией активированных Т-клеток, мигрирующих в кожу в результате развития различных иммунопатологических процессов. Элиминация Т-клеток под действием УФВ-света происходит за счет апоптоза [28, 306]. Индуцируя апоптоз Т-лимфоцитов, УФВ-излучение вызывает уменьшение их количества в коже [246]. Одним из механизмов УФВ-индуцирования апоптоза является образование пиримидиновых димеров, сопровождающееся активацией белка p53. Другим механизмом является активация рецепторов CD95 [306].

Показана также способность УФВ-терапии уменьшать количество клеток Лангерганса в коже и ингибировать, таким образом, презентацию антигенов [266]. Кроме того, УФВ-излучение способно стимулировать синтез кератиноцитами IL-10, обладающего противовоспалительной активностью [28]. Подкожное введение больным ВП рекомбинантного IL-10 в очаги поражения приводило к увеличению экспрессии Th2-цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-10) и снижению уровня Th1 цитокинов (IL-12, TNF α). Показана способность УФВ-света активно подавлять экспрессию кератиноцитами молекул межклеточной адгезии ICAM-1, участвующих в процессах активации лимфоцитов и их аккумуляции в коже [28]. Важным свойством УФВ-терапии является ее способность ремодулировать эпидермис в коже больных ВП, нормализуя дифференцировку кератиноцитов и уменьшая избыточную пролиферацию эпидермальных клеток [29, 30].

Основными ранними побочными эффектами средневолновой УФВ-терапии являются эритема, зуд и сухость кожи, а также пигментация (загар). Обычно нежелательные явления носят временный характер и разрешаются после уменьшения дозы облучения. Эритема развивается в 10-35% случаев в течение 24 ч. после процедуры [169, 241]. Развитие эритемы чаще наблюдается в фоточувствительных

областях: на веках, ушных раковинах, губах, сосках, в подколенных ямках и на локтевых сгибах. Пигментация кожи в процессе фототерапии может развиваться без предшествующего появления эритемы и сохраняться от нескольких недель до нескольких месяцев [242]. Для коррекции вторичного ксероза, который является частым спутником УФВ-терапии [2, 5, 292] рекомендуется использование эмолиентов, которые обновляют слой эпидермальных липидов, смягчают кожу, уменьшают ее шелушение и избавляют от зуда и раздражения.

Сведения о канцерогенности средневолновой УФВ-терапии противоречивы. В экспериментах на мышах обнаружена возможность канцерогенного действия как широкополосного, так и узкополосного средневолнового излучения [307]. Однако, данные о возможном канцерогенном действии УФВ-терапии на человека недостаточно убедительны. Ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения больных ВП, получавших на протяжении длительного времени неоднократные курсы широкополосной и/или узкополосной средневолновой УФВ-терапии, не выявил случаев развития рака кожи [248]. Однако J. Ramos et al. (2004) [301] установили, что высокие дозы УФВ-облучения (более $145,0 \text{ кДж/см}^2$), средние ($29,0\text{--}145,0 \text{ кДж/см}^2$), получаемые человеком в течение жизни, в 2 раза чаще, чем низкие дозы (менее $29,0 \text{ кДж/см}^2$), приводили к развитию опухолей кожи. E. Lee et al. (2005) [222] в своем обзоре указывают на отсутствие канцерогенного потенциала у средневолновой УФВ-терапии. В исследовании у 1908 больных, получавших узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию в течение 4 лет, отмечено небольшое повышение частоты развития базальноклеточного рака кожи [293]. В другой работе отдаленные результаты узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии были изучены у 3886 больных, из них 2130 (55%) страдали ВП [193]. Большинство пациентов имели I–III фототип кожи. У больных ВП проводились курсы как ПУВА-терапии, так и узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии. Среднее число процедур в общей группе составило 29 (19–53), 352 пациента получили 100 процедур и более, 2 пациента – более 500 процедур. Проведенный анализ не выявил зависимости между количеством процедур узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии и частотой развития рака кожи (плоскоклеточного, базальноклеточ-

ного и меланомы). Вместе с тем у больных, получавших как ПУВА-терапию, так и узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию, установлен повышенный риск развития базальноклеточного рака кожи.

Долгое время одним из основных методов фототерапии больных ВП являлась средневолновая широкополосная (селективная) ультрафиолетовая терапия (длины волн 280-320 нм). Метод оказался достаточно эффективным и получил широкое применение в клинической практике [17, 186]. В дальнейшем было показано, что при лечении больных ВП средневолновое узкополосное (311-313 нм) УФВ-излучение дает более значимый клинический эффект, чем широкополосное [116, 186, 248, 252]. С учетом этих данных фирма «Филипс» (Нидерланды) разработала УФ-лампы, излучающие в диапазоне волн 310-315 нм, с максимальной эмиссией на длине волны 311 нм. Новый вид лечения получил название средневолновой узкополосной УФВ-терапии 311 нм (Narrowband UVB-therapy 311 nm). Научные работы последних лет показали, что узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия (УФВ 311 нм) обладает более высокой терапевтической активностью по сравнению с широкополосной при минимальной эритемности и сопоставима по результатам с ПУВА-терапией [18, 77, 88, 121, 207, 284].

УФВ-излучение 311 нм по сравнению с ПУВА и селективной фототерапией дает меньше побочных эффектов (эритема, отек, гиперплазия, пигментация, истощение клеток Лангерганса и др.). Благодаря более низким кумулятивным дозам снижается риск онкогенеза [19, 166]. В отличие от ПУВА УФВ 311 нм не требует использования фотосенсибилизаторов и не вызывает свойственных им побочных явлений. Имеется возможность ее использования при наличии сопутствующей соматической патологии и противопоказаний к ПУВА-терапии, а также у пациентов, не достигших 16-летнего возраста.

В настоящее время узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия (УФВ 311 нм) занимает лидирующее положение среди физиотерапевтических методов лечения ВП [102, 147, 167, 274], так как позволяет достичь иммуносупрессивного и противовоспалительного эффекта при минимальном повреждающем воздействии на

ткани с лучшим соотношением риск/польза [270, 281]. В Европе УФ-В излучение 311 нм практически полностью заменило широкополосное [18, 88, 147, 170].

В последние годы появилась новая аппаратура (с использованием как лазерных, так и ламповых источников), позволяющая проводить лечение монохроматическим средневолновым ультрафиолетовым излучением на длине волны 308 нм, что позволяет дозировать излучение отдельно на каждый очаг поражения и не затрагивать окружающую здоровую кожу, что способствует повышению эффективности лечения и уменьшению риска отрицательного действия УФВ-света (канцерогенного и потенцирующего фотостарение) на участки тела, свободные от высыпаний [15, 49, 98, 179, 245, 271, 283, 296, 299].

Несмотря на большой опыт применения УФВ 311 нм при ВП, за рубежом механизм ее действия до сих пор не выяснен окончательно и требует более глубокого детального анализа с учетом фенотипических особенностей клеток воспалительного инфильтрата [19, 170, 185]. Вследствие ограниченного проникновения в кожу прямые эффекты УФ-В излучения 311 нм ограничены главным образом клетками эпидермиса и сосочкового слоя дермы и связаны с эпидермальным уменьшением количества клеток Лангерганса и Т-лимфоцитов [185]. В коже УФВ-излучение 311 нм взаимодействует с ДНК и уроганиновой кислотой, изменяя активность антигенпредставляющих клеток [28], оказывает иммунорегуляторное действие, нормализуя баланс воспалительных (IL-2, IL-6, IL-8, INF- γ и др.) и провоспалительных (IL-10) цитокинов [239, 285, 303]. В эпидермисе и дерме снижается уровень CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов, сокращается экспрессия маркеров пролиферации кератиноцитов Ki-67, циклина А и Б, нормализуется экспрессия супрабазального кератина 16 и филагрина. Уменьшается серологическая концентрация I типа растворимого рецептора TNF α R1, а в периферических мононуклеарных клетках снижается уровень TNF α -конвертирующего фермента (ТА-СЕ) [278], уменьшается экспрессия белковых факторов роста [29, 30].

Данные относительно системного или локального действия УФВ-излучения 311 нм противоречивы. Одни авторы [171, 302] при изучении УФВ-излучения 311 нм в терапии ВП указывают на отсутствие системной иммуносупрессии и локаль-

ный механизм действия данного излучения, другие настаивают на комбинации локального и системного эффекта узкополосного УФВ-излучения [170, 247].

УФВ-излучение 311 нм влияет на экспрессию различных генов при ВП, маркеры дендритных клеток, $\text{TNF}\alpha$, матричные металлопротеиназы [230, 290], индуцирует синтез в коже кальцитриола (25-дигидроксивитамин D3), который оказывает антипролиферативное и продифференцирующее действие на кератиноциты [172, 224], индуцирует апоптоз Т-лимфоцитов и кератиноцитов в коже, снижает миграцию Т-лимфоцитов из крови в кожу (за счет уменьшения cutaneous lymphocyte-associated antigen и других молекул адгезии) [239, 246].

УФВ 311 нм эффективно подавляет в коже больных ВП экспрессию Th1/Th17-цитокинов, вызывая снижение содержания IL-12, IL-17, IL-20, IL-22 в псориатических бляшках [177], а также значительно уменьшает экспрессию $\text{INF}\gamma$ и его индукторов: IL-12, IL-18, IL-23 [285]. Подтверждена способность УФВ-излучения 311 нм повышать содержание IL-10 в эпидермисе и дерме больных ВП [288]. Комбинированное использование стандартной и узкополосной УФВ 311 нм на протяжении 12 недель достоверно снижает уровни цитокинов CD4^+ Th17/Th22 (IL-22) и провоспалительных медиаторов (IL-6, $\text{TNF}\alpha$) в сравнении с группой больных, где проводилось только стандартное лечение [102].

Терапевтическое действие УФВ-излучения 311 нм направлено локально на воспалительный инфильтрат в дерме, в том числе и на популяцию антигенпрезентирующих клеток [12, 19, 177]. Известно, что использование УФВ-излучения 311 нм приводит к транзиторной иммуносупрессии и является достаточно эффективным методом лечения ВП. Механизмы локальной иммуносупрессии при его использовании не полностью понятны. УФВ 311 нм приводит к редукции фосфорилирования молекулы STAT-3 и β -дефенсина-2 *ex vivo* в культурах клеток кожи. Кроме того клиническое улучшение течения ВП связано с супрессией Th17 и интерферона-I-II сигнальных путей, что является критическим в патогенезе этого заболевания [178]. УФВ-излучение 311 нм оказывает также супрессивное действие на содержание IL-23/IL-17 в инволюлирующих псориатических бляшках [177], а также на INF и Th17 [178].

Не до конца ясен механизм действия УФВ-излучения 311 нм на фотостарение. Показано, что УФВ 311 нм дозозависимо уменьшает синтез коллагена I типа, ингибирует экспрессию трансформирующего фактора роста (ТФР β 1) и стимулирует выпуск матричной металлопротеиназы (ММП-1) в культуре фибробластов кожи человека. Данные продукты связывают с фотостарением, раком кожи [170]. До сих пор не решен вопрос о канцерогенном потенциале УФВ-излучения 311 нм [159, 174, 193]. А. Ferahbas et al. (2004) [185] при культуральном исследовании митоген стимулированных лимфоцитов больных, леченных УФВ 311 нм, обнаружили в них хромосомные повреждения. I. Man et al. (2005) [293] допускают незначительное повышение риска развития базально-клеточного рака при УФВ 311 нм. J. Lim et al. (2005) [225] указывают на значительный риск немеланомного рака кожи по сравнению с таковым при ПУВА-терапии. М. Weischer et al. (2004) [248] провели ретроспективное исследование за 10-летний период (1994-2003 гг.) у 195 пациентов с ВП, лечившихся УФВ-излучением (широкополосным и узкополосным) и статистически не подтвердили повышения риска развития рака кожи при терапии обоими видами излучения.

Е. Lee et al. (2005) [222] в обзоре (1966-2002 гг.), который включил 11 исследований и приблизительно 3400 участников, указывают на неопределенность относительной онкогенности УФВ 311 нм против широкополосного. Окончательная оценка канцерогенного потенциала, ассоциированного с УФВ 311 нм, требует многоцентровых многолетних (более 10 лет) клинических исследований с включением нескольких тысяч пациентов [88, 208]. Наряду с общими, противопоказаниями к УФВ 311 нм являются меланома или рак кожи в анамнезе; терапия потенциальными фототоксическими и фотоаллергическими препаратами; заболевания кожи с нарушением механизмов репарации ДНК и риском развития неоплазий (пигментная ксеродерма, синдромы Блума и семейного диспластического невуса; заболевания, течение которых ухудшается при инсоляции (эритематоз, аутоиммунный тиреоидит); заболевания глаз (катаракта, афакия) [88].

Применение эритемогенной стратегии УФВ 311 нм повышает эффективность разрешения ВП с восстановлением морфологической структуры и макрофа-

гального баланса [6, 167, 174]. Показано повышение эффективности комбинированного применения УФВ 311 нм и эмолиентов [5]. Комбинированное использование терапии стандартной и УФВ 311 нм достоверно снижает уровень экспрессии CD68⁺ макрофагов в воспалительном инфильтрате кожи при ВП по сравнению с группой больных, которым было назначено только стандартное лечение [6]. При разрешении элементов лечение либо прекращают, либо переводят пациентов на поддерживающую терапию в течение 1-2 месяцев. В этот период частоту сеансов УФВ 311 нм уменьшают, сохраняя дозу, применявшуюся на момент разрешения очагов [28, 223].

В отечественной практике имеются немногочисленные сообщения об эффективности и механизмах действия УФВ 311 нм при ВП [2, 5, 8, 13, 14, 88, 102]. Высокая стоимость оборудования ограничивает ее распространение.

Таким образом, узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия занимает лидирующее положение среди физиотерапевтических методов лечения псориаза за рубежом [16, 142], позволяет достичь иммуносупрессивного и противовоспалительного эффекта при минимальном повреждающем воздействии на ткани и лучшим соотношением риск/польза [270]. Механизм ее действия до сих пор не выяснен окончательно [16] и требует более глубокого детального анализа с учетом фенотипических особенностей клеток воспалительного инфильтрата [6, 19, 126, 170, 177, 185]. Остаются дискуссионными вопросы, связанные с поведением клеток иммунного воспаления в псориатическом очаге на фоне лечения УФВ-излучением 311 нм [6, 19, 177].

В последние годы отмечается тенденция комбинации УФВ 311 нм с такими препаратами как: метотрексат [70, 149, 237], циклоспорин [152], алефацепт [145, 175, 216, 240], этанерцепт и др. [275, 300], ретиноиды [234], кальципотриол [157].

Материалы раздела отражены в публикации:

Федотов, В. П. Перспективы разработки новых терапевтических стратегий при псориазе / В. П. Федотов, К. В. Романенко, И. О. Жданова // Клинические лекции по дерматовенерологии и косметологии. Под ред. В. П. Федотова, А. И. Макаручука. Запорожье – Днепропетровск: Просвіта, 2016. – Т. IV. – С. 82–100.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология клинического исследования

Для общего представления об особенностях течения псориаза у жителей крупного промышленного экологически неблагоприятного региона (Донбасса) нами предварительно по данным архивных историй болезни изучены анамнез и клинические проявления псориаза у 430 больных (мужчин – 228 (53,00%), женщин – 202 (47,00%), проживающих в Донецкой области, в возрасте наиболее часто от 20 до 50 лет 323 (75,12%) и значительно реже до 15 лет и старше 60 лет.

Среди наших пациентов значительно чаще встречались лица, болеющие псориазом более 10 лет – 195 человек (45,35%) и реже – до года, что, несомненно, отражалось на тяжести дерматоза, лечение которого оказывалось более сложным и менее эффективным. Представляет большой интерес вопрос о ремиссиях при псориазе. Как у больных мужчин, так и у женщин ремиссии чаще продолжались менее 1 года, а ремиссии свыше 2 лет отмечались реже (более чем в 2 раза). Полностью исчезали проявления заболевания у 175 из 430 больных (мужчин – 95 из 228 человек и женщин – 80 из 202 человек), то есть соответственно у 40,69%, 41,66%, 39,60%.

Большое значение при составлении плана лечения больных псориазом приобретает наличие сопутствующих соматических заболеваний. Соматическая патология у наших пациентов наблюдалась сравнительно редко, из них патология сердечно-сосудистой системы – у 27 человек (6,28%), гипертоническая болезнь – у 23 человек (5,35%), примерно одинаково часто у мужчин и женщин. Не приведены результаты исследования органов пищеварения. Хотя, несомненно, у определенной части больных, особенно у взрослых мужчин, имела место патология системы пищеварения.

Представляют интерес соображения о возможных причинах развития псориаза, и о факторах, способствующих ухудшению течения псориаза. Свое мнение

смогли высказать 168 из 430 больных, то есть 39,07%, из них 84 (36,84%) из 228 мужчин и 84 (41,58%) из 202 женщин.

Полученные сведения свидетельствуют о том, что чаще всего больные (особенно женщины) связывали развитие псориаза с нервными переживаниями (64 (28,07%) из 228 мужчин и 104 (51,49%) из 202 женщин), психотравмами, переохлаждениями, простудными заболеваниями, ангиной. Другие факторы отмечались лишь в единичных случаях.

Обращает на себя внимание, что волнения, переживания, нервные стрессы способствовали появлению новых высыпаний у 209 больных (48,60%): мужчин – 101 (48,33%) и женщин – 108 (51,67%). Это обстоятельство необходимо учитывать при лечении больных и разработке рекомендаций по профилактике рецидивов.

По нашим данным, появление псориатических высыпаний в течение или после ангины констатировано у 39 (9,07%) больных: мужчин – 21 (53,85%) и женщин – 18 (46,15%), а ухудшение кожного процесса во время ангины – у 35 (8,14%) больных: мужчин – 20 (57,14%) и женщин – 15 (42,86%), что также необходимо учитывать при лечении больных.

В зимние месяцы течение псориаза ухудшалось у 51,68% пациентов и лишь у 6,98% – улучшалось. Клинические проявления псориаза улучшались в жаркую погоду у 52,04% больных и ухудшались – у 13,49%. У 67,46% пациентов от воздействия солнечных лучей отмечалось улучшение процесса на коже и у 6,74% – ухудшалось. Следует отметить, что если в жаркую погоду клиника псориаза улучшается в 52,04% случаев, то при наличии и солнечного облучения этот показатель повышался до 67,46%. Обращает внимание, что у 79 (18,37%) больных, значительно чаще у мужчин – 55 (12,79%), чем у женщин – 6 (1,40%) употребление алкоголя способствовало более тяжелому течению псориаза.

Увеличение массы тела констатировано у 31 (7,21%) больного, в том числе у 10 (32,26%) мужчин и 21 (67,74%) женщин. Таким образом, этот показатель у больных женщин более чем в 2 раза выше по сравнению с мужчинами. Отмечено,

что увеличение массы тела способствует появлению новых высыпаний и более тяжелому течению болезни.

Из анамнеза удалось установить, что впервые псориазные высыпания появились на месте травмы (ушиб кожи, царапины, порез, ожог) у 39 (9,07%) пациентов из 430 изученных, причем у 26 (66,67%) мужчин и у 13 (33,33%) женщин. Таким образом, травма кожи у части больных может приводить к изменениям ткани, на фоне которых возможно появление псориазных высыпаний.

Каких либо четких закономерностей клинического течения (улучшения, ухудшения) псориаза, связанных с беременностью не отмечено.

Среди наблюдавшихся 430 больных наличие псориаза в семье отмечено у 58 (13,49%) человек, из них у 27 (46,55%) мужчин и 31 (53,45%) женщин. Установлено, что 79 (18,37%) родственников 430 наблюдавшихся больных страдали псориазом. Среди них чаще были ближайшие родственники – отцы, матери, братья, сестры.

По нашим данным первичная локализация высыпаний была примерно схожа у больных псориазом мужчин и женщин. Они чаще появлялись на коже разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей (у 243 (56,51%) больных) и волосистой части головы (у 103 (23,95%) больных). Отмечено, что места первичной и постоянной локализации в основном совпадают.

Наиболее тяжелые проявления псориаза локализовались у мужчин и женщин также чаще в области верхних и нижних конечностей. При этом у женщин они сравнительно часто локализовались на спине и ягодицах. Обращает на себя внимание, что у 58 (13,49%) мужчин (в 2 раза чаще, чем у женщин) тяжелые кожные проявления одновременно были на нескольких участках кожи.

Кожа лица у обследованных больных поражается достаточно часто (у 171 (39,77%) больных), особенно у женщин – 90 (52,63%). Высыпания на ладонях отмечены у 55 (12,79%) мужчин и 20 (4,65%) женщин. Тяжелые поражения со склонностью к мацерации кожи, появлению болезненных трещин обнаружены в области гениталий у 130 (30,23%) больных, локтевых суставов у 196 (45,58%) па-

циентов (примерно одинаково часто у мужчин и женщин) и перианальной зоны – у 35 (8,14%) обследованных.

Псориатические высыпания на коже лица, ладоней и на ногтях определяли в большей или меньшей степени косметический недостаток, что приводило к тяжелым переживаниям больных, в результате которых они избегали пребывания и общения в коллективе. Поражения крупных складок (локтевые сгибы, паховые, перианальная область), половых органов, ладоней и стоп (трещины) нередко вызвали болевые ощущения.

Поражение ногтевых пластинок наблюдалось у 219 (50,93%) больных, при этом как у мужчин, так и у женщин оно чаще отмечалось на пальцах кистей и проявлялось изменениями, напоминающими поверхность наперстка, повышенной ломкостью, изменением цвета и их отслойкой.

Как известно, при псориазе могут поражаться суставы. Среди наших пациентов наблюдалось поражение суставов во время обследования у 47 (10,93%) из 430 больных, в том числе среди мужчин у 23 (48,94%) и женщин – у 24 (51,06%). При этом полиартрит развился до поражения кожи у 26 (55,32%), одновременно с проявлением высыпаний – у 13 (27,66%), после них – у 8 (17,02%) больных.

Обращает на себя внимание, что частота поражений отдельных суставов не совпадает у мужчин и женщин. У мужчин чаще поражаются локтевые, тазобедренные, коленные и межфаланговые суставы стоп, а у женщин – межфаланговые кистей и голеностопные.

Таким образом, на основании анализа данных клиники и анамнеза у 430 больных псориазом – жителей Донбасса, – можно сделать вывод, что дерматоз в этом промышленном экологически неблагоприятном регионе протекает достаточно тяжело, часто рецидивирует, ремиссии его непродолжительны. Полученные данные могут послужить основой для улучшения диагностики и оценки прогноза псориаза, а также для совершенствования его лечения и профилактики.

Исходя из поставленных задач и цели исследования был разработан следующий методологический подход. Исследованию были подвергнуты 300 больных (мужчин – 187, женщин – 113) распространенным вульгарным псориазом в

прогрессирующей и стационарной стадии, легким и среднетяжелым течением, которые в течение 2011-2016 гг. были пролечены в Республиканском клиническом дерматовенерологическом центре (РКДВЦ) и диспансере (РКДВД).

Критерием включения в исследование больных являлось установление диагноза вульгарного псориаза до начала терапии. В исследование были включены больные вульгарным псориазом (мужчины и женщины) в возрасте от 21 до 50 лет (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Возрастная характеристика обследованных больных псориазом

Возраст больных (лет)	Количественные показатели	
	Абс.	%
21-30	114	38,00
31-40	138	46,00
41-50	48	16,00
Всего	300	100

В отобранной группе (n=300) преобладал возрастной интервал от 21 до 40 лет. По социальному статусу преобладали служащие (39,2%), рабочие (1,4%), безработные (20,3%).

Не включались в исследование случаи артропатического и пустулезного псориаза, псориатической эритродермии. Исключались также больные с преимущественной локализацией высыпаний в области наружных гениталий и периаанальной зоны, ладоней и подошв, головы. При опросе (анамнез) и обследовании больных исключались общепринятые противопоказания для проведения любого вида фототерапии: злокачественные новообразования любой локализации в анамнезе и в настоящее время, распространенные пигментные невусы, беременность и период лактации, фотодерматозы, заболевания глаз, эндокринные заболевания и заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др. в стадии декомпенсации.

У 297 (99,00%) из 300 отобранных лиц выявлены сопутствующие заболевания, не являющиеся противопоказаниями для проведения узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, в том числе: компенсированные заболевания желудочно-кишечного тракта у 104 (34,67%) больных, хроническая фокальная инфекция вне связи с возникновением и обострением псориаза у 62 (20,67%) больных.

2.2. Характеристика исследуемых больных псориазом в соответствии с требованиями, предъявляемыми к проведению клинических исследований

Считаем необходимым охарактеризовать 300 исследуемых больных по ряду клинических признаков. На психоэмоциональный стресс как причину обострения дерматоза указали из 300 человек 136 больных (45,34%), 112 пациентов (37,33%) не связывали обострение псориаза с каким-либо фактором. При опросе возможных причин возникновения впервые диагностированного псориаза лишь 8 (2,67%) человек назвали психоэмоциональный стресс (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Факторы, инициирующие возникновение и обострение псориаза

Факторы	Возникновение		Обострение	
	Абс.	%	Абс.	%
Психоэмоциональный стресс	8	2,67	136	45,34
Последствия респираторных и инфекционных заболеваний	6	2,00	21	7,00
Переохлаждения	6	2,00	21	7,00
Физическая нагрузка	3	1,00	10	3,33
Причину установить не представляется возможным	277	92,33	112	37,33
Всего	300	100,0	300	100,0

Из обследованного контингента ($n=300$) 243 человека (81,00%) имели стационарную стадию заболевания, 57 (19,00%) – прогрессирующую. Продолжительность болезни варьировала от 1 года до 25 лет (в среднем $5,6 \pm 0,7$ лет) (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Распределение обследованных больных по длительности заболевания

Длительность псориаза (лет)											
<5		5-10		11-15		16-20		>20		Всего	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
58	19,33	61	20,33	53	17,67	26	8,67	102	34,00	300	100,0

Клиническая картина псориаза у исследуемых 300 больных характеризовалась наличием папулезно-бляшечных высыпаний, имеющих четкие границы, синюшно или розовато-красный цвет с выраженным серебристо-белым пластинчатым шелушением их поверхности. При пальпации бляшек ощущалось уплотнение, при поскабливании элементов были получены феномены стеаринового пятна, терминальной пленки и точечного кровотечения. Высыпания локализовались на коже туловища, разгибательных поверхностей конечностей, поясницы. Распространенность высыпаний варьировала.

Для объективной характеристики клинических особенностей псориаза и оценки результатов лечения использовали индекс площади поражения кожи и тяжести псориатического процесса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [259]. Для его вычисления тело человека условно разделяют на 4 региона: туловище (Т), верхние (В) и нижние (Н) конечности, голова и шея (Г), на которые приходится соответственно 30, 20, 40 и 10% площади кожного покрова. Площадь поражения кожи (П) каждого региона (Пт, Пв, Пн, Пг), вовлеченная в псориатический процесс, оценивалась в баллах: 0 = поражение отсутствует; 1 = меньше 10%; 2 = 10-25%; 3 = 26-50%; 4 = 51-75%; 5 = 76-90%; 6 = 91-100%. Для получения количественной характеристики основных клинических симптомов псориаза используют

4-х балльную систему. Шелушение (Ш): 0 – отсутствует, 1 – слабое, 2 – умеренное, 3 – сильное. Инфильтрация (И): 0 – отсутствует, 1 – слабая, 2 – ощутимая инфильтрация без возвышения очагов, 3 – очаги возвышаются над окружающей кожей. Эритема (Э): 0 – отсутствует, 1 – розовая, 2 – ярко-розовая, 3 – огненно-красная или красно-пурпурная. Индекс рассчитывается следующим образом:

$$PASI = 0,3 (ШТ+ИТ+ЭТ) \times ПТ + 0,2 (ШВ+ИВ+ЭВ) \\ \times Пв + 0,4 (ШН+ИН+ЭН) \times Пн + 0,1 (ШГ+ИГ+ЭГ) \times Пг.$$

До лечения индекс PASI у обследованных 300 больных варьировал от 2,8 до 40,9 баллов, составляя в среднем по группе $23,2 \pm 2,31$ баллов, а площадь вовлеченной в патологический процесс кожи варьировала от 18 до 31% (в среднем по группе $24,1 \pm 3,31\%$)

Впервые диагностирован псориаз у 28 (9,33%) обследованных лиц. У остальных 272 человек на момент поступления в дневной стационар более 10 обострений псориаза имели 61 (22,43%) больной, от 4 до 10 – 208 (76,47%) и менее 4 – 3 больных (1,10%). Длительность последнего рецидива у 257 человек в 94,48% случаев достигала 1-3 месяца.

У 240 (88,24%) пациентов с псориазом продолжительность последней ремиссии находилась в диапазоне от 3-х недель до 1 года; еще у 22 (8,09%) человек она составляла менее 2-х лет, у остальных 10 человек (2,72%) – от 3-х до 4-х лет. В среднем по группе ($n=300$) длительность последней ремиссии составила $3,4 \pm 1,1$ месяца. Во время предыдущего обострения пациенты получали разнообразное лечение, включая кортикостероидные мази и УФО (табл. 2.4).

Таблица 2.4

Тактика предыдущего лечения псориаза

Методы	Количество больных	
	Абс.	%
Традиционное лечение + УФО	208	69,34
Топические кортикостероиды	25	8,33
Не лечились	67	22,33
Всего	300	100

В данном исследовании 300 пациентов путем случайной выборки были отнесены в одну из 3-х групп (в равном количестве) ($n=100$) в зависимости от способа лечения.

В I группе (сравнения) использовали только традиционную (согласно унифицированному протоколу) терапию – ТТ (седативные, дезинтоксикационные, гипосенсибилизирующие, а также улучшающие периферическое кровообращение средства, диета с ограничением животных жиров и экстрактивных веществ, УФО – в стационарной стадии псориаза, по показаниям – витамины, гепатопротекторы и антигистаминные средства).

II группа больных получала только узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию по методике 3-4 раза в неделю, на курс 15-20 облучений.

В III (основной) группе дополнительно к ТТ вместо УФО назначали узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию по методике 4 раза в неделю, на курс 15-20 облучений. Сравнимые группы были репрезентативны по возрасту и полу пациентов, давности заболевания и тяжести течения псориаза (U-тест Манна-Уитни, $p>0,05$).

В табл. 2.5 приведено распределение больных псориазом по данным PASI в I-II-III группах до лечения.

Таблица 2.5

**Распределение больных псориазом по данным PASI
в I-II-III группах до лечения**

Интервалы значения PASI в баллах	Количество больных, значения PASI которых попадают в указанный интервал		
	I группа ($n=100$)	II группа ($n=100$)	III группа ($n=100$)
2,8 – 10,9	26	27	36
11 – 20,9	28	30	39
21 – 30,9	29	26	19
31 – 40,9	17	17	6
Всего	100	100	100

Достигнутые результаты лечения больных псориазом оценивали на основании следующих общепринятых критериев: клиническое выздоровление – полное разрешение патологических изменений на коже; значительное улучшение – снижение индекса PASI на 75% и более в сравнении с исходными значениями; улучшение – уменьшение индекса PASI на 74-50%; отсутствие эффекта – существенных изменений в состоянии дерматоза не произошло. В течение курса лечения эффективность терапии оценивались по показателям (в баллах), отражающим изменения шелушения, эритемы, инфильтрации, площади поражения.

Таким образом, проанализировав состав 3-х групп больных по основным клиническим параметрам, можно сделать вывод об их соответствии по большинству клинических критериев, используемых у больных псориазом в исследовательской литературе. Такое соответствие позволяет нам достоверно оценивать результаты лечения и судить об эффективности разработанного способа лечения у данной категории больных.

Однако, в дальнейшем (2014-2015 гг.) в силу различных непредвиденных обстоятельств (военные действия, отъезд больных в другие регионы страны, возникшие у них финансовые затруднения и др.) 121 больной выбыл из дальнейшего исследования. Число оставшихся в разработке больных составило в I группе – 40 человек, во II – 42 человека и в III – 97 человек, в силу чего, наряду с PASI нами дополнительно использовались и цензурированные данные [91]. При расчете количества лиц в группах выборка в $n=31$ в каждой группе будут достаточными для выявления различий в Частоте События в 29,00% с 80% мощностью на 5% уровне значимости [91].

Узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию проводили с использованием фототерапевтической панели GH-8-ST (Cosmedico Medizintechnik GmbH, Steinkirch 56B-78056 Villingen-Schwenningen, Германия) с силой облучения – $8,78 \text{ mW/cm}^2$, максимальной дозой – $3,3 \text{ Дж/см}^2$ и длиной волны 311 нм. Облучение проводили на расстоянии не более 20 см. Начальные дозы облучения устанавливали в зависимости от фототипа кожи без определения минимальной фотодозы (согласно рекомендаций фирмы-изготовителя аппарата) (табл. 4.2).

Изучение и оценка эффективности разработанного способа лечения проводились с помощью сравнения полученных непосредственных и отдаленных результатов терапии с данными традиционного лечения.

2.3. Основные методы исследования больных псориазом

Лабораторные исследования заключались в общеклинических и биохимических анализах крови и мочи.

Патоморфологическое исследование биоптатов пораженной кожи проведено у 45 больных псориазом 3-х групп: I (n=15), II (n=15) и III (n=15) до- и после лечения. Исследование проводилось с периферии псориатических элементов. Диагностическую биопсию кожи проводили после информированного согласия больных путем иссечения дерматобиоптатов скальпелем под местной анестезией 2% раствором лидокаина в зоне гомологичных очагов поражения до- и после лечения. Полученные при биопсии кусочки кожи помещали в нейтральный забуференный раствор формальдегида (рН 7,4), фиксировали в течение не менее 24 часов. После дегидратации кусочки заливали в парафин по стандартной методике. На ротационном микротоме Microm HM325 с системой переноса срезов STS (Carl Zeiss, Германия) изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 4-5 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике, по ван Гизону и Вергефу, ставили PAS-реакцию с обработкой контрольных срезов амилазой.

Материалом для контрольного исследования служили биоптаты кожи, полученные при проведении реконструктивных косметических операций у 15 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 50 лет. Контрольная группа и группы больных были сопоставимы по возрасту и полу (U-тест Манна-Уитни, $p > 0,05$).

Для повышения информативности и объективности сравнительной морфологической оценки кожи использовали полуколичественный метод. Оценку проводили по 4-балльной системе, соотнося обычно принятую в патоморфологии описательную характеристику с определением количества баллов: 0 баллов – при-

знак отсутствует, 1 балл – признак выражен незначительно, 2 балла – выражен умеренно, 3 балла – выражен значительно, 4 балла – резко выражен.

Иммуноморфологические исследования (ИГХИ) (n=15) до- и после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии проводились согласно стандартным методикам по иммуногистохимическому исследованию препаратов. Для ИГХИ срезы помещали на покрытые адгезивом стекла Super Frost Plus (Menzel, Германия). Для «демаскирования» антигенов дегидратированные срезы подвергали термической обработке в растворе Target Retrieval Solution (DAKO, Дания) с использованием микроволновой печи. Проводили блокирование эндогенной пероксидазной активности пероксидазным блоком (DAKO) и неспецифического связывания протеиновым блоком (DAKO), после чего наносили первичные антитела.

С целью верификации состава клеточных инфильтратов использовали спектр моноклональных антител (МАТ), который включал следующие маркеры: CD4 (Т-хелперы, DAKO, клон 4B12), CD8 (Т-супрессоры, DAKO, клон C8/144В), CD68 (макрофаги, DAKO, клон PG-M1). Для определения показателей апоптоза кератиноцитов и активированных лимфоцитов использовали маркер bcl-2 (анти-апоптотический белок, DAKO, клон 124). Степень клеточной пролиферации определяли с помощью маркера Ki-67 (DAKO, клон MIB-1). Титр антител подбирался индивидуально для каждого маркера. Визуализацию первичных антител проводили с помощью высокочувствительной полимерной системы детекции DAKO Advance. В качестве субстрата для пероксидазы хрена использовали DAB+ (DAKO). Препараты докрашивали гематоксилином Майера. Далее окрашенные срезы заключали в полусинтетическую среду Eukit (Kaltex, Италия). В месте локализации антигена визуализировался продукт реакции коричневого цвета.

Микроскопическое изучение препаратов и морфометрические исследования проводили на микроскопах Olympus AX70 Provis (Olympus, Япония) с помощью программы анализа изображения Analysis 3.2-Pro Soft Imaging (Германия), согласно рекомендациям производителя программного обеспечения, и Olympus BX43, камера SC100, путем подсчета числа активированных клеток в 10 полях

зрения микроскопа при увеличении $\times 200$ и последующим вычислением $M \pm m$ клеток.

Для повышения объективизации полученных патоморфологических и иммуногистохимических данных нами было проведено морфометрическое (стереометрическое) исследование 15 биоптатов кожи до- и после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии. Морфометрический анализ дает возможность получить описание метрических свойств морфологических структур, установить характер их связей. Количественные характеристики даются в двух- и трехмерной системах. Оценка процесса на плоскости достигается с помощью планиметрии, изучение морфологических изменений в объеме – посредством стереометрии. Стереометрия позволяет использовать данные измерений на плоскости (двухмерная система) для перехода к характеристике трехмерной системы, т.е. для получения показателей количественно-пространственной организации морфологических структур и их патологических изменений.

Согласно Г. Г. Автандилову (2002) [1], определение объемной плотности или относительного объема какой либо структуры (V_{vi}), т.е. совокупного объема этой структуры (V_i) в единице объема (тестовом объеме) ткани (V_t) основано на принципе Delesse: $V_{vi} = A_{ai}$, где A_{ai} – площадь, занимаемая структурой на площади среза. А. А. Глаголев (1941) [цит. по 1] предложил упростить этот метод оценки относительного объема компонентов и вместо измерения площади соответствующих профилей использовать метод наложения точечных сеток на срезы с последующим подсчетом числа совпадений точек с профилями исследуемых структур. Доля точек, попавших на структурные профили, оценивает их относительный объем.

Исследование гистологического среза биоптата кожи начиналось с определения иммуногистохимических антител до- и после лечения при увеличении $\times 200$ и $\times 400$ микроскопа Primo Star (Carl Zeiss, Германия). В каждом исследовании исследовали 10 полей зрения микропрепарата, что составляло 1000 точек. Поле зрения фотографируется, цифровое изображение выводится на экран компьютера через программу Adobe Photoshop, далее на изображение накладывается точечная

сетка из горизонтальных и вертикальных линий, пересечения которых формируют 100 данных точек с равным удалением в 1 см. Количество точек, которые упали на изучаемую структуру (позитивно окрашенные клетки коричневого цвета), отвечает объемной доле этой структуры ткани. Метод оценки относительного объема компонента – это метод «точечного счета», т.е. метод наложения точечных сеток на срезы с последующим подсчетом числа совпадений точек с профилями исследуемых структур. Доля точек, попавших на структурные профили, оценивает их относительный объем.

Вычисления производили по формуле:

$$V_{vi} = P_{pi} = P_i/P_t \quad (2.1)$$

где P_i – число точек, попавших на тканевую или клеточную структуру (в нашем случае это сумма всех точек во всех десяти полях зрения);

P_t – общее число точек тестовой системы (в нашем случае это 1000 точек, т.к. на одно поле зрения приходится 100 точек, а у нас 10 полей зрения на каждый объект – гистологический препарат). Для определения процентного соотношения P_{pi} умножаем на 100%.

Компьютерная морфометрия, проведенная с помощью микроскопа «Primo Star (Carl Zeiss, Германия)», персонального компьютера, видеорегистратора и программы анализа изображений Axio Vision (Rel.4.8.2), при увеличении $\times 100$, позволила определить среднюю толщину эпидермиса (в μm – мкм – микрометрах) с учетом акантотических разрастаний у больных псориазом до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

Весь собранный материал был статистически обработан и представлен в тексте и таблицах в виде: $M \pm m$ (средняя арифметическая $\pm$ ошибка средней арифметической) или P и 95% ДИ – т.е. удельный вес (частота) в % и 95% доверительный интервал доли (частоты).

Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в двух сравниваемых группах проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок, который является наиболее мощной непараметрической альтернативой t-критерию Стьюдента по формуле:

$$U = (n_1 \times n_2) + \frac{n_x \times (n_x + 1)}{2} - T_x, \quad (2.2)$$

где n_1 и n_2 – количество испытуемых в выборках 1 и 2;

T_x – большая из двух ранговых сумм;

n_x – количество испытуемых в группе с большей суммой баллов.

При количестве групп более двух, парное межгрупповое сравнение производили по критерию Крускала-Уолиса по формуле:

$$H = \left[\frac{12}{N \times (N + 1)} \times \sum \frac{T^2}{n} - 3 \times (N + 1) \right] \quad (2.3)$$

где N – общее количество испытуемых в объединенной выборке;

n – количество испытуемых в каждой группе;

T – суммы рангов по каждой группе.

Данный критерий предназначен для оценки различий одновременно между тремя и более выборками по уровню какого-либо признака и может рассматриваться как непараметрический аналог метода дисперсионного однофакторного анализа для несвязанных выборок.

В случае зависимых совокупностей использовали W -критерий Уилкоксона, который рассчитывали по формуле:

$$T = \sum R_r \quad (2.4)$$

где R_r – ранговые значения сдвигов с более редким знаком.

При сопоставлении качественных признаков (долей в %) общее межгрупповое различие определяли по критерию χ^2 .

Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Материалы раздела отражены в следующих публикациях:

1. Жданова, И. О. Клинико-анамнестическая характеристика псориаза у жителей крупного промышленного региона // Матеріали науково-практичної школи «Досвід наукового пошуку молодих вчених дерматовенерологів». – Київ. – 2010. – С. 35.
2. Жданова, И. О. Уровни экспрессии Ki-67 как показателя пролиферативной активности кожи у больных псориазом до- и после узкополосной фототерапии // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 23, № 2. – С. 190–191.

РАЗДЕЛ 3

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ У
БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ ДО ЛЕЧЕНИЯ**3.1. Патоморфологические и гистохимические особенности**

При проведении патоморфологического и гистохимического исследования (n=45) в подавляющем большинстве препаратов до лечения обнаруживается неравномерный гиперкератоз, варьирующий от незначительного до резко выраженного, чаще умеренный (рис. 3.1, 3.2), разной ширины очаги паракератоза. Под очагами паракератоза зернистый слой отсутствует. Наряду с участками выраженного гипер- и паракератоза, выраженного акантоза, встречалась клеточная инфильтрация, на некоторых участках с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов в инфильтратах – микроабсцессы Мунро (рис. 3.3, 3.4).

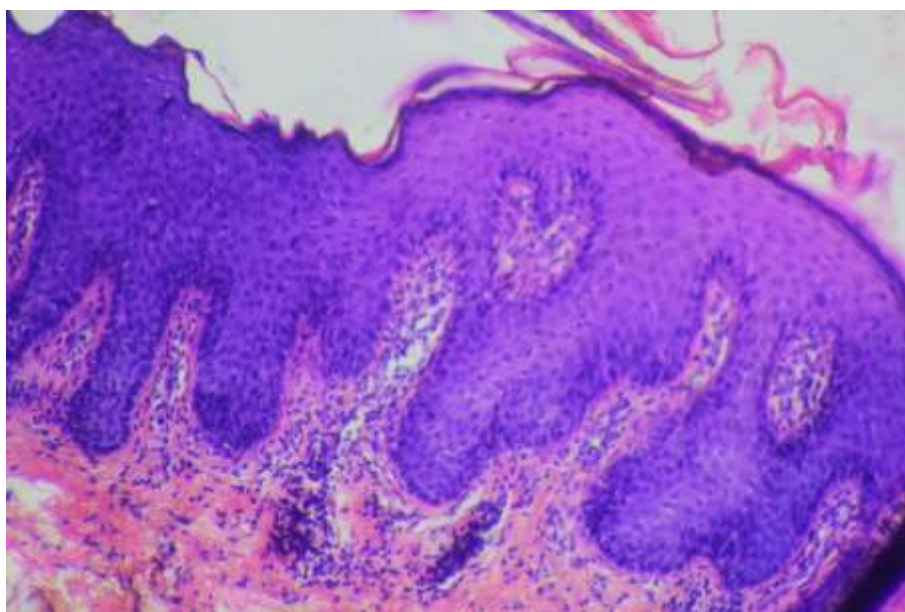


Рисунок 3.1. ВП до лечения. Утолщение, отек эпидермальных отделов, гиперкератоз, акантоз, очаги паракератоза, очаги десквамации рогового слоя, выраженная клеточная инфильтрация.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. x200

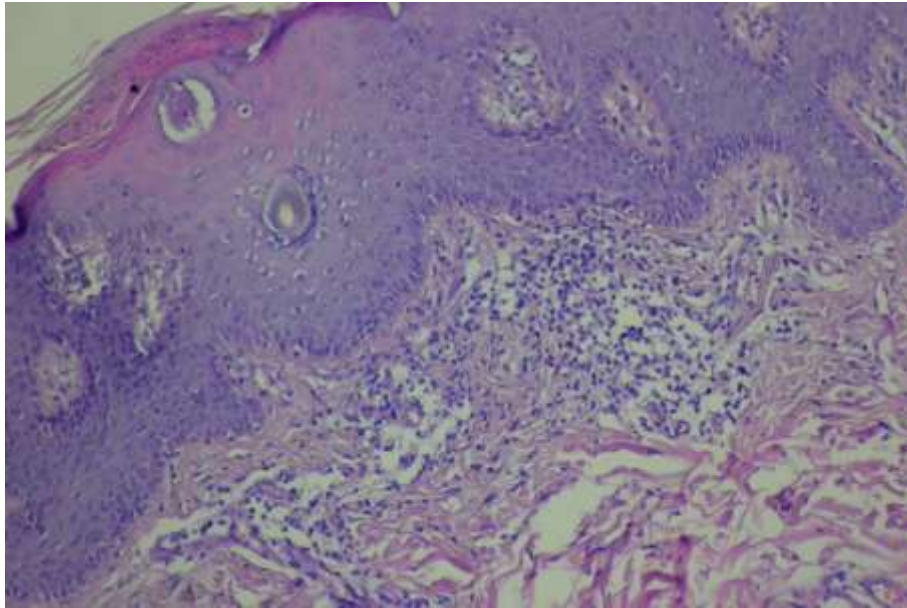


Рисунок 3.2. ВП до лечения. Очаговый выраженный гиперкератоз и паракератоз, акантоз, отсутствие зернистого слоя под очагом паракератоза, выраженная клеточная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x200

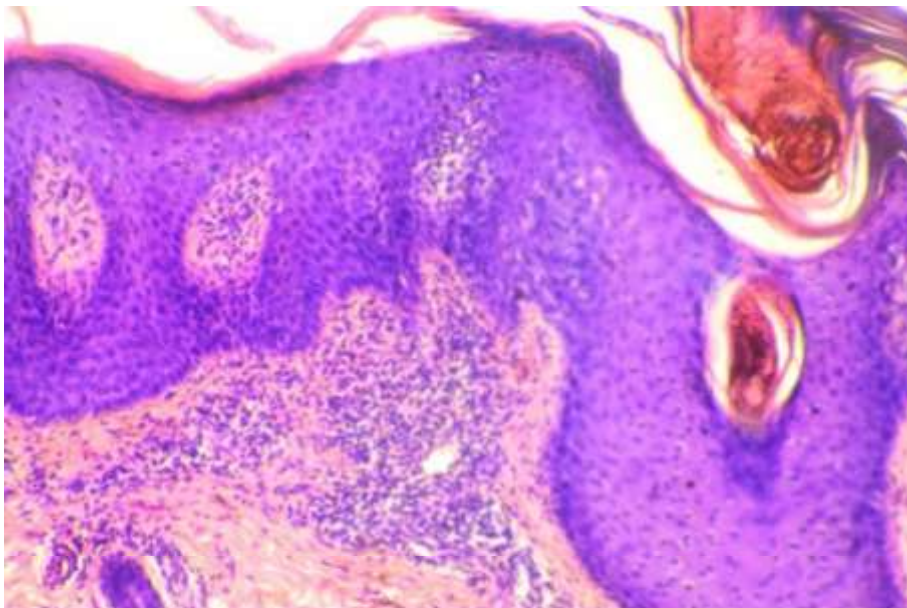


Рисунок 3.3. ВП до лечения. Очаговый выраженный гипер- и паракератоз, выраженный акантоз, микроабсцессы Мунро, выраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация в дерме, периваскулярная инфильтрация.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. x200

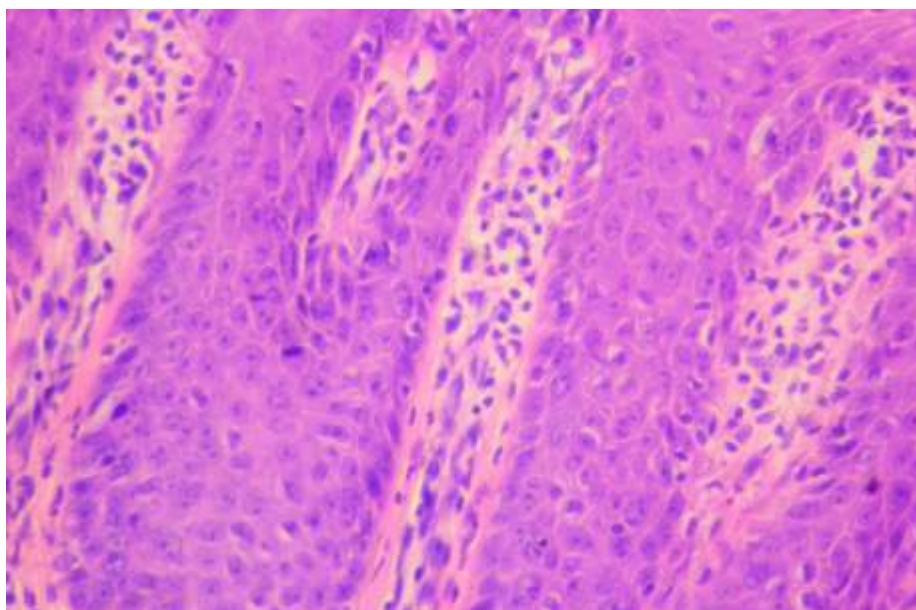


Рисунок 3.4. ВП до лечения. Выраженный акантоз, гипертрофия кератиноцитов, дистрофические изменения в них, единичные внутриэпидермальные лимфоциты.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. х400

В то же время шиповатый слой утолщен, в нем встречались и гипертрофированные кератиноциты, клетки верхних участков шиповатого слоя теряли четкость контуров, часть из них давали позитивную PAS-реакцию (рис. 3.5).

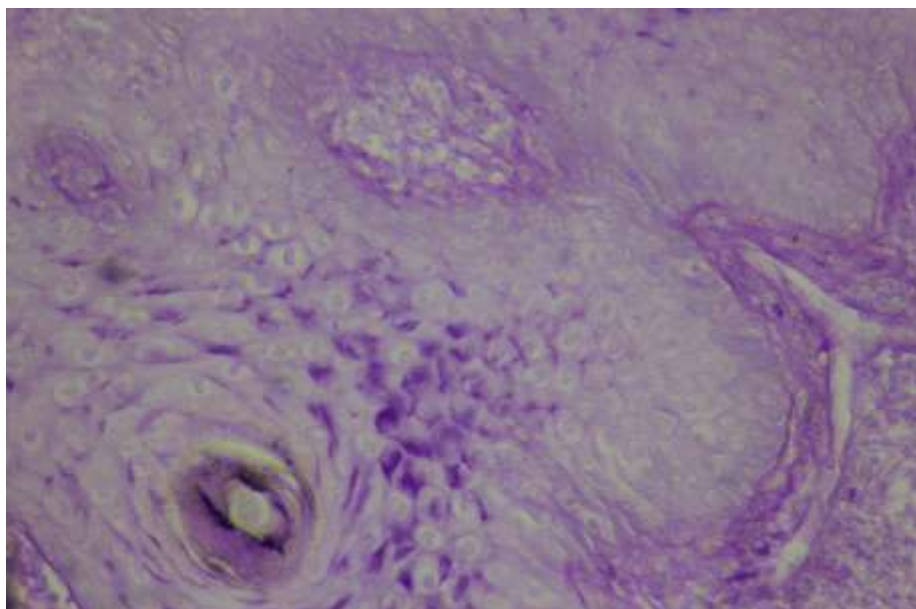


Рисунок 3.5. ВП до лечения. Слабая окраска части кератиноцитов верхних участков шиповатого слоя, потеря контуров части клеток, часть кератиноцитов гипертрофирована с резко позитивной окраской. PAS-реакция, ув. х400

Базальная мембрана дермо-эпидермального соединения на большом протяжении значительно утолщена, отечна, разрыхлена, разволокнена, местами отмечается изъеденность её контуров или сегментарная фрагментация (рис. 3.5, 3.6).

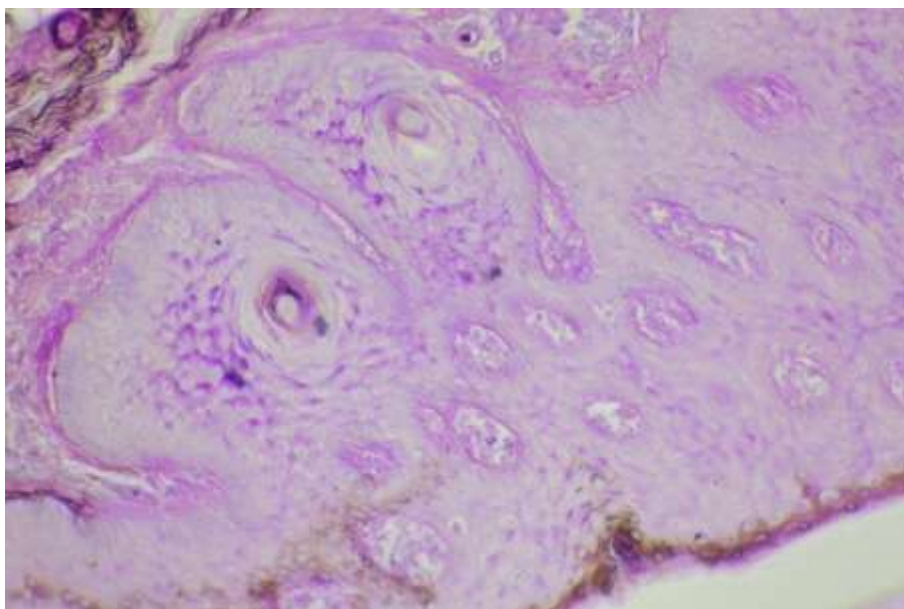


Рисунок 3.6. ВП до лечения. Базальная мембрана дермо-эпидермального соединения утолщена, очагово расщеплена, отечная, набухшая, резко позитивная окраска.

PAS-реакция, ув. x400

Выраженный пролиферативный акантоз сопровождается соответствующим увеличением сосочков дермы. Кератиноциты шиповатого слоя, формирующие до 15-20 и более рядов, зачастую крупные, сочные, с нормо- или слегка гиперхромными ядрами, содержат, как правило, 2-3, а иногда и больше ядрышек (рис. 3.4, 3.7).

Нередки очаги повреждения кератиноцитов с признаками вакуольной дистрофии (рис. 3.7).

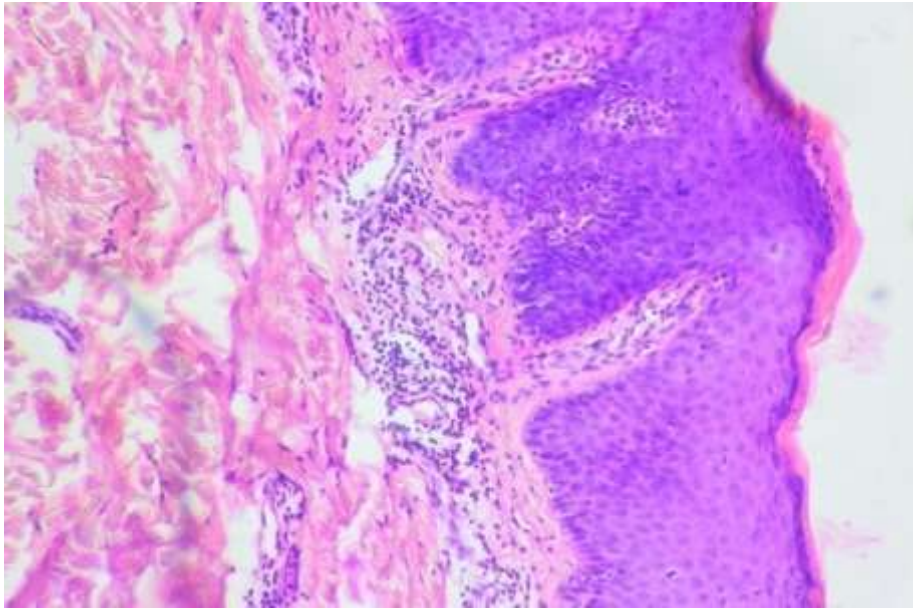


Рисунок 3.7. ВП до лечения. Выраженный пролиферативный акантоз, дистрофические изменения кератиноцитов, клеточные инфильтраты.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100

Кератиноциты базального слоя крупные, в большинстве случаев вытянутой, реже – овоидной формы, как правило, гиперхромные, в них обычно с большой частотой регистрируются разнообразные фигуры митоза (рис. 3.8).

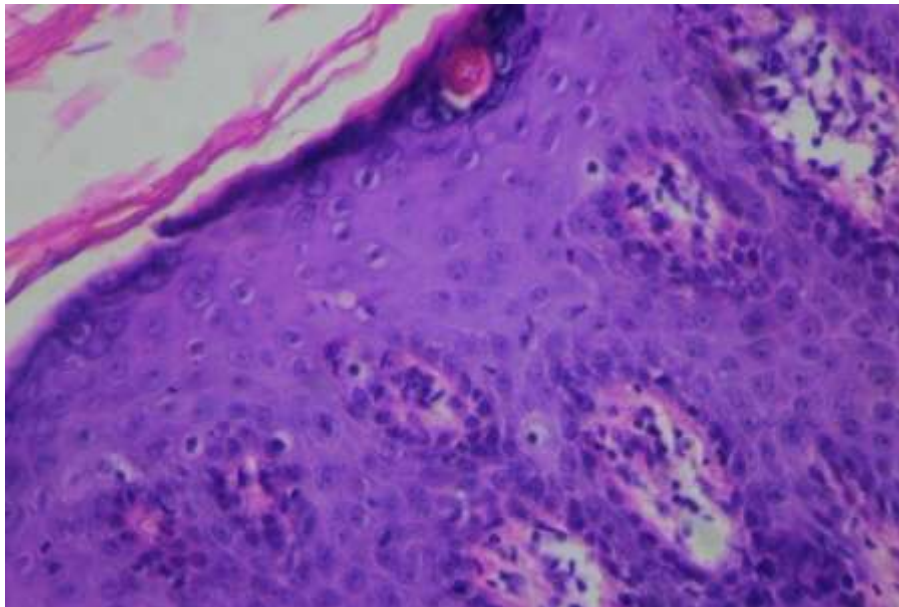


Рисунок 3.8. ВП до лечения. Выраженный пролиферативный акантоз, очаговый паракератоз, дистрофические изменения кератиноцитов, фигуры митозов.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. x400

В области дермо-эпидермального соединения наблюдается выраженная волнообразная извитость по типу ундуляции, что происходит из-за выраженного акантоза (рис. 3.9).

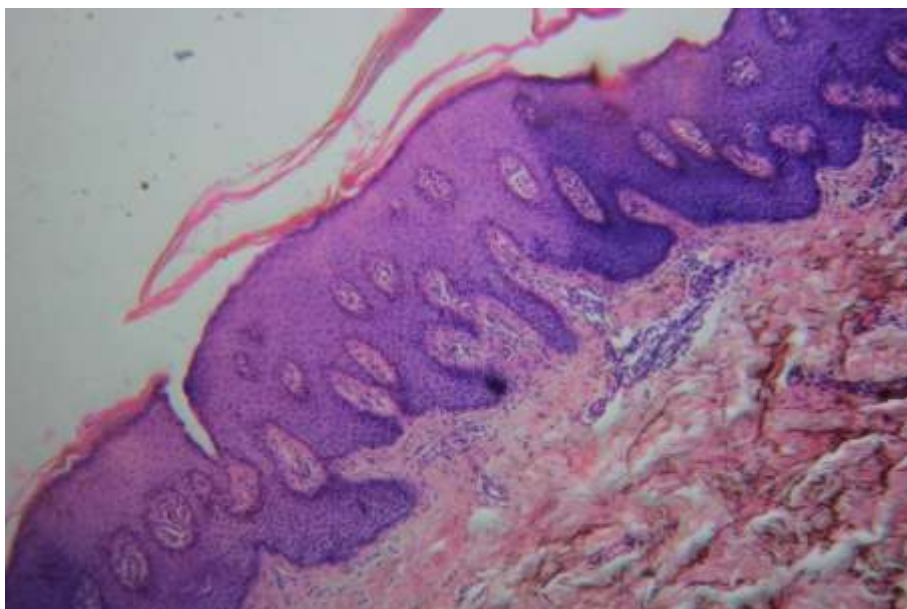


Рисунок 3.9. ВП до лечения. Гиперкератоз, акантоз, неравномерное расширение акантотических выростов, неравномерная клеточная инфильтрация, периваскулярные инфильтраты, очаги дисмукоидоза и склероза коллагеновых волокон дермы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100

Часто акантотические выросты глубоко проникают в сосочковый и сетчатый слои дермы, неравномерно колоколоподобно (колбовидно) расширяются, иногда даже анастомозируя между собой (рис. 3.9, 3.10).

В соединительной ткани дермы наиболее выраженные изменения регистрируются в сосочковом и верхней трети сетчатого слоя дермы, где наблюдается резкий отек, разрыхление, разволокнение, очаговые фрагментация и лизис коллагеновых волокон, очаги дисмукоидоза – мукоидного набухания, фибриноидных изменений, участки склероза (рис. 3.6, 3.11, 3.12).

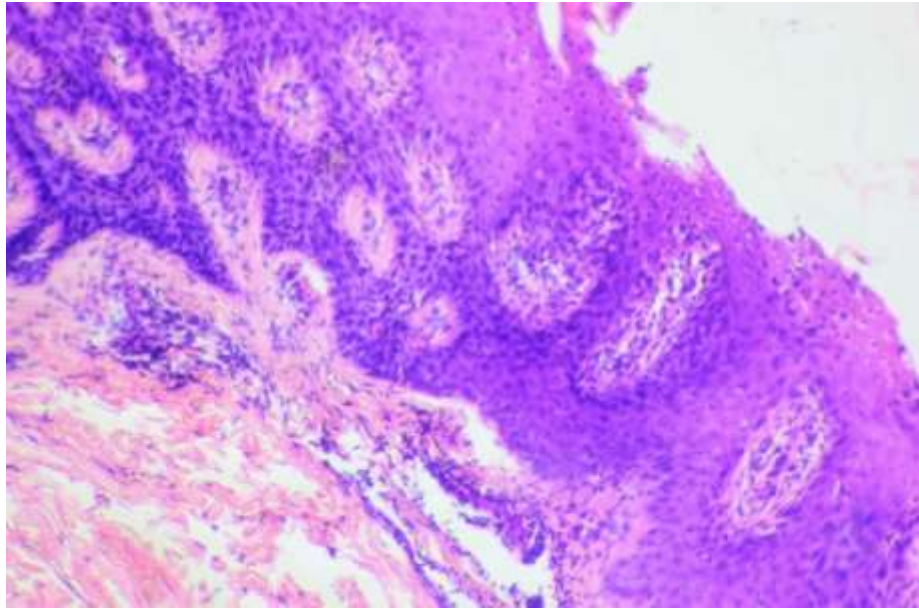


Рисунок 3.10. ВП до лечения. Паракератоз, клеточная периваскулярная инфильтрация. В дерме – отек, фрагментированность коллагеновых волокон, очаги дисмукويدоза, склероза.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. x200

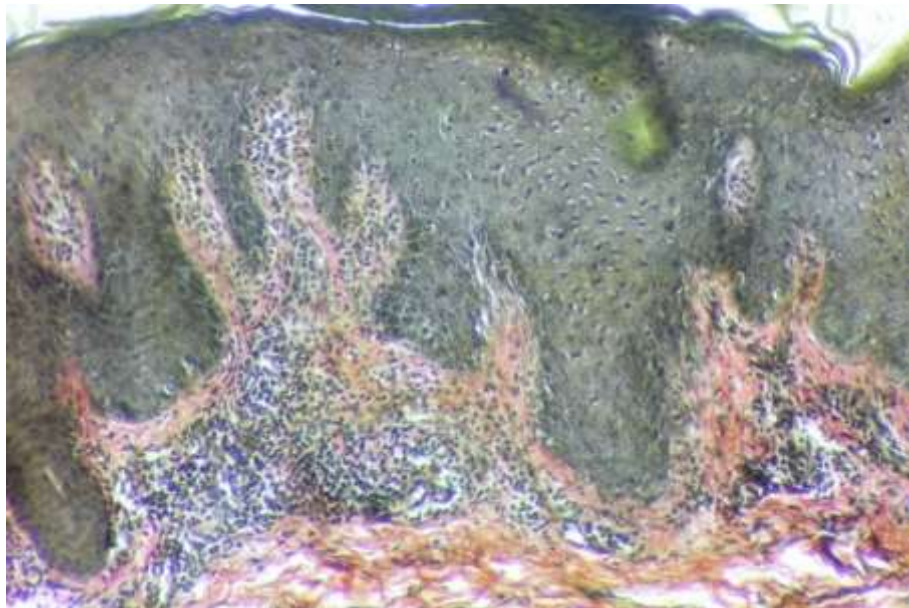


Рисунок 3.11. ВП до лечения. Гиперкератоз, выраженный акантоз, крупные клеточные инфильтраты, глубоко проникающие в дерму, разрушающие коллагеновые волокна, очаговый склероз, в том числе периваскулярный.

Окраска по ван Гизону, ув. x200.

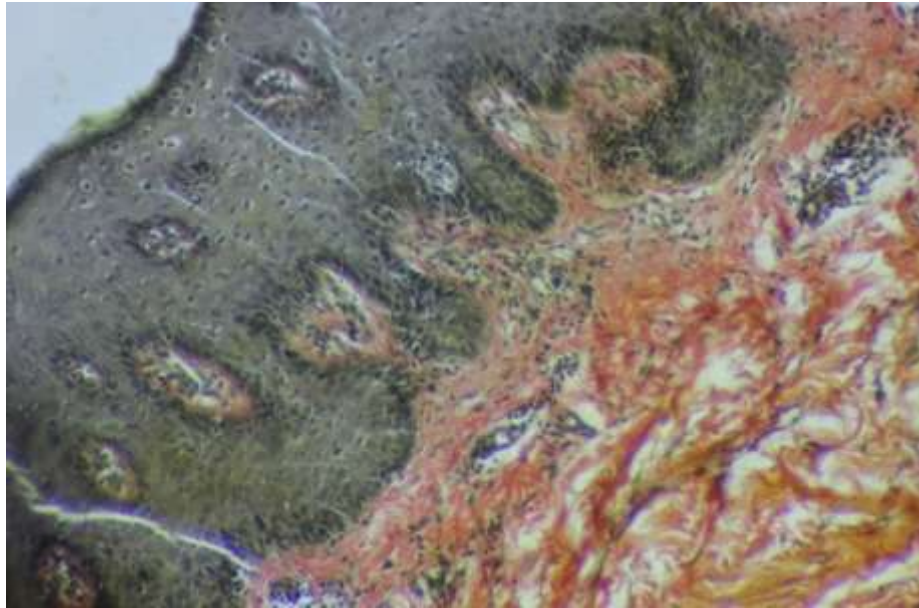


Рисунок 3.12. ВП до лечения. Выраженный акантоз, колбовидные утолщения выростов, соединение их между собой. В дерме очаги выраженного склероза.

Окраска по ван Гизону, ув. x200

В дерме нарушается эластическая структура (эластический каркас) – эластические волокна неравномерно истончены, на некоторых участках выпрямлены, с выраженной фрагментацией, в более глубоких слоях дермы – очаговое отсутствие эластики (рис. 3.13).

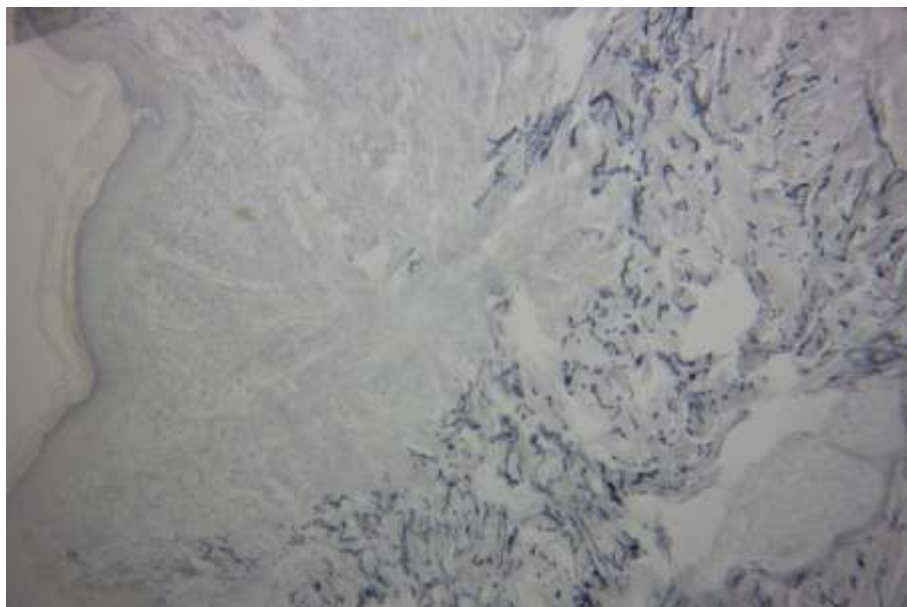


Рисунок 3.13. ВП до лечения. Повреждение эластической структуры, фрагментирование эластических волокон, участки выпрямления волокон, очаговое отсутствие эластики в глубоких слоях дермы. Окраска по Вергефу, ув. x100

При псориазе просветы большинства сосудов дермы расширены, зачастую полнокровны, удлинены, извиты, с повышенной проницаемостью, что проявляется признаками мукоидного набухания и фибриноидных изменений – признаки дисмукоидоза. Ядра эндотелиальных клеток, особенно капилляров сосочкового слоя, как правило, очень крупные, овальные, сочные, набухшие, светлые. В поверхностных отделах сетчатого слоя дермы эндотелий микрогемоциркуляторного русла преимущественно округлой формы, несколько набухший, сочный, гиперхромный, повсеместно наблюдается его выраженная пролиферация, вплоть до облитерации просвета (рис. 3.7, 3.10, 3.14).

Как известно, поражения сосудов появляются раньше эпидермальных и длительно сохраняются после лечения, кроме того, дермальные сосудистые изменения выявляются в клинически здоровой коже больных и их родственников первой степени родства. При клиническом выздоровлении наблюдается нормализация лишь эпидермальных нарушений, в дерме сохраняется воспалительный процесс, особенно в сосудах [81, 134].

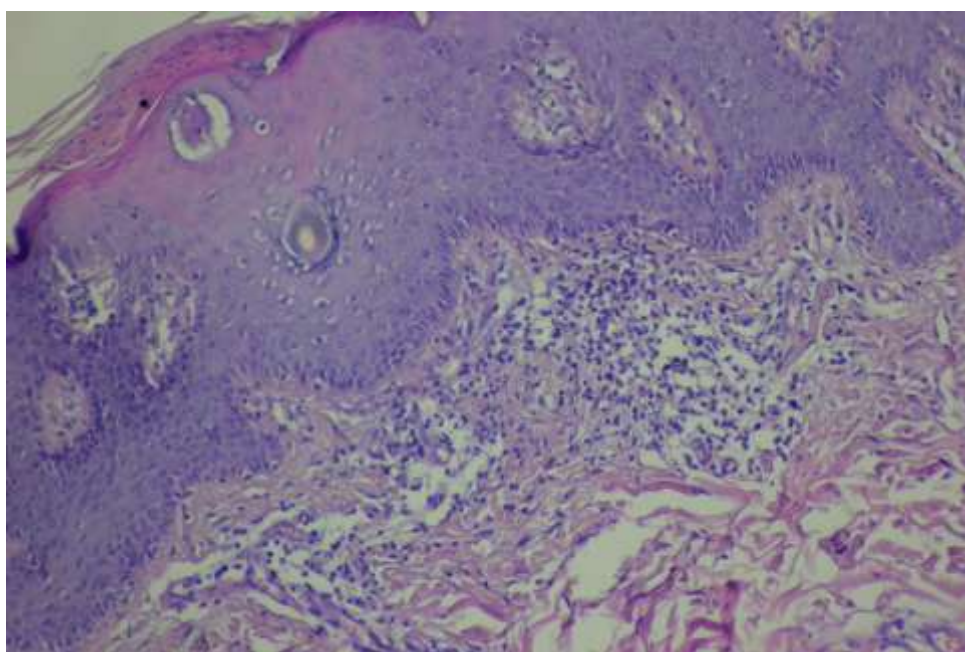


Рисунок 3.14. ВП до лечения. В поверхностных отделах сетчатого слоя дермы эндотелий микрогемоциркуляторного русла набухший, сочный, гиперхромный, очаговая облитерация просвета. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x200

Основной особенностью ангиогенеза при псориазе является наличие усиленной пролиферации эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов (посткапиллярных венул). Эндотелий венул отличается более крупными размерами ядер, овальностью их формы и светлой окраской гематоксилином и эозином. Базальные мембраны капилляров, стенки мелких артерий, артериол и венул значительно утолщены, преимущественно за счет отека, разрыхлены, разволокнены, сегментарно фрагментированы (рис. 3.11, 3.12, 3.15, 3.16).



Рисунок 3.15. ВП до лечения. Базальные мембраны капилляров, стенки мелких артерий, артериол, венул утолщены, преимущественно за счет отека, разрыхлены, разволокнены, сегментарно фрагментированы. Окраска по ван Гизону, ув. x200

Во всех наблюдениях в сосочковом и в сетчатом слое дермы обнаруживаются периваскулярные клеточные инфильтраты, варьирующие по плотности, характеру распределения и качественному составу (рис. 3.2, 3.3, 3.7, 3.11, 3.14). В большинстве случаев они носят очаговый характер, отличаются выраженной эпидермотропностью, имеют умеренную или высокую плотность.

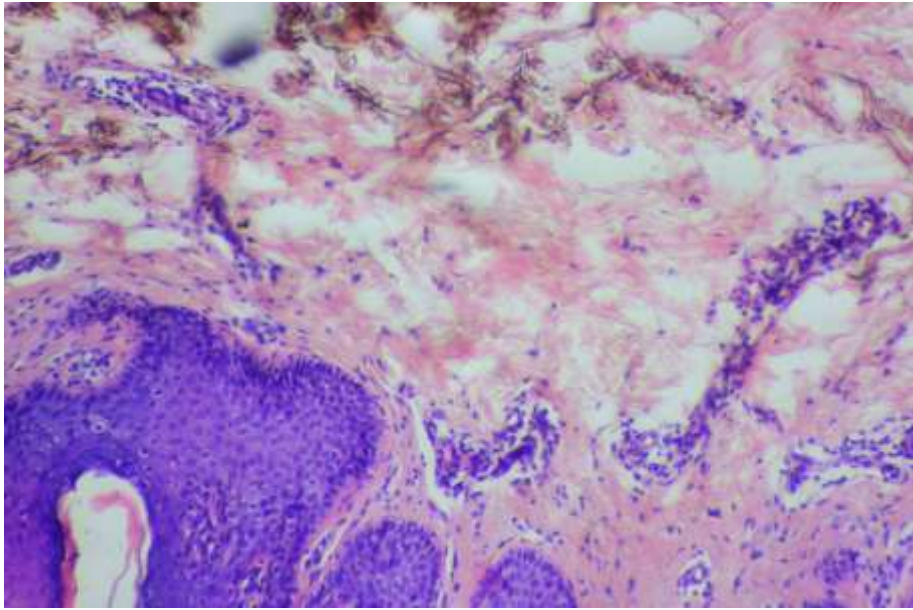


Рисунок 3.16. ВП до лечения. В сосудах – полнокровие, набухание стенки, сужение просвета, выраженная периваскулярная инфильтрация.

В дерме – отек, набухание и деструкция коллагеновых волокон.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100

В составе клеточных инфильтратов доминируют лимфоциты и макрофаги, однако нами отмечено преобладание лимфоидных клеточных элементов. Довольно часто, особенно в сосочковом слое дермы, в небольшом количестве обнаруживаются нейтрофильные полиморфноядерные лейкоциты. Плазматические клетки, как правило, отсутствуют или единичные.

3.2. Иммуногистохимические особенности клеточного инфильтрата

Согласно современным представлениям, кроме характерных для псориаза нарушений процессов эпидермальной пролиферации и дифференцировки, большую роль в развитии заболевания, ответе на проводимую терапию и длительность ремиссии играет состояние клеточного иммунитета, а именно – дисрегуляция клеточных иммунных реакций [111, 262, 272].

Изучение патогенеза псориаза направлено, главным образом, на исследование роли Т-лимфоцитов. Предполагается, что активация Т-клеток является клю-

чевым моментом в каскаде взаимодействий между клетками воспалительного инфильтрата, сосудами микроциркуляторного русла и кератиноцитами, что приводит к развитию клинических проявлений псориаза [111]. Нарушение процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов многими авторами сегодня рассматривается как следствие избыточной продукции цитокинов, хемокинов и факторов роста активированными Т-лимфоцитами. Большое значение в изучении морфогенеза заболевания, тактики лечения и прогноза отводится составу клеточного инфильтрата. В частности установлено повышенное содержание $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитов в коже больных псориазом, по сравнению со здоровой кожей [6].

Учитывая такие данные, нами было проведено изучение фенотипа клеточных инфильтратов у 15 пациентов с ВП до- и после лечения. Остановимся на результатах нашего ИГХИ до проведения терапии.

ИГХИ с МАТ к $CD4^+$ и $CD8^+$ до лечения характеризовались резким повышением числа клеток лимфоцитарного ряда в дермальном инфильтрате с преобладанием цитотоксических $CD8^+$ позитивных Т-лимфоцитов (рис. 3.17, 3.18), обнаруживаемых в количестве $78,32 \pm 1,10$ в 10 полях зрения при увеличении микроскопа 200 (в группе контроля их $15,90 \pm 1,05$). Обнаруживались $CD8^+$ позитивные клетки и в эпидермисе (рис. 3.17, 3.18). В некоторых участках наряду с выраженным преобладанием $CD8^+$ позитивных Т-лимфоцитов в дермальных и периваскулярных клеточных инфильтратах, в эпидермисе инфильтрация была слабой и преимущественно очаговой (рис. 3.19).

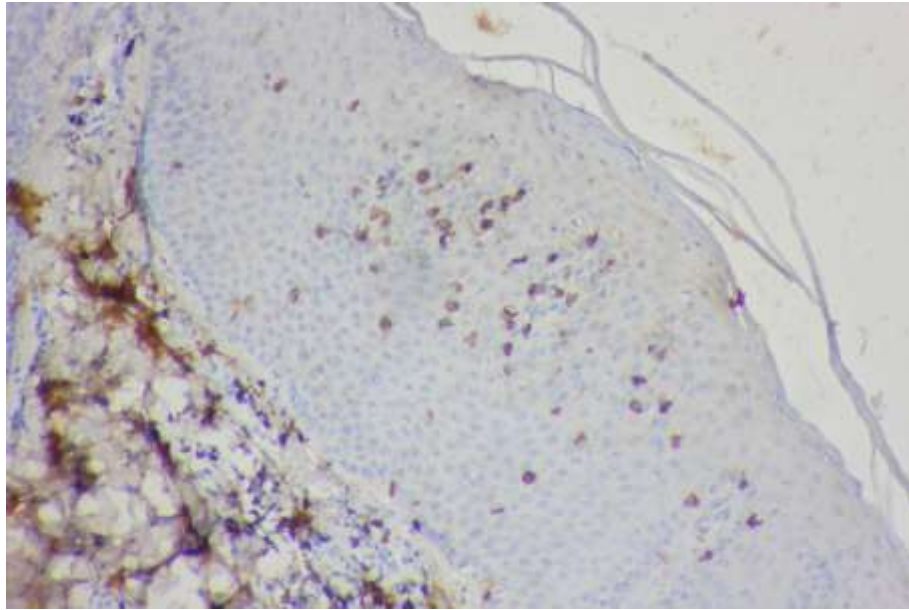


Рисунок 3.17. ВП до лечения. Неравномерно разбросанный в эпидермисе и дерме, в том числе и периваскулярно, умеренной степени выраженности клеточный инфильтрат с наличием позитивных $CD8^+$ Т-лимфоцитов-супрессоров.

ИГХИ с МАТ к $CD8$, ув. $\times 200$

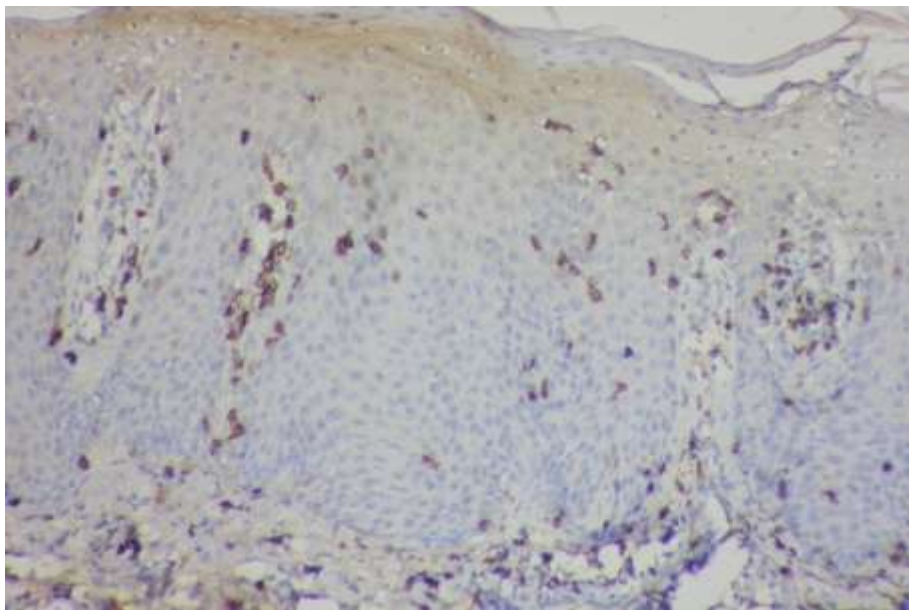


Рисунок 3.18. ВП до лечения. Выраженной степени клеточный инфильтрат с преобладанием позитивных $CD8^+$ Т-лимфоцитов-супрессоров.

ИГХИ с МАТ к $CD8$, ув. $\times 200$

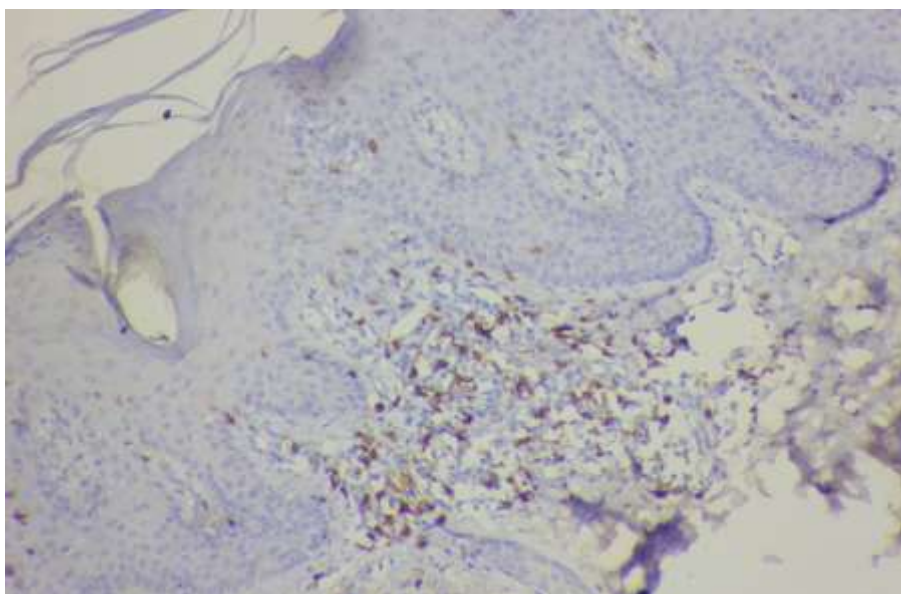


Рисунок 3.19. ВП до лечения. $CD8^{+}$ позитивные Т-лимфоциты в дермальном и периваскулярном клеточных инфильтратах. В эпидермисе – единичные $CD8^{+}$ позитивные Т-лимфоциты. ИГХИ с МАТ к CD8, ув. $\times 200$

$CD4^{+}$ Т-лимфоциты-хелперы определялись в количестве $25,48 \pm 0,69$ (в контроле их $14,50 \pm 1,08$). $CD4^{+}$ Т-лимфоциты-хелперы встречались как в дермальных, периваскулярных клеточных инфильтратах, так и в эпидермисе (рис. 3.20, 3.21, 3.22). Индекс соотношения хелперы/супрессоры составил $0,32 \pm 0,01$.

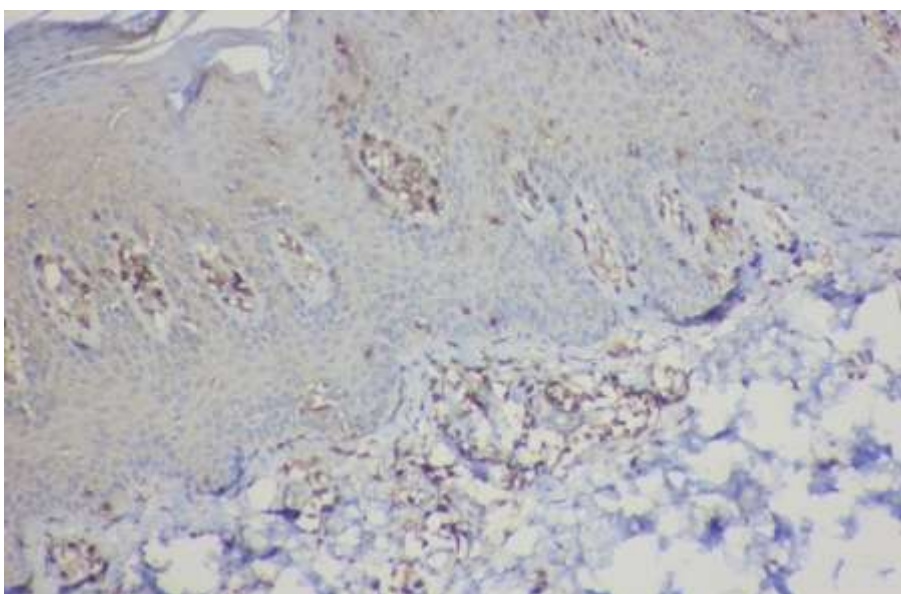


Рисунок 3.20. ВП до лечения. Неравномерно разбросанный в дерме и эпидермисе, в том числе и периваскулярно, от слабой до умеренной степени выраженности клеточный инфильтрат с наличием позитивных $CD4^{+}$ Т-лимфоцитов-хелперов.

ИГХИ с МАТ к CD4, ув. $\times 200$

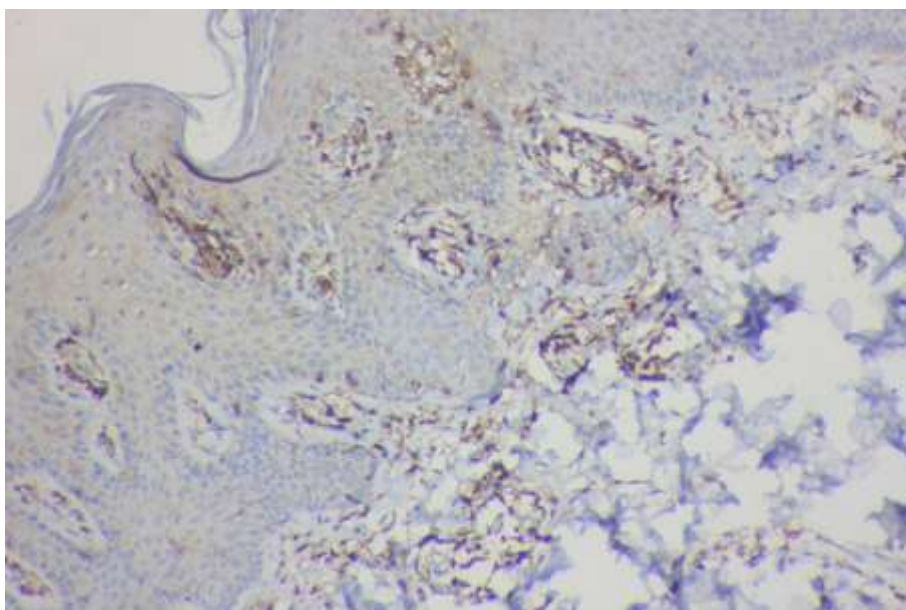


Рисунок 3.21. ВП до лечения. Периваскулярные до умеренной степени выраженности клеточные инфильтраты, состоящие из $CD4^{+}$ Т-лимфоцитов-хелперов.

ИГХИ с МАТ к $CD4$, ув. $\times 200$

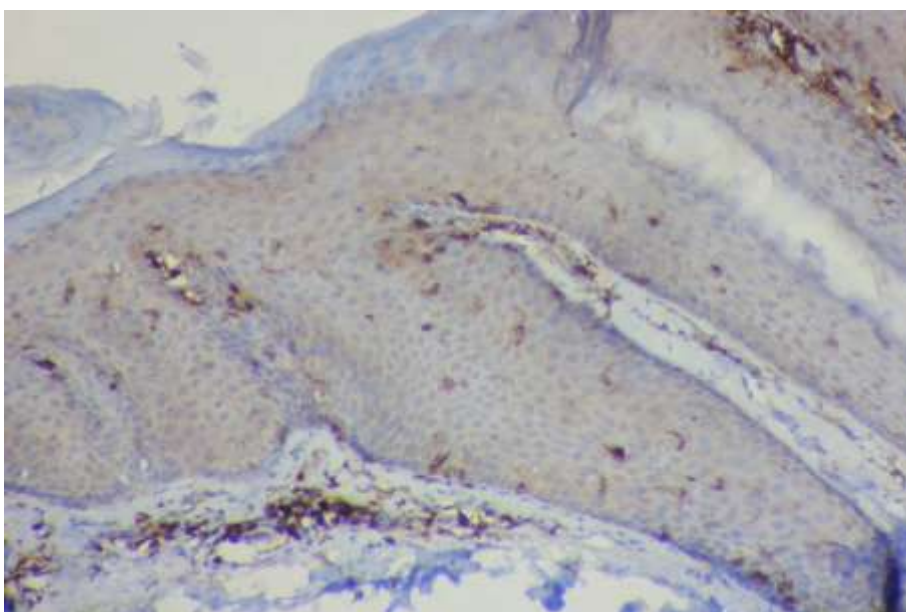


Рисунок 3.22. ВП до лечения. Неравномерно разбросанные $CD4^{+}$ Т-лимфоциты хелперы в эпидермисе, умеренно выраженный $CD4^{+}$ позитивный периваскулярный инфильтрат в дерме. ИГХИ с МАТ к $CD4$, ув. $\times 200$

При изучении фенотипа клеточного инфильтрата, наряду с Т-лимфоцитами отмечено наличие и макрофагов. Наличие, локализация, степень выраженности клеточных инфильтратов с $CD68^{+}$ -клетками (макрофагами) рядом авторов рас-

считается, как один из независимых прогностических факторов ремиссии заболевания [6].

ИГХИ с МАТ к CD68 до лечения характеризовались наличием позитивных CD68⁺-макрофагов преимущественно в сосочковом слое дермы, а также в периваскулярных инфильтратах, обнаруживаемых в количестве $22,7 \pm 2,6$ в 10 полях зрения при увеличении микроскопа 200 (рис. 3.23, 3.24) (в контроле их $10,10 \pm 0,36$).

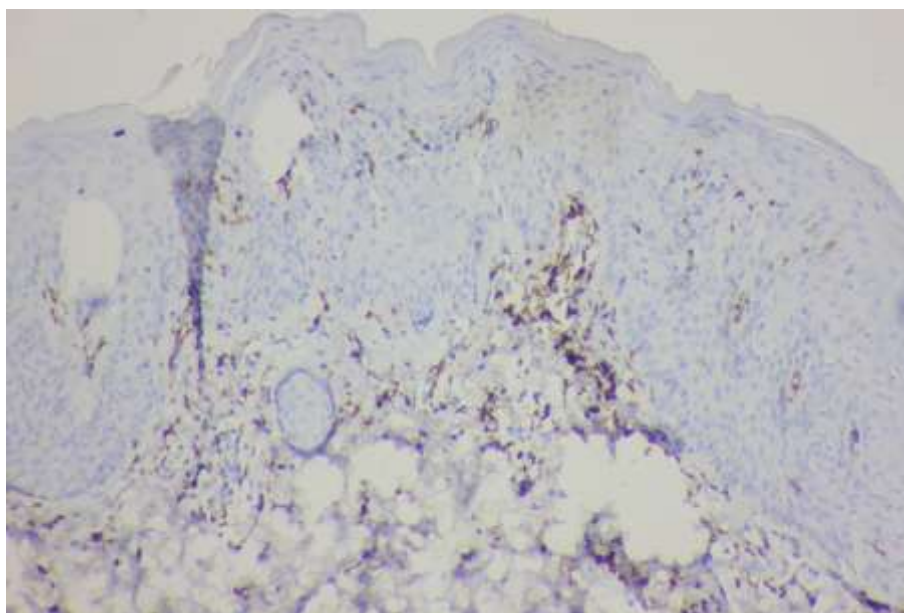


Рисунок 3.23. ВП до лечения. В сосочковом слое дермы и разбросано по эпидермису очаговая окраска CD68⁺-макрофагов. ИГХИ с МАТ к CD68, ув. х200

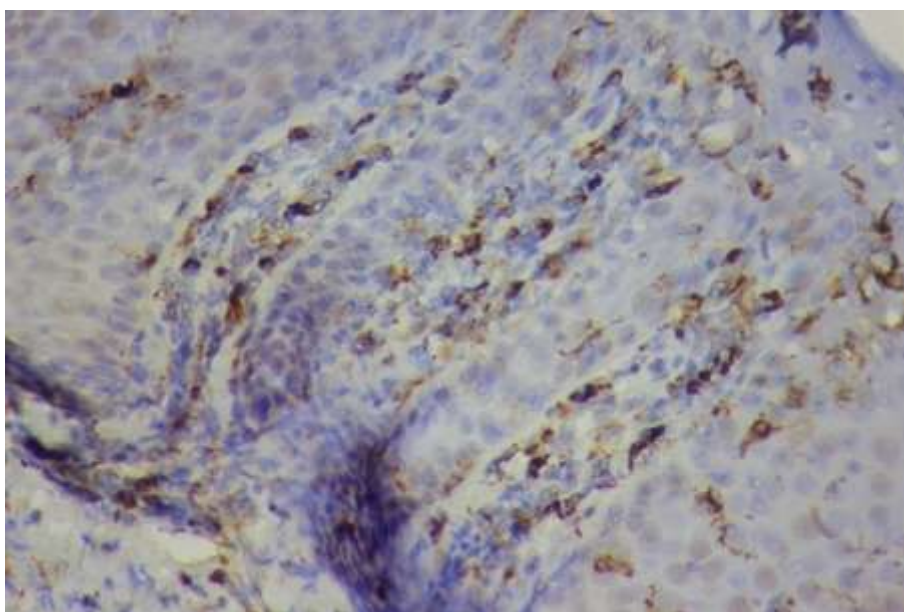


Рисунок 3.24. ВП до лечения. Большое количество CD68⁺-макрофагов, в том числе внутриэпидермально и периваскулярно. ИГХИ с МАТ к CD68, ув. х200

Нами также определялась объемная доля $CD68^+$ -макрофагов в очагах повреждения, которая составила при увеличении микроскопа 400 – 10,15% (согласно с рекомендациями Г. Г. Автандилова [1]).

Нами также был изучен уровень пролиферативного потенциала кератиноцитов, а также особенности апоптотической активности кожи в очагах поражения до проведения узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии. При ИГХИ с маркером пролиферативной активности кератиноцитов $Ki-67^+$ в эпидермисе обнаружено ее увеличение до $50,2 \pm 5,1$ на 100 клеток базального слоя в сравнении с контролем ($9,1 \pm 1,3$) (рис. 3.25, 3.26).

При определении объемной доли активированных кератиноцитов в очаге поражения она составила при увеличении микроскопа 200 – 12,55%, при увеличении 400 – 18% (согласно с рекомендациями Г. Г. Автандилова [1]).

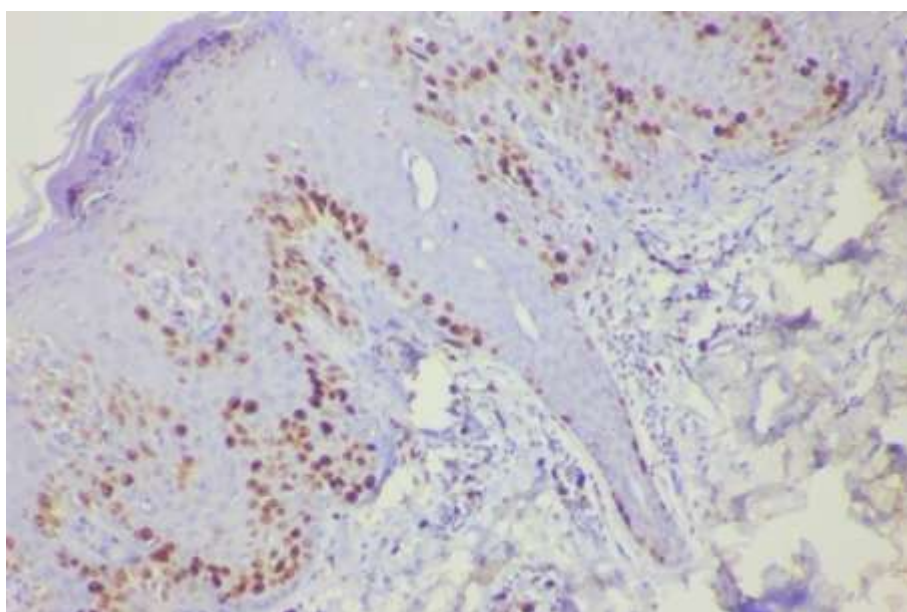


Рисунок 3.25. ВП до лечения. Выраженная пролиферативная активность кератиноцитов $Ki-67^+$.

ИГХИ с МАТ к $Ki-67$, ув. $\times 200$

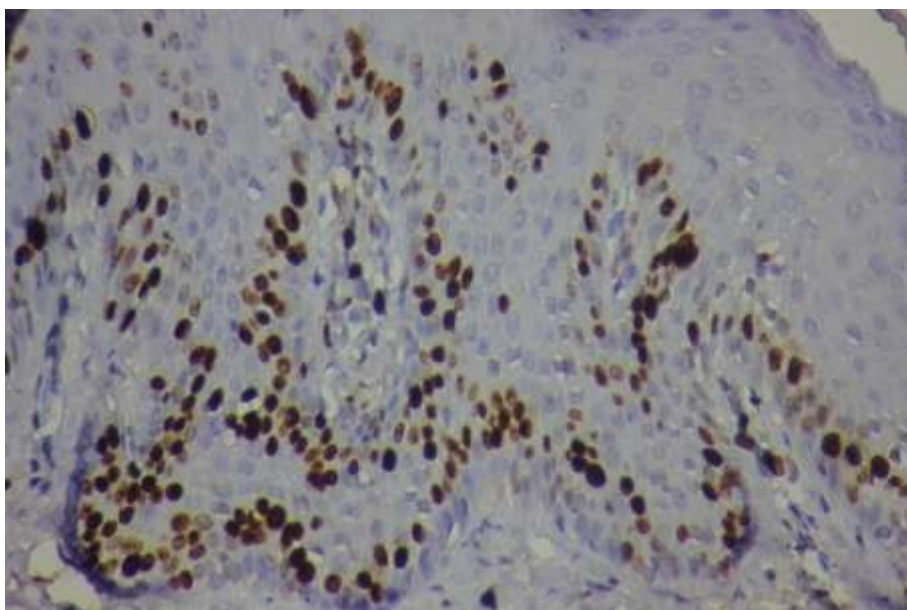


Рисунок 3.26. ВП до лечения. Выраженная пролиферативная активность Ki-67⁺ кератиноцитов.

ИГХИ с МАТ к Ki-67, ув. х400

Учитывая описанные выше особенности ангиогенеза и состояние сосудов в очагах поражения при псориазе, нами отмечено увеличение пролиферации эндотелия капилляров, сужение просвета сосудов, что, в свою очередь, приводит к еще большей гипоксии и дальнейшему дисмукоидозу как в стенке сосудов, так и в окружающих тканях, что способствует поддержанию воспалительного иммунного процесса (рис. 3.25, 3.27).

Нами была изучена апоптотическая активность в зонах поражения при ВП. Большое количество CD15⁺ нейтрофилов на ранних этапах поражения в эпидермисе приводит к появлению в роговом слое эпидермиса их скопления в виде абсцессов Мунро. Нейтрофилы продуцируют в большом количестве интерлейкин 17 (IL-17), а также много других интерлейкинов – IL-β, IL-6, IL-8 и TNF-α, которые стимулируют синтез в кератиноцитах IL-8. В свою очередь последний способствует притоку нейтрофилов в эпидермис, где они находятся в тесном контакте с кератиноцитами, дендритными клетками и NK-клетками. Это в свою очередь повышает устойчивость нейтрофилов к апоптозу и стимулирует и поддерживает воспалительный процесс [97].

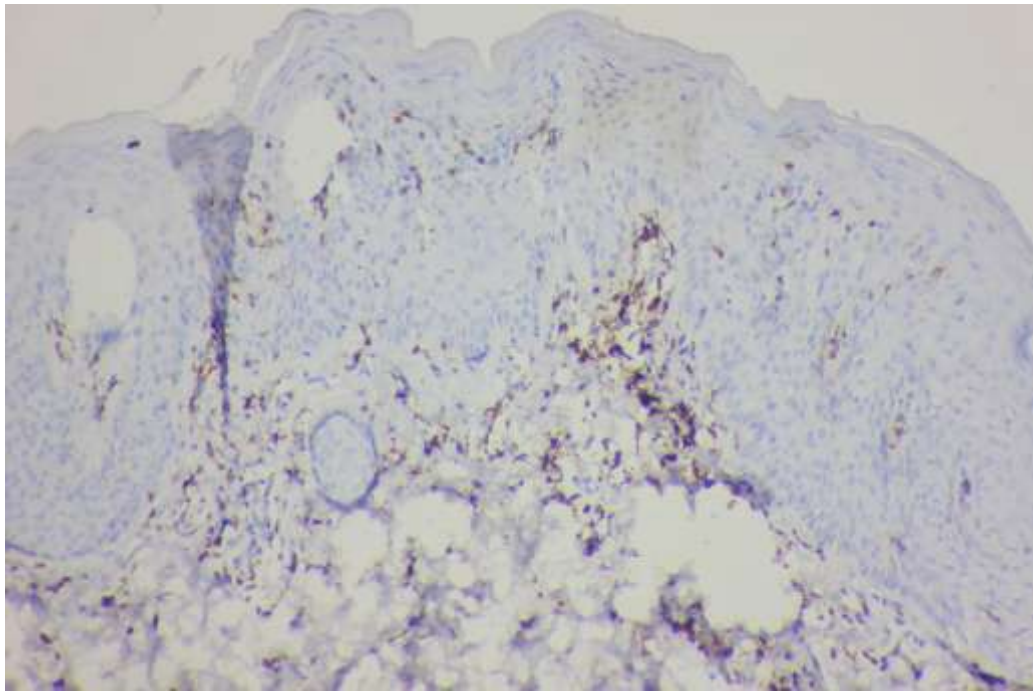


Рисунок 3.27. ВП до лечения. Повышенная пролиферативная активность кератиноцитов (Ki-67⁺) в базальном слое эпидермиса.

ИГХИ с МАТ к Ki-67, ув. x200

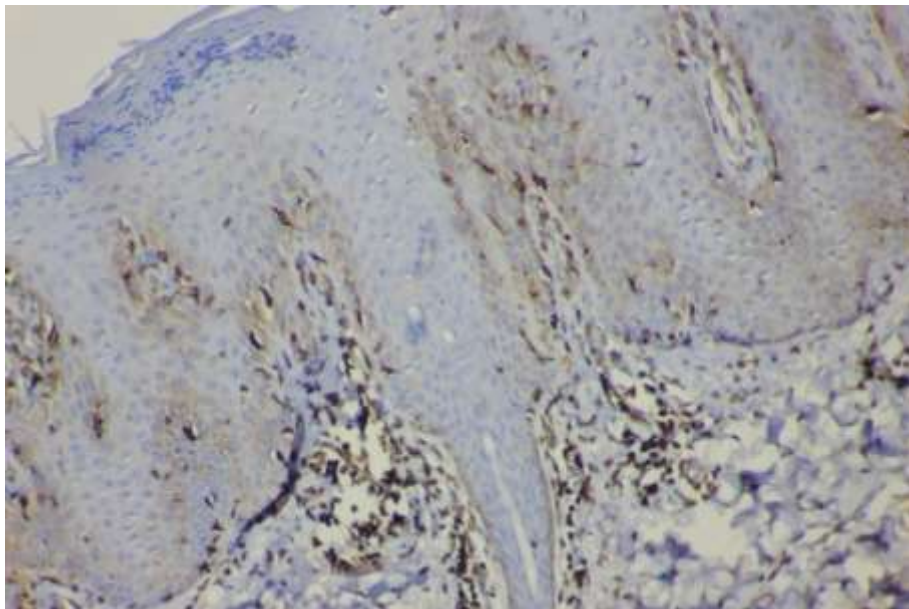


Рисунок 3.28. ВП до лечения. Позитивные bcl-2 кератиноциты базального слоя эпидермиса.

ИГХИ с МАТ к bcl-2, ув. x200

Для определения показателей апоптоза кератиноцитов и активированных лимфоцитов нами был использован маркер bcl-2 – антиапоптотический белок. Активированные кератиноциты определялись неравномерно в очагах поражения в эпидермисе, в том числе в базальных его отделах и составили $87,8 \pm 23,3$ в 10 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 200$ (рис. 3.28, 3.29).

Уровень апоптоза кератиноцитов и их объемной доли в очаге поражения составил при увеличении микроскопа 200 – 22,95%, при увеличении 400 – 25% (согласно с рекомендациями Г. Г. Автандилова [1]).

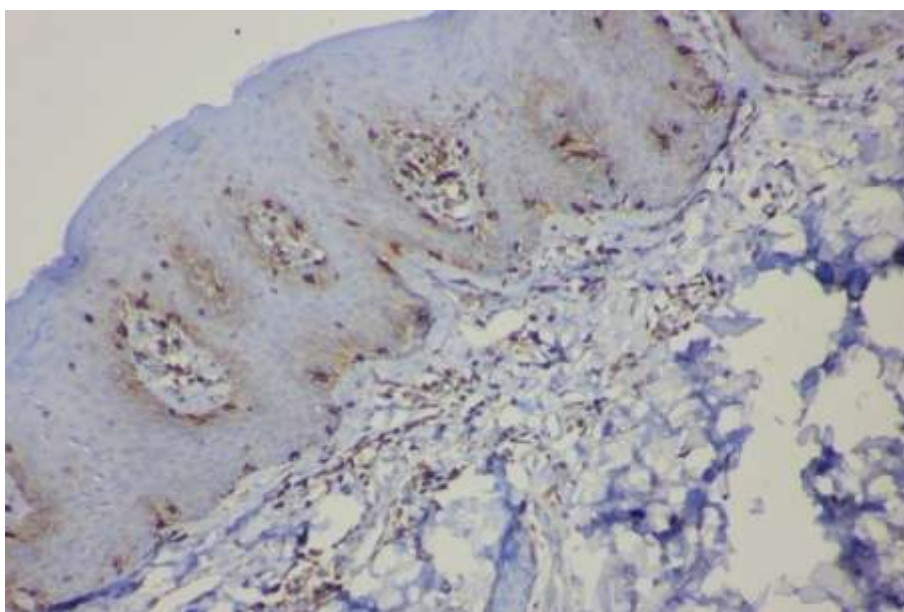


Рисунок 3.29. ВП до лечения. Позитивные bcl-2 кератиноциты в разных участках эпидермиса, позитивные активированные лимфоциты в клеточных инфильтратах в дерме.

ИГХИ с МАТ к bcl-2, ув. $\times 200$

Резюмируя результаты морфологического исследования биоптатов пораженной кожи больных псориазом до лечения, констатируем наряду с участками выраженного гипер- и паракератоза, микроабсцессы Мунро, выраженный пролиферативный акантоз, нарушения микрогемоциркуляторного русла дермы и периваскулярную инфильтрацию.

Индекс соотношения Т-лимфоциты хелперы ($CD4^+$) / супрессоры ($CD8^+$) составил $0,32 \pm 0,01$, а количество макрофагов ($CD68^+$), как одного из прогностических факторов ремиссии псориаза, – $22,7 \pm 2,6$. Констатируется повышение маркера пролиферативной активности Ki-67⁺ до $50,2 \pm 5,1$ клеток в сравнении со здоровой кожей ($9,1 \pm 1,3$).

Апоптоз (bcl-2⁺) кератиноцитов и активированных лимфоцитов выражался цифрами $87,8 \pm 23,3$ клеток при осмотре 10 полей зрения и увеличении $\times 200$.

Данные морфологического исследования кожи больных псориазом до лечения были использованы для сравнения аналогичных показателей после лечения с целью оценки эффективности разработанного способа лечения.

РАЗДЕЛ 4

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО
ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
УЗКОПОЛОСНОЙ (311 нм) УФ-В ФОТОТЕРАПИИ

300 больных вульгарным псориазом (мужчин – 187, женщин – 113, в возрасте от 21 до 50 лет) методом случайной выборки были отнесены в одну из трех групп (по 100 человек в каждой), в зависимости от способа их лечения.

В I группе (сравнения) использовали только традиционную (согласно унифицированному протоколу) терапию (седативные, дезинтоксикационные, гипосенсибилизирующие, а также улучшающие периферическое кровообращение средства, диета с ограничением животных жиров и экстрактивных веществ, УФО – в стационарной стадии псориаза, по показаниям – витамины, гепатопротекторы и антигистаминные средства).

II группа больных получала только узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию (УФВ-терапию 311 нм) по методике 3-4 раза в неделю, на курс 15-20-25 процедур.

В III группе (основной) дополнительно к традиционной терапии (ТТ) вместо УФО назначали узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию по методике 4 раза в неделю, на курс 15-20 процедур. Сравнимые группы больных были репрезентативны по возрасту и полу пациентов, давности заболевания и тяжести псориаза (U-тест Манна-Уитни $<0,05$).

Однако, в дальнейшем (2014-2015 гг.) в силу различных непредвиденных обстоятельств (военные действия, отъезд больных в другие регионы страны, возникшие у них финансовые затруднения и др.) 121 больной выбыл из дальнейшего исследования. Число оставшихся в разработке больных составило в I группе – 40 человек, во II – 42 человека и в III – 97 человек, в силу чего наряду с PASI нами дополнительно использовались и цензурированные данные. Последние получают-ся тогда, когда некоторые больные выбывают из исследования по разным причинам до того, как это исследование будет окончено [91]. При расчете количества

лиц в группах выборка в $n=31$ в каждой группе будут достаточными для выявления различий в Частоте События в 29,00% с 80% мощностью на 5% уровне значимости [91].

Средние сроки лечения в I группе сравнения ($n=40$), где у больных псориазом использовали только традиционную терапию и УФО, составили $45,1 \pm 3,0$ дней. К концу лечения устойчивая клиническая ремиссия была достигнута у 8 (20,0%), значительное клиническое улучшение отмечено у 16 (40,0%), незначительное улучшение у 9 (22,5%), клинического эффекта не наблюдали у 7 больных (17,5%). Выраженный терапевтический эффект (устойчивая клиническая ремиссия и значительное клиническое улучшение) был достигнут в 60,0% случаев.

По окончании лечения при устойчивой клинической ремиссии патологические изменения на коже полностью исчезали, а при достигнутом значительном клиническом улучшении индекс PASI снижался на 75,8% ($p < 0,001$), а общая площадь поражения – до $3,0 \pm 0,3\%$. При значительном улучшении клинической картины эти показатели уменьшались соответственно на 60,8% ($p < 0,001$) и до 12,0% ($p < 0,001$) по сравнению с данными до лечения. У больных с устойчивой клинической ремиссией и значительным клиническим улучшением первые признаки регресса псориазных высыпаний появлялись в конце второй недели, а при незначительном клиническом улучшении – на 2,9-3,4 дня позже. У 7 больных с высокими значениями индекса PASI в процессе ТТ существенной положительной клинической динамики не наблюдали (табл. 4.1).

Пациенты II группы ($n=42$) получали моно узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию 3-4 раза в неделю (понедельник, среда, четверг, пятница). Под наблюдением находилось 30 мужчин и 12 женщин в возрасте от 23 до 50 лет с папулезно-бляшечным псориазом. У всех пациентов процесс носил распространенный характер.

При опросе и обследовании больных исключались общепризнанные противопоказания для проведения любого вида фототерапии: злокачественные новообразования любой локализации в анамнезе и в настоящее время, распространенные пигментные невусы, беременность и период лактации, фотодерматозы, заболева-

ния глаз, эндокринные заболевания или заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др. в стадии декомпенсации.

Таблица 4.1

Результаты традиционного лечения больных псориазом I группы ($M \pm m$)

Результаты лечения	Число больных, п	Индекс PASI до и после лечения, баллы	Общая площадь поражения кожи, %	Сроки возникновения признаков регресса, дни		
				Шелушение	Эритема	Инфильтрация
Устойчивая клиническая ремиссия + значительное клиническое улучшение	24	$\frac{20,6 \pm 1,5}{1,5 \pm 0,4^\circ}$	$\frac{23,8 \pm 1,6}{3,0 \pm 0,3^\circ}$	$12,0 \pm 0,5$	$13,3 \pm 1,0$	$13,7 \pm 1,1$
Незначительное клиническое улучшение	9	$\frac{20,4 \pm 1,2}{8,0 \pm 0,7^\circ}$	$\frac{33,1 \pm 3,0}{12,0 \pm 1,6^\circ}$	$15,9 \pm 0,8^*$	$16,0 \pm 1,2^*$	$17,1 \pm 1,0^*$
Без клинического эффекта	7	$\frac{26,0 \pm 2,0}{18,3 \pm 1,1^\circ}$	$\frac{40,4 \pm 2,1}{31,6 \pm 1,6^\circ}$	$18,0 \pm 0,7^*$	$19,1 \pm 1,5^*$	$20,1 \pm 1,4^*$

Примечания: значения PASI и общей площади поражения кожи в числителе до- и знаменателе – после лечения; $^\circ$ – различия статистически достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с данными до лечения; * – различия статистически достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с показателем группы больных с устойчивой клинической ремиссией и значительным клиническим улучшением.

Всем больным II группы проводили узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию в виде монотерапии, с использованием фототерапевтической панели GH-8-ST (Cosmedico Medizin-technik GmbH, Steinkirching 56B-78056 Villingen-Schwenningen, ФРГ) с силой облучения – $8,78 \text{ мВт/см}^2$, максимальной дозой – 3,3

Дж/см² и длиной волны 311 нм. Облучение проводили на расстоянии не более 20 см. Начальные дозы облучения устанавливали (согласно рекомендаций фирмы-изготовителя аппарата) без определения минимальной фотодозы, в зависимости от фототипа кожи (табл. 4.2) [16]. В нашем исследовании к II фототипу кожи были отнесены 9 (21,43%) больных, к III фототипу – 33 (78,57%).

У больных с II фототипом она составляла 0,231 Дж/см², с III фототипом – 0,322 Дж/см². Разовое увеличение дозы было равномерным и составляло 0,05-0,1 Дж/см², что при достаточной эффективности сводило к минимуму побочные реакции. Через 6-8 часов после 3-4 процедуры обычно появлялась легкая эритема, которая самостоятельно разрешалась через 6-12 часов. При возникновении фотодерматита лечение временно прекращали до разрешения эритемы, а затем возобновляли с разовой дозы, меньшей по сравнению с последней на 0,05-0,1 Дж/см².

Разовую дозу увеличивали до появления признаков регресса псориаза (интенсивное уплощение папул, приобретение бляшками вида колец), после чего оставляли на достигнутом уровне до полного исчезновения высыпаний, и вновь увеличивали на 0,1 Дж/см², если регресс сыпи замедлялся или прекращался. После 20-й процедуры последующие разовые дозы облучения не повышали и они составляли соответственно 1,654 и 2,305 Дж/см². При резистентности к терапии (количество процедур превышало 25) фототерапию прекращали с последующим лечением топическими кортикостероидами. По окончании лечения у всех больных формировался легкий загар.

В результате лечения была достигнута устойчивая клиническая ремиссия у 22 (52,38%) больных, значительное клиническое улучшение – у 14 (33,33%), незначительное клиническое улучшение – у 6 (14,29%). Ни в одном наблюдении не наблюдалось случая без клинического эффекта. Выраженный терапевтический эффект (устойчивая клиническая ремиссия и значительное клиническое улучшение) был достигнут в 85,71% случаев. Исходный индекс PASI с устойчивой клинической ремиссией составлял $19,7 \pm 1,3$ баллов, площадь поражения кожи достигала $21,3 \pm 1,7\%$. Сроки возникновения признаков регресса шелушения, эритемы и инфильтрации составили соответственно $8,4 \pm 1,2$; $10,8 \pm 0,6$ и $10,1 \pm 0,8$ суток.

**Рекомендуемые (допустимые) дозы УФВ-излучения (311 нм)
в Дж/см² для лечения псориаза**

ВТ	НТ1	НТ2	НТ3	НТ4
1	0,182	0,231	0,322	0,413
2	0,218	0,277	0,386	0,496
3	0,262	0,333	0,464	0,595
4	0,314	0,399	0,556	0,714
5	0,377	0,479	0,668	0,856
6	0,377	0,479	0,668	0,856
7	0,377	0,479	0,668	0,856
8	0,415	0,527	0,734	0,942
9	0,457	0,580	0,808	1,036
10	0,502	0,638	0,889	1,140
11	0,553	0,701	0,978	1,254
12	0,608	0,771	1,075	1,379
13	0,669	0,849	1,183	1,517
14	0,735	0,933	1,301	1,699
15	0,809	1,027	1,431	1,836
16	0,890	1,129	1,574	2,019
17	0,979	1,242	1,732	2,221
18	1,077	1,367	1,905	2,443
19	1,184	1,503	2,096	2,688
20	1,303	1,654	2,305	2,957

Примечание: ВТ – дни лечения, НТ – фототип кожи.

При значительном клиническом улучшении индекс PASI снижался с $21,4 \pm 1,3$ до $1,7 \pm 0,2$ баллов (на 79,4%; $p < 0,001$), а площадь поражения кожи сокращалась с $22,3 \pm 1,4\%$ до $4,2 \pm 1,0\%$ ($p < 0,001$). Регресс шелушения, эритемы и инфильтрации начинался соответственно на $8,4 \pm 1,0$; $9,8 \pm 0,6$ и $10,1 \pm 0,8$ сутки.

Результаты моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии представлены в табл. 4.3.

Таблица 4.3

Результаты моно УФВ-терапии 311 нм больных псориазом II группы ($M \pm m$)

Показатель	Устойчивая клиническая ремиссия	Значительное клиническое улучшение	Незначительное клиническое улучшение
Число больных	22 (52,38%)	14 (33,33%)	6 (14,29%)
Число процедур	$16,8 \pm 1,9$	$17,3 \pm 2,2$	$18,3 \pm 2,6$
Длительность лечения, нед.	$4,8 \pm 1,3$	$5,0 \pm 1,0$	$5,8 \pm 0,7$
Суммарная доза УФВ, Дж/см ²	$32,3 \pm 4,7$	$28,8 \pm 2,3$	$27,2 \pm 2,2$

При незначительном клиническом улучшении индекс PASI уменьшался с $22,4 \pm 2,0$ до $9,1 \pm 1,5$ баллов (на 40,6%; $p < 0,05$), а площадь поражения кожи – с $26,5 \pm 2,0\%$ до $7,2 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$). Начало регресса шелушения, эритемы и инфильтрации наблюдали соответственно на $9,5 \pm 0,8$; $10,0 \pm 0,7$ и $11,7 \pm 0,8$ сутки.

В целом по группе индекс PASI снижался на 80,8% (до $3,6 \pm 0,5$ баллов; $p < 0,001$). Ни в одном наблюдении не было случая без клинического эффекта. Переносимость моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии была хорошей у всех больных; при этом отмечали:

– временное незначительное усиление сухости кожи у 6 (14,29%) больных; эти больные после процедур дополнительно смазывали кожу эмолиентом (скинактив эмульсия и др.);

– зуд кожи различной интенсивности, не требующий прекращения лечения – у 4 (9,52%) больных; этим больным дополнительно назначали антигистаминные препараты;

– развитие на открытых участках кожи явлений фотодерматита (без пузырей) – у 3 (7,14%) больных; в этом случае фототерапию приостанавливали на несколько дней до разрешения фотодерматита, для чего назначали антигистаминные препараты и топические кортикостероиды.

Нами была проанализирована эффективность моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии при 3-х и 4-х разовом облучении в неделю. При сравнительной оценке эффективности моно УФВ-терапии 311 нм по методике 3 (1-я подгруппа больных) или 4 облучения в неделю (2-я подгруппа больных) получены данные, которые представлены в табл. 4.4 и 4.5.

При сравнении результатов лечения выявлено, что обе методики оказались достаточно эффективными: устойчивой клинической ремиссии и значительного клинического улучшения удалось достичь у 82,6% и 89,5% пациентов в I-й и II-й подгруппах соответственно. При этом средняя продолжительность лечения и суммарная доза УФВ излучения ($\text{Дж}/\text{см}^2$) в I-й подгруппе были несколько выше, чем во II-й, при незначительной разнице по другим показателям. Какой-либо зависимости продолжительности устойчивой клинической ремиссии от методики (3-х или 4-х разовое облучение в неделю) узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии не выявлено.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что моно узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия является высокоэффективным и безопасным методом лечения псориаза.

У пациентов III (основной) группы ($n=97$), получавших традиционное лечение (без наружной мазевой терапии и УФО) в сочетании с узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапией, на курс 15-20 облучений, устойчивая клиническая ремиссия достигнута у 63 (64,95%), значительное клиническое улучшение – у 24 (24,74%), незначительное клиническое улучшение – у 10 (10,31%) пациентов. Выраженный

клинический эффект (устойчивая клиническая ремиссия и значительное улучшение) был достигнут в 89,7% случаев (табл. 4.6).

Таблица 4.4

**Результаты моно УФВ-терапии 311 нм больных псориазом
с 3-разовым облучением в неделю (M±m)**

Показатель	Устойчивая клиническая ремиссия	Значительное клиническое улучшение	Незначительное клиническое улучшение
Число больных	11 (47,83%)	8 (34,78%)	4 (17,39%)
Число процедур	18,8±1,9	18,8±2,2	20,5±2,6
Длительность лечения, нед.	6,0±1,2	6,1±1,0	6,7±0,6
Суммарная доза УФВ, Дж/см ²	33,5±3,7	29,7±2,2	28,1±2,1

Таблица 4.5

**Результаты моно УФВ-терапии 311 нм больных псориазом
с 4-разовым облучением в неделю (M±m)**

Показатель	Устойчивая клиническая ремиссия	Значительное клиническое улучшение	Незначительное клиническое улучшение
Число больных	11 (57,89%)	6 (31,58%)	2 (10,53%)
Число процедур	18,6±2,1	21,1±2,2	22,3±2,7
Длительность лечения, нед.	5,3±1,4	5,2±2,0	5,6±2,3
Суммарная доза УФВ, Дж/см ²	29,8±4,9	28,6±3,8	27,2±2,3

Не отмечено отрицательной динамики клинико-морфологических данных, а также негативного влияния на течение сопутствующей соматической патологии, что свидетельствует о безопасности данного метода.

Некоторые показатели узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в комплексном лечении больных псориазом III группы приведены в табл. 4.7.

Результаты комплексного лечения больных псориазом III группы (M±m)

Результаты лечения	Число больных, п	Индекс PASI до- и после лечения, баллы	Общая площадь поражения кожи, %	Сроки возникновения признаков регресса, дни		
				Шелушение	Эритема	Инфильтрация
Устойчивая клиническая ремиссия	63	$\frac{19,0 \pm 1,6}{0}$	$\frac{21,0 \pm 1,3}{0}$	6,9±0,3	7,8±0,4	8,1±0,6
Значительное клиническое улучшение	24	$\frac{18,2 \pm 2,0}{2,5 \pm 0,2^\circ}$	$\frac{21,6 \pm 2,3}{5,2 \pm 1,0^\circ}$	7,7±0,4	7,9±0,7	8,7±0,8
Незначительное клиническое улучшение	10	$\frac{19,4 \pm 1,2}{5,4 \pm 0,7^{\circ*}}$	$\frac{31,1 \pm 2,6}{8,0 \pm 1,6^{\circ*}}$	9,7±1,0*	9,9±0,9*	10,2±1,0*
В целом по группе	97	$\frac{18,8 \pm 1,6}{3,9 \pm 0,5}$	$\frac{24,5 \pm 2,1}{6,6 \pm 1,4}$	7,8±1,0	8,6±1,0	9,2±1,1

Примечания: значения PASI и общей площади поражения кожи в числителе до- и знаменателе – после лечения; ° – различия статистически достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с данными до лечения; * – различия статистически достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с показателями группы больных со стойкой клинической ремиссией + значительным клиническим улучшением.

Положительная клиническая динамика у больных III (основной) группы отмечалась через 7-8 дней от начала лечения. По окончании лечения при устойчивой клинической ремиссии патологические изменения на коже полностью исчезали. При достигнутом значительном клиническом улучшении индекс PASI снижался на 78,7% ($p < 0,001$), а общая площадь поражения кожи – на 16,4% по сравнению с данными до лечения. Соответственно возникали несколько позже первые признаки регресса псориатических высыпаний: шелушения – на 1,6-1,8 дня, эри-

темы – на 1,7-2,3 дня, инфильтрации – на 2,3-2,7 дня. При незначительном клиническом улучшении PASI и площадь поражения кожи уменьшались соответственно на 72,2% ($p<0,001$) и 23,1% ($p<0,001$) по сравнению с данными до лечения. Первые признаки регресса шелушения, эритемы и инфильтрации появлялись соответственно на 3,0-4,4; 2,5-3,5 и 3,2-5,0 дня позже в сравнении с группой больных со значительным клиническим улучшением. В целом, у больных III (основной) группы регресс очагов поражения начинался на 6-10 дней быстрее, чем у больных I группы (группа сравнения).

Таблица 4.7

**Показатели УФВ-терапии 311 нм
в комплексном лечении больных псориазом III группы ($M\pm m$)**

Показатель	Устойчивая клиническая ремиссия	Значительное клиническое улучшение	Незначительное клиническое улучшение
Число больных	63 (64,95%)	24 (24,74%)	10 (10,31%)
Число процедур	15,1 $\pm$ 2,1	15,7 $\pm$ 2,2	17,3 $\pm$ 2,7
Длительность лечения, нед.	3,7 $\pm$ 1,4	4,2 $\pm$ 2,0	5,0 $\pm$ 2,3
Суммарная доза УФВ, Дж/см ²	29,8 $\pm$ 4,9	28,6 $\pm$ 3,8	27,2 $\pm$ 2,1

Сравнительные результаты различных способов лечения больных псориазом I-II-III групп приведены в табл. 4.8.

Суммируя результаты анализа эффективности комплексной терапии пациентов с псориазом, можно констатировать, что сочетанный (комплексный) метод лечения (традиционное лечение в сочетании с узкополосной (311 нм) УФВ-фототерапией) больных III (основной) группы обладает хорошей переносимостью, максимальной противовоспалительной активностью в сравнении с I группой, обеспечивает достижение выраженного терапевтического эффекта (устойчивой

клинической ремиссии и значительного клинического улучшения) в 89,7% случаев (рис. 4.1; табл. 4.8).

Таблица 4.8

Результаты различных способов лечения больных псориазом I-II-III групп

Результат лечения	I группа		II группа		III группа	
	п	%	п	%	п	%
Устойчивая клиническая ремиссия	8	20,0	22	52,4	63	65,0
Значительное клиническое улучшение	16	40,0	14	33,3	24	24,7
Незначительное клиническое улучшение	9	22,5	6	14,3	10	10,3
Без клинического эффекта	7	17,5	-	-	—	—
Всего	40	100,0	42	100,0	97	100,0

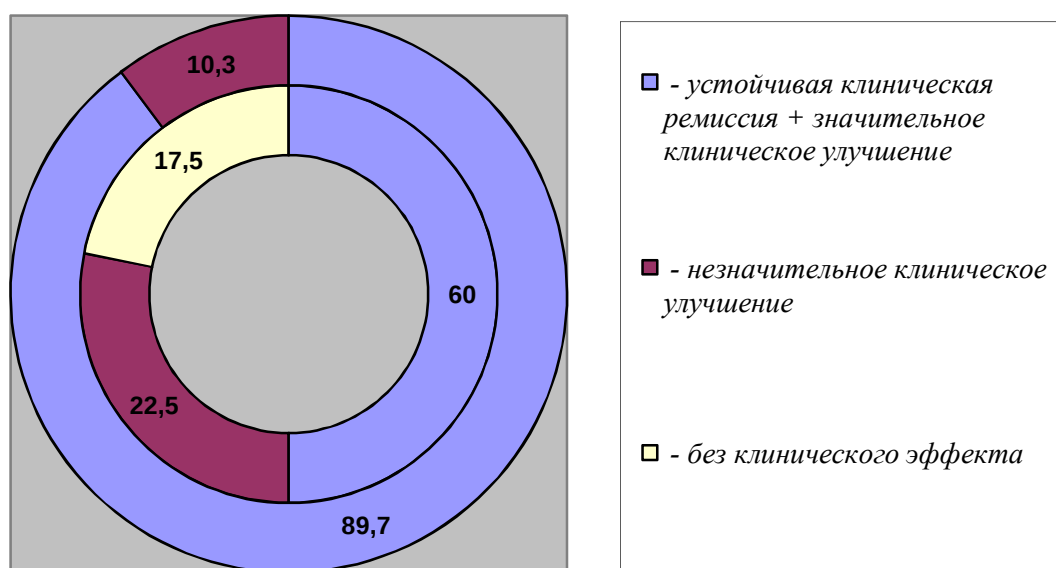


Рисунок 4.1. Сравнительная эффективность терапии больных псориазом (%) I и III групп

Примечание: наружный и внутренний контур – соответственно III (основная) и I (сравнительная) группы.

Для более объективной оценки эффективности лечебных мероприятий, помимо PASI, использовалась математическая оценка долей эффективности разных лечебных воздействий:

1. Устойчивая клиническая ремиссия.

Множественные сравнения для 3 групп.

Критерий хи-квадрат. Двусторонняя критическая область.

Переменные принимают 2 уровня значений.

Chi-square=22,93, число степеней свободы $k=2$.

Различие является статистически значимым на уровне значимости $p<0,001$.

Множественные сравнения. Процедура МЛГ (критерий Мараскуило-Ляха-Гурьянова) [91].

Группы: Group 1, Group 2. Chi-square=8,30.

Различие долей является статистически значимым на уровне значимости $p=0,016$.

Группы: Group 1, Group 3. Chi-square=23,22.

Различие долей является статистически значимым на уровне значимости $p<0,001$.

Группы: Group 2, Group 3. Chi-square=1,44.

Различие долей не является статистически значимым, $p=0,488$.

2. Значительное клиническое улучшение.

Множественные сравнения для 3 групп.

Критерий хи-квадрат. Двусторонняя критическая область.

Переменные принимают 2 уровня значений.

Chi-square=3,39, число степеней свободы $k=2$.

Различие не является статистически значимым, $p=0,184$.

3. Незначительное клиническое улучшение.

Множественные сравнения для 3 групп.

Критерий хи-квадрат. Двусторонняя критическая область.

Переменные принимают 2 уровня значений.

Chi-square=3,51, число степеней свободы $k=2$.

Различие не является статистически значимым, $p=0,173$.

4. Без клинического эффекта.

Множественные сравнения для 3 групп.

Критерий хи-квадрат. Двусторонняя критическая область.

Переменные принимают 2 уровня значений.

Chi-square=25,31, число степеней свободы $k=2$.

Различие является статистически значимым на уровне значимости $p<0,001$.

Множественные сравнения. Процедура МЛГ.

Группы: Group 1, Group 2. Chi-square=7,65.

Различие долей является статистически значимым на уровне значимости $p=0,022$.

Группы: Group 1, Group 3. Chi-square=13,33.

Различие долей является статистически значимым на уровне значимости $p=0,001$.

Группы: Group 2, Group 3. Chi-square=0,00.

Различие долей не является статистически значимым, $p=1,000$.

Согласно этой оценке сравнительная характеристика эффективности различных способов лечения выглядит следующим образом (табл. 4.9).

Анализ данных табл. 4.9 показал, что доля пациентов с устойчивой клинической ремиссией во второй группе составила 52,4% (95% ДИ: 37,0-67,6), что в 2,62 раза выше, чем в первой ($p=0,016$). Сочетание лечебного воздействия узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии и традиционного лечения в III группе (комплексное лечение) позволило увеличить удельный вес данной категории больных уже в 3,25 раза по отношению к I группе ($p=0,001$) и достичь его параметров на уровне 64,9% (95% ДИ: 55,1-74,2). При этом необходимо отметить, что при сравнении данных второй и третьей групп статистически значимых различий по критерию МЛГ в категории устойчивой клинической ремиссии выявить не удалось ($p=0,448$).

При анализе межгрупповых различий по параметрам эффективности лечебного воздействия (категория значительное улучшение и категория незначительное улучшение) можно констатировать, что статистически значимых межгрупповых различий по данным категориям выявлено не было ($p=0,184$ и $p=0,173$ соответственно).

Таблица 4.9

**Сравнительная характеристика эффективности различных способов
лечебного воздействия у больных псориазом в I-II-III исследуемых группах
(P, % (95% ДИ))**

Эффективность лечебного воздействия	I группа (n=40)	II группа (n=42)	III группа (n=97)	Уровень значимости межгрупповых различий
Устойчивая клиническая ремиссия	20,0 (95% ДИ: 8,9-34,1)* [#]	52,4 (95% ДИ: 37,0-67,6)*	64,9 (95% ДИ: 55,1-74,2) [#]	p<0,001
Значительное клиническое улучшение	40,0 (95% ДИ: 25,1-55,9)	33,3 (95% ДИ: 19,7-48,6)	24,7 (95% ДИ: 16,6-33,9)	p=0,184
Незначительное клиническое улучшение	22,5 (95%ДИ: 10,8-37,0)	14,3 (95% ДИ: 5,3-26,7)	10,3 (95% ДИ: 5,0-17,2)	p=0,173
Без клинического эффекта	17,5 (95%ДИ: 7,2-31,1) ^{&}	0,0 (95%ДИ: 0,0-4,5)	0,0 (95%ДИ: 0,0-2,0)	p<0,001

Примечание: * – различие долей между I и II группами является статистически значимым на уровне p=0,016; [#] – различие долей между I и III группами является статистически значимым на уровне p<0,001; [&] – различие долей между I и II, I и III группами является статистически значимым на уровне p<0,05.

При оценке данных, которые характеризовали категорию больных без клинического эффекта было выявлено, что в первой исследуемой группе удельный вес таких пациентов достоверно составил 17,5% (95% ДИ: 7,2-31,1) по сравнению со второй и третьей группами (больных с категорией отсутствия клинического эффекта в данных группах выявлено не было) (p<0,05).

Терапевтический эффект разработанного комплексного метода лечения зависел от исходной величины индекса PASI, общей площади вовлеченной в патологический процесс кожи и сроков возникновения первых признаков регресса основных дерматологических симптомов болезни. У больных с достигнутой клинической ремиссией и значительным клиническим улучшением исходный индекс PASI чаще всего находился в пределах 7-24 баллов, общая площадь поражения кожи – 19-27%, а четкие признаки положительной клинической динамики наблю-

дали в интервале 5-14 дней после начала лечения. При более высоких значениях этих показателей результаты лечения, как правило, были хуже.

Диспансерное наблюдение за пролеченными больными псориазом показало, что у больных I группы, получавших традиционное лечение, через 6 месяцев после его окончания стабильное состояние кожного процесса было отмечено у 33,4% пациентов, а спустя 12 месяцев после окончания терапии – лишь у 16,5%.

Представляется значимой оценка отдаленных результатов изучаемых нами методов лечения псориаза при использовании узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в сравнении с традиционным лечением. Так, через 6 месяцев после окончания терапии клиническая ремиссия была зарегистрирована у больных II и III групп в 87,6 и 91,2% соответственно. Спустя 12 месяцев 86,5% больных III группы и 78,7% – II группы отмечали отсутствие рецидивов заболевания, в то время как в I группе традиционного лечения на «состояние клинической ремиссии» указали только 16,5% лиц.

Дальнейшее наблюдение за больными (3-5 лет) показало, что при использовании узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии удлинялся межрецидивный период в 3,25 раза ($p < 0,001$) и отмечается более легкое течение кожного процесса при обострениях/рецидивах заболевания, зачастую регрессирующих после наружной терапии.

Таким образом, существенное повышение эффективности терапии (устойчивая клиническая ремиссия + значительное клиническое улучшение) больных II группы (85,7%), получавших моно узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию, и III группы (89,7%) – при сочетанном (комплексном) лечении (ТТ и УФВ-терапии 311 нм) в сравнении с традиционным лечением больных I группы (60,0%) свидетельствует о высокой эффективности и безопасности использования узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в комплексном лечении больных псориазом.

Проведенная математическая оценка (P , % (95% ДИ)) статистически значимо ($p < 0,001$) также свидетельствует о более высокой эффективности лечебного воздействия (устойчивая клиническая ремиссия) у больных III (основной) группы, леченных комплексно (ТТ с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фото-

терапии) в сравнении с I группой традиционного лечения – [64,9% (95% ДИ: 55,1-74,2) и 20,0% (95% ДИ: 8,9-34,1) соответственно].

Материалы раздела отражены в следующих публикациях:

1. Жданова, И. О. Узкополосная УФВ-терапия (311 нм) псориаза // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2011. – № 1–4. – С. 189–192.
2. Патент 60167. Україна. МПКА61 №5/08 (2006.01). Спосіб лікування псоріазу / Жданова І. О.; заявник: патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № U201014430; заявл. 02.02.2010; опубл. 10.06.11. Бюл. № 11.

РАЗДЕЛ 5

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ
БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ**5.1. Гистологические и гистохимические особенности
лечебного патоморфоза кожи**

С целью объективизации данных о состоянии пораженных элементов кожи после проведения терапии, выделения наиболее значимых прогностических морфологических параметров в оценке эффективности терапии и возможности прогнозирования ремиссии нами у 45 пациентов (по 15 в I-II-III группах) было проведено повторное морфологическое исследование и изучены особенности лечебного патоморфоза.

Приведенная в разделе 3 комплексная характеристика изменений морфологического и функционального состояния кожи при ВП отражает общие закономерности развивающегося патологического процесса, однако не позволяет получить более детальное представление о степени их выраженности не только у отдельных пациентов, но и в среднем в тех трех группах, к которым были отнесены наблюдавшиеся нами больные в зависимости от примененного способа лечения.

Отсутствие объективизированной оценки исходного состояния кожи больных ВП, её чисто визуальная характеристика затрудняют последующую морфологическую оценку эффективности различных методов терапии. С целью повышения точности, надежности, информативности и объективности сравнительной морфологической оценки кожи больных ВП до- и после лечения различными способами, нами использован полуколичественный метод, основанный на балльной оценке степени выраженности основных структурных изменений, таких как гипер- и паракератоз, микроабсцессы Мунро, акантоз, уровень митотической активности в эпидермисе, а также оценка степени дистрофических и воспалительных изменений в дерме, реакция микрогемоциркуляторного русла, выраженность клеточной инфильтрации. Оценку проводили по 4-балльной системе, соотнося обыч-

но принятую при патоморфологическом исследовании описательную характеристику с определением количества баллов: 0 баллов – признак отсутствует; 1 балл – признак выражен незначительно; 2 балла – выражен умеренно; 3 балла – выражен значительно; 4 балла – признак резко выражен.

Результаты такой балльной оценки состояния кожи больных ВП до- и после лечения в разных группах приведены в табл. 5.1.

При анализе табл. 5.1 видно, что отдельные компоненты структурных изменений, составляющие общую картину патологического процесса в коже при ВП, варьируют, иногда весьма значительно, по степени экспрессии в различных группах. Однако суммарная средняя оценка выраженности структурных изменений, представляющая собой среднюю арифметическую балльной оценки отдельных признаков, при известной условности и некоторой упрощенности подхода, все же позволяет объективизировать исходное состояние и выделить ведущие морфологические изменения кожи больных ВП в различных группах до- и после лечения.

Из полученных данных, представленных в табл. 5.1, следует, что наиболее существенно регресс патоморфологических изменений происходит в III (основной) группе пациентов после комплексного лечения в сочетании с УФВ-излучением (311 нм), а также во II группе больных после моно УФВ-терапии (311 нм). В проведенном исследовании, выполненном примерно в одни и те же сроки, в этих группах обнаруживаются минимальные остаточные явления (12,8 и 13,8% соответственно) в сравнении с группой традиционного лечения (30,4%).

С целью дальнейшей объективизации полученных данных до- и после лечения нами была с использованием компьютерной морфометрии определена толщина эпидермиса с учетом акантоза. До проведения лечения она составила – $257,32 \pm 11,89 \mu\text{m}$, после проведения моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии – $108,61 \pm 8,01 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$) (в контроле $107,22 \pm 7,01 \mu\text{m}$) (рис. 3.9, 5.1).

Уменьшение толщины эпидермиса было более чем в 2 раза, что отражено на рис. 5.3. Следует подчеркнуть, что наиболее выраженная положительная динамика наблюдается в отношении таких основных проявлений как паракератоз (рис. 5.2), микроабсцессы Мунро, акантоз (рис. 5.1, 5.2, 5.4), митотическая активность

клеток базального слоя (рис. 5.5), клеточная инфильтрация (рис. 5.6), восстановление зернистого слоя.

Таблица 5.1

**Оценка степени выраженности морфологических изменений кожи
у больных псориазом I-II-III групп в баллах (M±m)**

Морфологи- ческие признаки:	Показатели в баллах								
	I группа (n=15)			II группа (n=15)			III группа (n=15)		
	до лече- ния	после лечения	крат- ность изме- нения	до лече- ния	после лечения	крат- ность изме- нения	до лече- ния	после лече- ния	крат- ность изме- нения
гиперкератоз	2,43± 0,24	0,67± 0,15	3,6	2,18± 0,15	0,39± 0,10	5,6	2,70± 0,09	0,45± 0,09	6,0
паракератоз	3,91± 0,21	0,42± 0,10	9,3	3,52± 0,10	0,29± 0,05	12,1	3,65± 0,10	0,27± 0,01	13,5
микроабсцес- сы Мунро	2,05± 0,35	0,15± 0,05	13,7	1,79± 0,23	0,00	-	1,83± 0,20	0,00	-
акантоз	3,72± 0,20	1,25± 0,10	2,9	3,16± 0,15	0,53± 0,29	5,9	3,43± 0,18	0,49± 0,09	7,0
митотическая активность	3,12± 0,32	0,62± 0,15	5,0	2,54± 0,29	0,32± 0,03	7,9	2,98± 0,20	0,24± 0,04	12,4
реакция МГЦР и СТ дермы	3,67± 0,23	2,10± 0,17	1,7	3,36± 0,20	0,81± 0,14	4,1	3,65± 0,11	0,49± 0,10	7,4
клеточная инфильтра- ция	3,44± 0,14	1,61± 0,10	2,1	3,54± 0,20	0,90± 0,09	3,9	3,59± 0,25	0,79± 0,20	4,5
Суммарная средняя оценка	3,19± 0,21	0,97± 0,32	3,3	2,81± 0,18	0,46± 0,16	5,6	3,11± 0,27	0,39± 0,07	7,25

Примечание: МГЦР – микрогемоциркуляторное русло; СТ – соединительная ткань. Статистически значимые различия во всех группах и по всем морфологическим признакам до- и после лечения на уровне $p < 0,05$

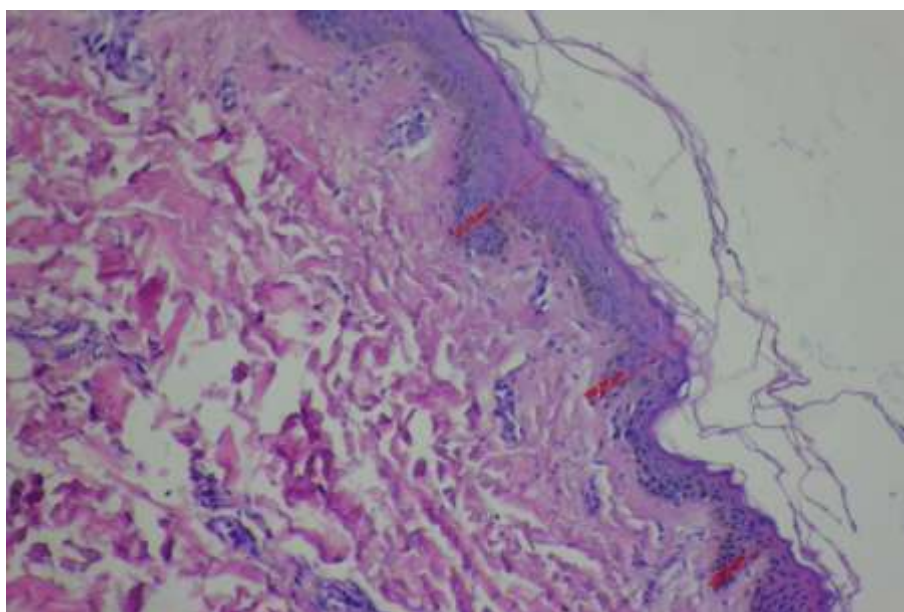


Рисунок 5.1. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). Резкое уменьшение толщины эпидермиса, уменьшение акантоза, небольшие очаги паракератоза, отек и разволокнение стромы, практически полное отсутствие клеточной воспалительной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100

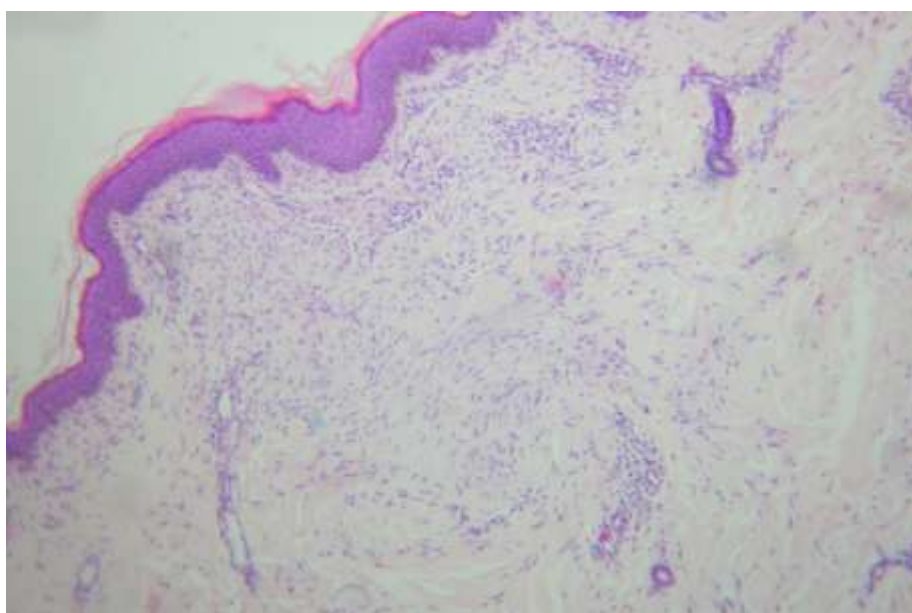


Рисунок 5.2. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). Уменьшение толщины эпидермиса, единичные небольшие акантотические участки, отсутствие признаков паракератоза, отек стромы, очаговые небольших размеров и плотности клеточные инфильтраты в дерме. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100

Следует отметить, что в наблюдениях пациентов с применением моно УФВ-терапии (311 нм) в очагах поражения нами не было выявлено значимого склероза

в строме, в том числе и периваскулярного, что также отнесено нами к положительным морфологическим параметрам (рис. 5.7).

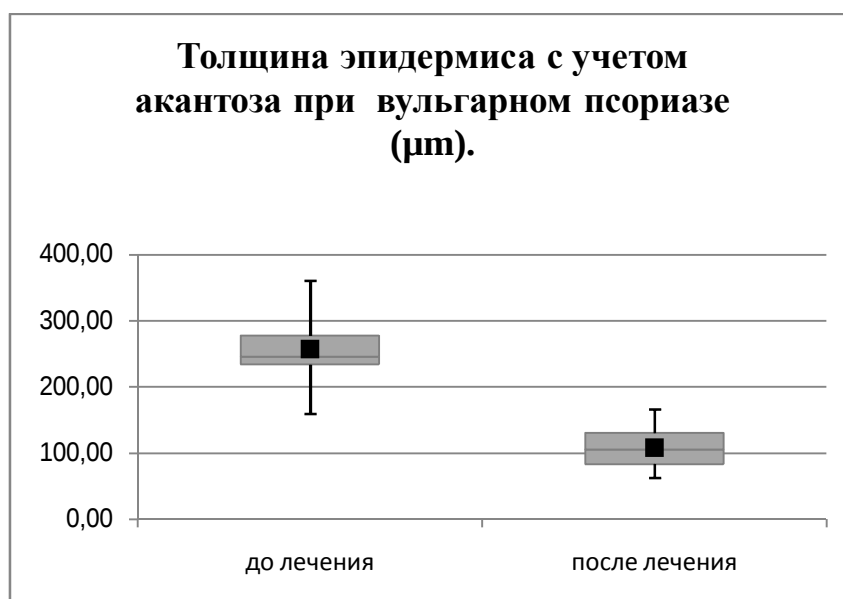


Рисунок 5.3. Показатели толщины эпидермиса при ВП до- и после моно УФВ-терапии (311 нм)

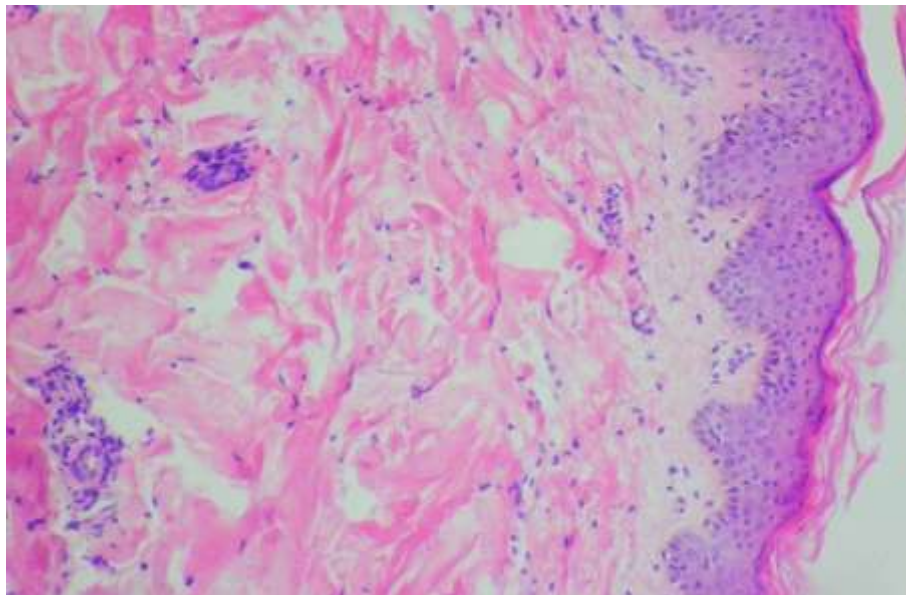


Рисунок 5.4. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). Небольшой отек эпидермиса, уменьшение его толщины, мелкие очаги акантоза, отсутствие паракератоза и абсцессов Мунро, очаговые гиперкератоз, отек и разволокнение с дисмукоидозом стромы, отек сосудов МГЦР, очаговые периваскулярные инфильтраты.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100

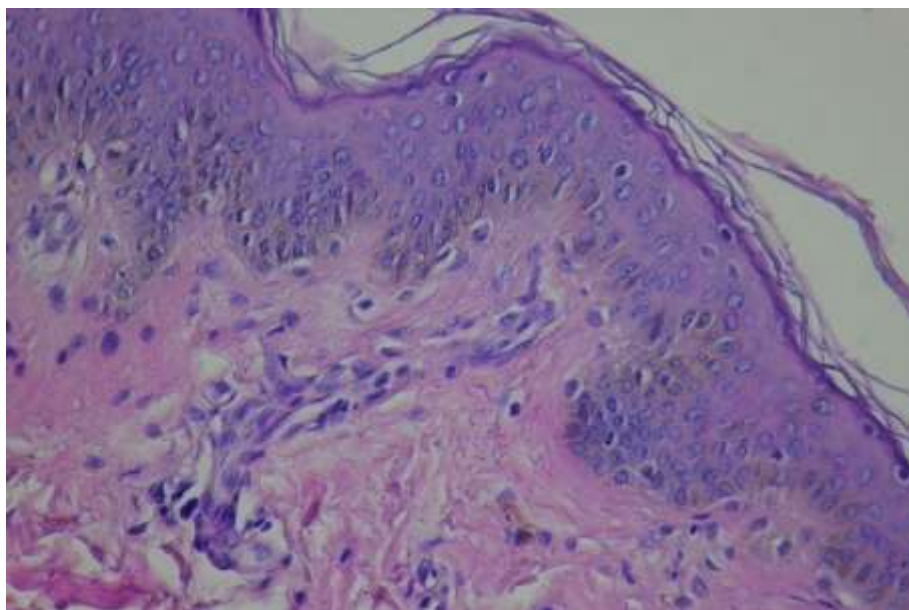


Рисунок 5.5. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). Низкая митотическая активность клеток базального слоя. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x200

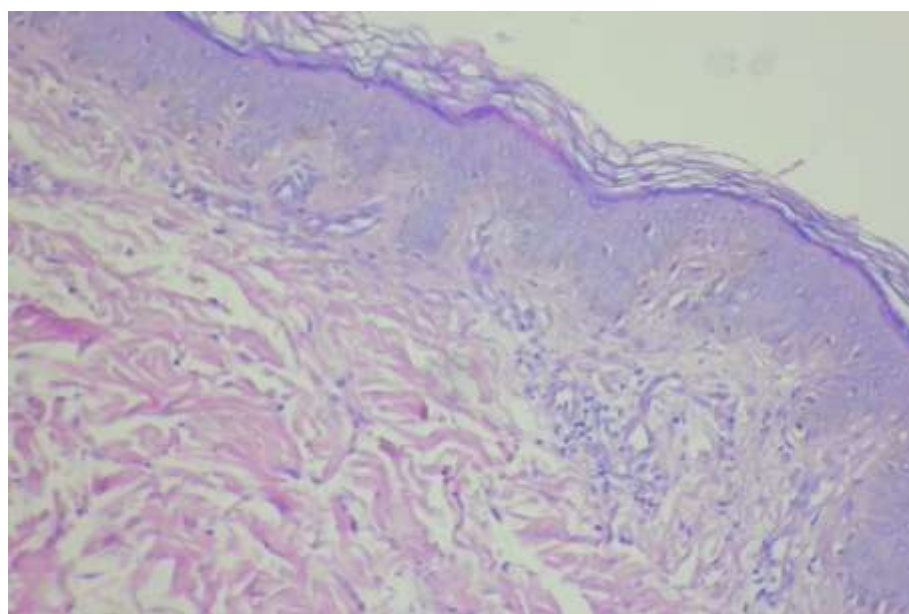


Рисунок 5.6. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). Резкое уменьшение клеточной инфильтрации, очаги небольшой периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100

Наряду с положительной динамикой ряда морфологических изменений остается довольно высоким процент остаточных явлений в соединительной ткани и микроциркуляторном русле дермы. После проведенного лечения в части исследуемых участков сохранялись дистрофические явления, преимущественно в виде белковой стромально-сосудистой дистрофии – диспротеиноза – дисмукоидоза,

который проявлялся метахромазией и отеком в прилежащей к эпидермису зоне сосочкового слоя дермы и в верхней трети сетчатого слоя (рис. 5.4, 5.8).

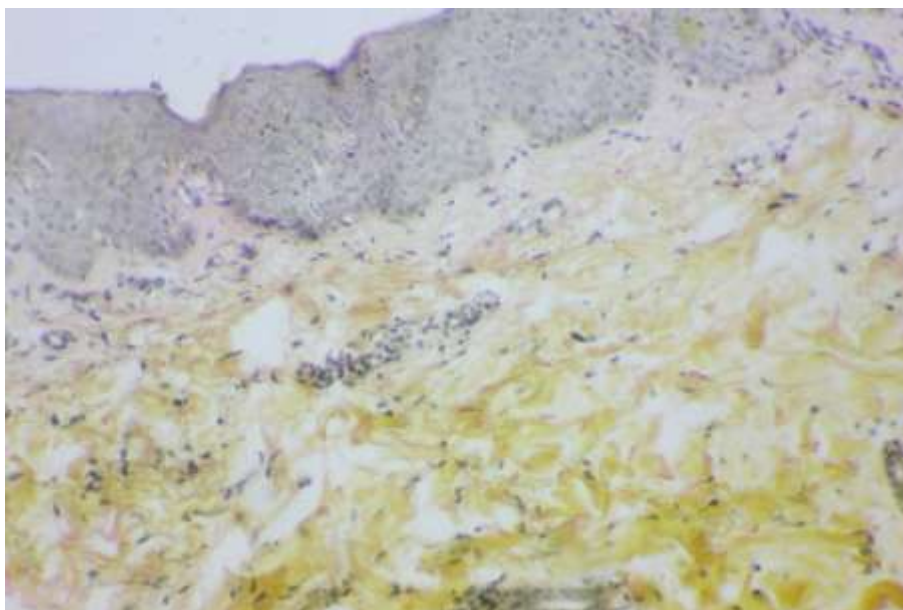


Рисунок 5.7. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). Отек в прилежащей к эпидермису зоне сосочкового слоя дермы, отсутствие признаков склероза стромы.

Окраска по ван Гизону, ув. x100

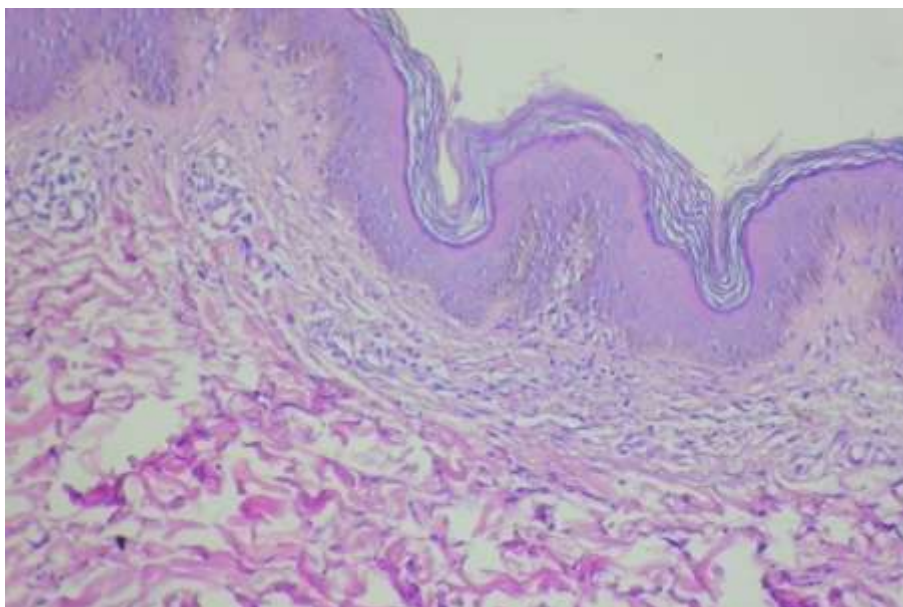


Рисунок 5.8. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). Отек, метахромазия в прилежащей к эпидермису зоне сосочкового слоя дермы, очагово – в верхней трети сетчатого слоя. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100

На некоторых участках нами обнаружены очаги, представленные более «огрубевшими», уплотненными зонами, с подчеркнутым рисунком стромы и явлениями начального склероза (рис. 5.9). В части наблюдений сохраняются отек, разрыхление, разволокнение соединительной ткани вокруг сосудов, местами с явлениями начального периваскулярного склероза, восстановление эластических структур (рис. 5.6, 5.10, 5.11).

При гистохимическом исследовании в коллагеновых волокнах, особенно сосочков дермы, неравномерная интенсивность PAS-реакции, признаки репарации эластических волокон и восстановления нормальной структуры базальной мембраны дермо-эпидермального соединения (рис. 5.12).

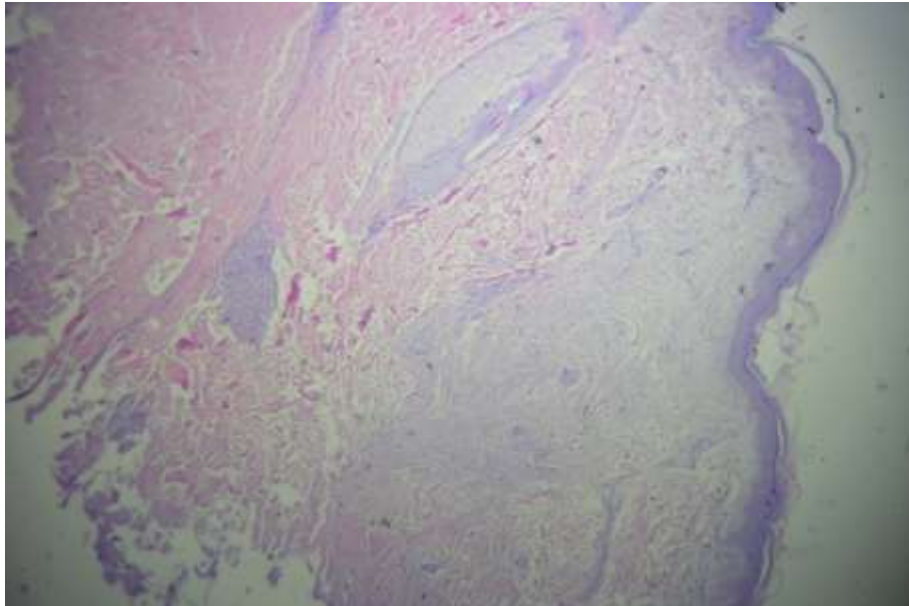


Рисунок 5.9. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). Крупный очаг, представленный более «огрубевшей», уплотненной тканью, с подчеркнутым рисунком стромы и признаками начального склероза. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100

После комплексной терапии во всех 3-х группах наблюдений значительно уменьшаются и/или полностью разрешаются явления отека, набухания, разрыхления и разволокнения стенок мелких сосудов, базальных мембран капилляров сосочкового слоя (рис. 5.7, 5.11).

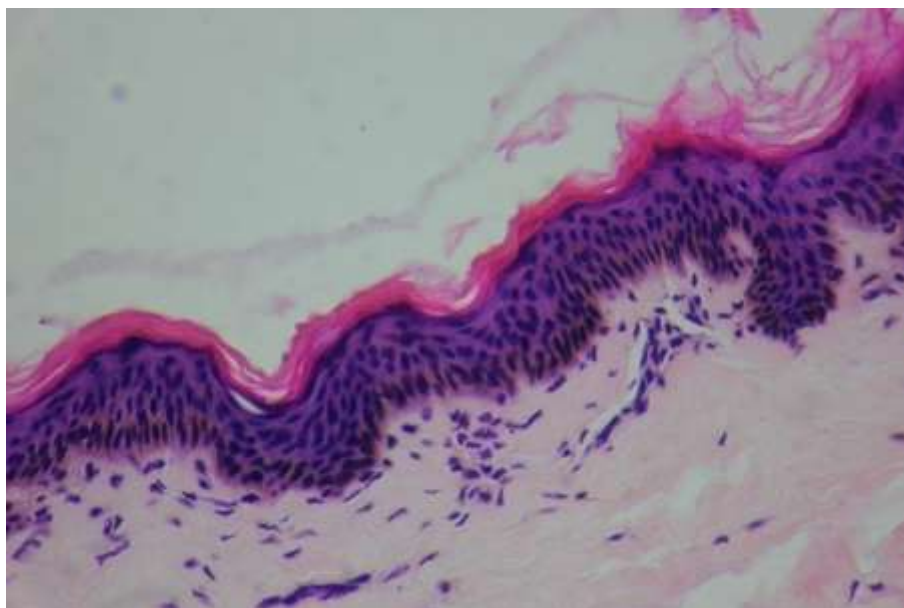


Рисунок 5.10. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). Уменьшение толщины эпидермиса, отек стромы, разрыхление, разволокнение соединительной ткани, признаки начального периваскулярного склероза.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100

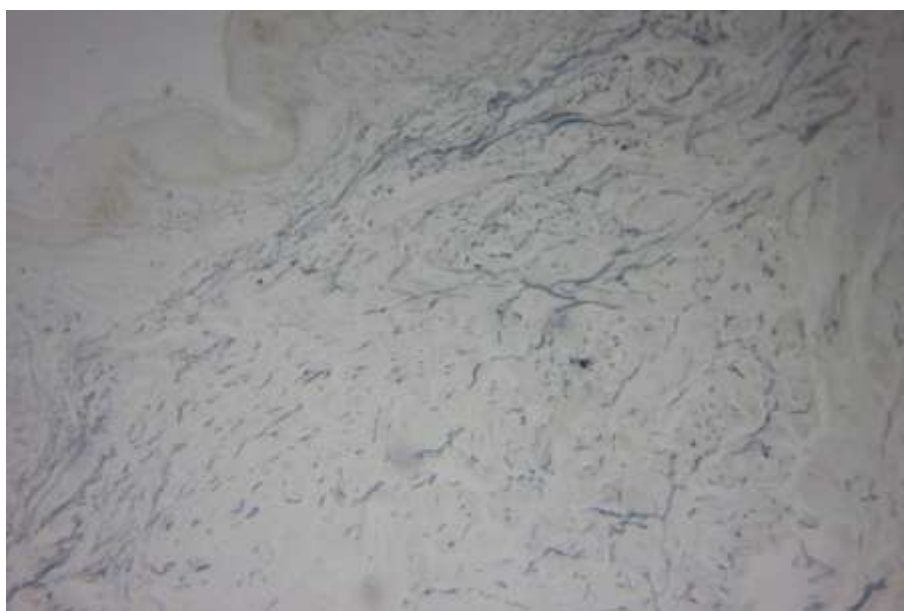


Рисунок 5.11. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). Восстановление эластической структуры, в том числе и в глубоких слоях дермы, мелкие участки фрагментирования волокон. Окраска на эластику, ув. x100

Вместе с тем, встречались уплотнение, иногда – явления начального склероза сосудистых стенок и периваскулярного разрастания коллагеновых волокон, что сопровождается неодинаковой интенсивностью при PAS-реакции (рис. 5.12).

Очень часты, особенно в мелких артериолах верхней трети сетчатого слоя, явления пролиферативного эндоваскулита, вплоть до полной облитерации просвета (рис. 5.13).

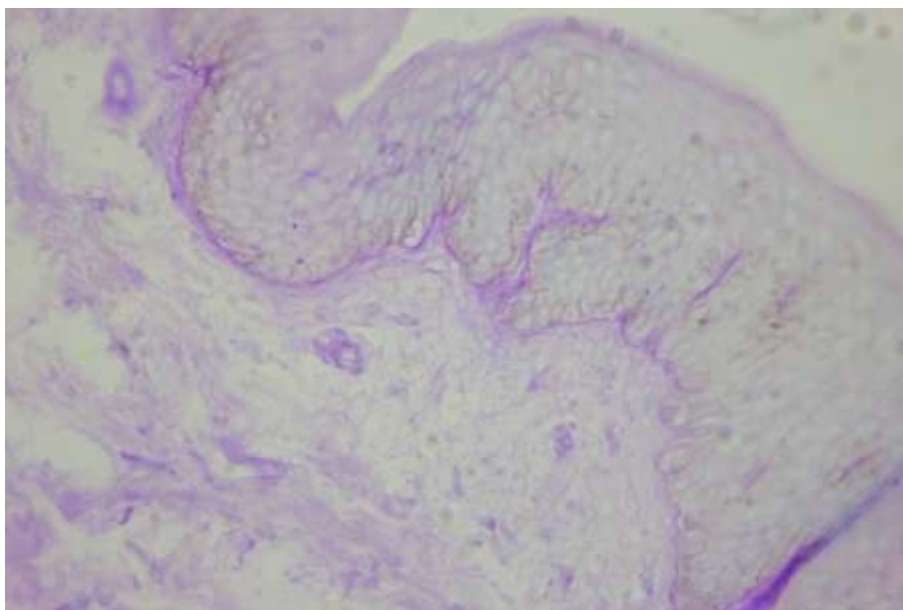


Рисунок 5.12. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). В кератиноцитах отсутствие окраски, отек стромы, признаки репарации эластических волокон, практически полное восстановление структуры базальной мембраны дермо-эпидермального соединения. PAS-реакция, ув. x100

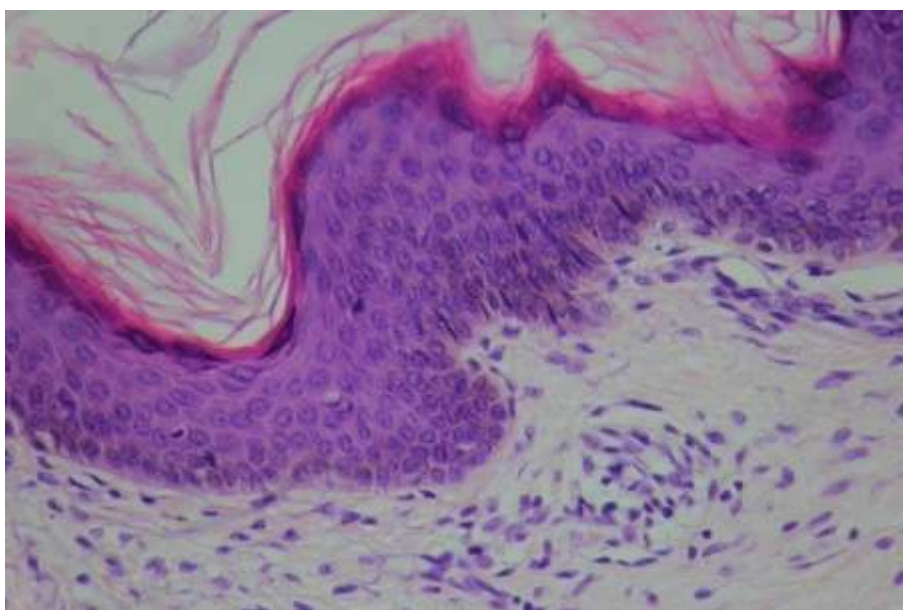


Рисунок 5.13. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). В мелких артериолах сетчатого слоя – явления пролиферативного эндоваскулита, вплоть до полной облитерации просвета, отек стромы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x200

5.2. Иммуногистохимические особенности лечебного патоморфоза кожи

Одним из важнейших элементов патоморфоза псориатических высыпаний у пациентов всех трех групп является изменение количественных и качественных характеристик клеточных инфильтратов: уменьшение их размеров и плотности, снижение индекса полиморфизма, их качественного состава, тесно коррелирующее с эффективностью лечения (рис. 5.2, 5.6). В случаях устойчивой клинической ремиссии в сосочках дермы периваскулярно – единичные лимфоциты (рис. 5.6, 5.8), в дерме, в том числе и в сетчатом слое – в части наблюдений встречались единичные макрофаги (рис. 5.2, 5.14); и/или с небольшой их примесью в клеточных инфильтратах (рис. 5.15).

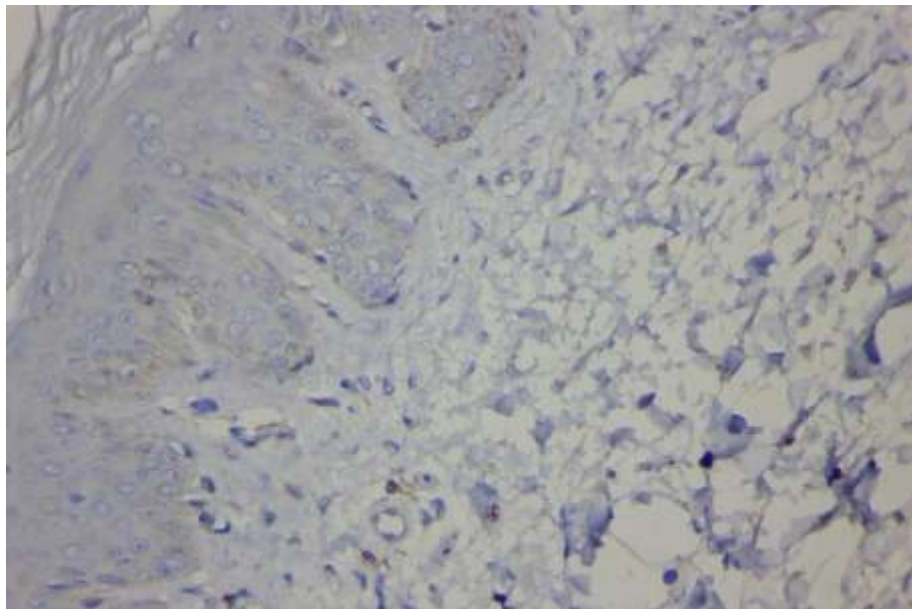


Рисунок 5.14. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм).

В дерме отек, единичные группы CD68⁺-макрофагов.

ИГХИ с МАТ к CD68, ув. x100

При значительном клиническом улучшении обнаруживается диффузная и/или мелкоочаговая лимфо-макрофагальная инфильтрация в поверхностных отделах сетчатого слоя и мелкие группы лимфоцитов и макрофагов вокруг капилляров (рис. 5.2, 5.14).

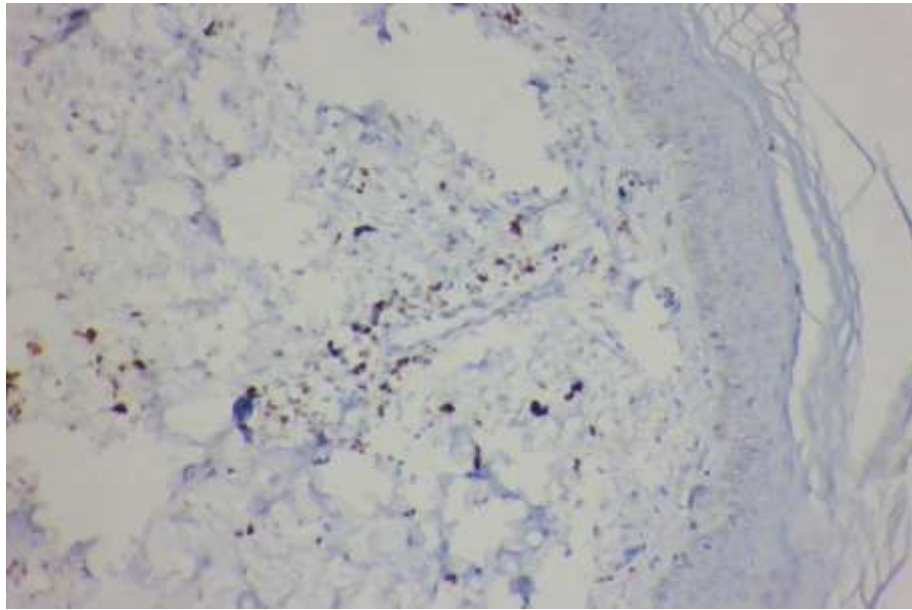


Рисунок 5.15. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). В дерме отек, мелкие очаговые инфильтраты с небольшим количеством CD68⁺-макрофагов.

ИГХИ с МАТ к CD68, ув. x100

В биоптатах кожи после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии отмечалось уменьшение объема воспалительного инфильтрата, а показатели лимфоцитов обоих фенотипов снижались – уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов составил $16,23 \pm 1,00$, а CD8⁺ Т-лимфоцитов – $26,26 \pm 1,36$ в 10 полях зрения при увеличении микроскопа 200; индекс соотношения хелперы/супрессоры составил $0,62 \pm 0,06$. В контрольной группе индекс отношения хелперы/супрессоры составил $0,91 \pm 0,02$, что представлено в табл. 5.2. Все показатели имели достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

После лечения, несмотря на снижение общего пула лимфоцитов в воспалительном инфильтрате (рис. 5.16, 5.17), по-прежнему сохраняется тенденция к преобладанию цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов. При этом индекс CD4/CD8 после лечения существенно выше – $0,62 \pm 0,06$ (табл. 5.2), чем до лечения ($0,32 \pm 0,01$), однако не достигает контрольных цифр ($0,91 \pm 0,02$).

**Уровни экспрессии CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов и CD68⁺-макрофагов в
воспалительном инфильтрате кожи больных псориазом до- и после
моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии (M±m)**

Маркеры	Уровень экспрессии маркеров		Контрольная группа (n=15)	P
	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)		
CD4	25,48±0,69	16,23±1,00 *	14,50±1,08	>0,05
CD8	78,32±2,10	26,26±1,35 *#	15,90±1,05	<0,001
CD4/CD8	0,32±0,01	0,62±0,06 *#	0,91±0,02	<0,001
CD68	22,76±2,60	11,40±3,60 *	10,10±0,36	>0,05

Примечание: * – статистически значимое различие между всеми показателями до- и после лечения на уровне $p < 0,05$; # – статистически значимые различия между показателями после лечения и контрольной группы на уровне 0,05.

Следует отметить, что кроме лимфоцитов разных фенотипов в клеточных инфильтратах после моно УФВ-терапии (311 нм) также сохранялось присутствие и макрофагов. Мы уже отмечали, что наличие в клеточных инфильтратах CD68⁺ клеток (макрофагов) ряд авторов рассматривает, как один из независимых прогностических факторов ремиссии заболевания [6]. Учитывая данные литературы о возможной роли макрофагов в поддержании воспалительного процесса при ВП, нами было проанализировано состояние и этих клеток в биоптатах кожи у пациентов после терапии (рис. 5.15, 5.18). Количество позитивных CD68⁺ клеток составило 11,4±3,6 в 10 полях зрения при увеличении микроскопа 200 (рис. 5.18), что было в 2 раза ниже, чем до проведения терапии (22,76±2,60) (табл. 5.2). Следует отметить, что количество CD68⁺ макрофагов и их локализация существенно варьировали в разных наблюдениях.

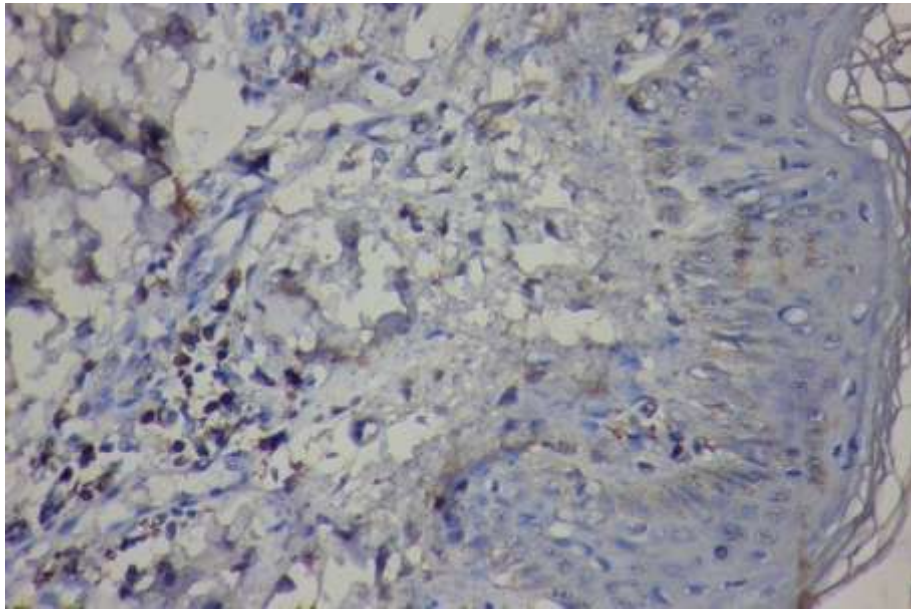


Рисунок 5.16. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). Клеточный инфильтрат представлен преимущественно $CD8^{+}$ Т-лимфоцитами, единичные внутриэпителиальные $CD8^{+}$. ИГХИ с МАТ к CD8, ув. x400

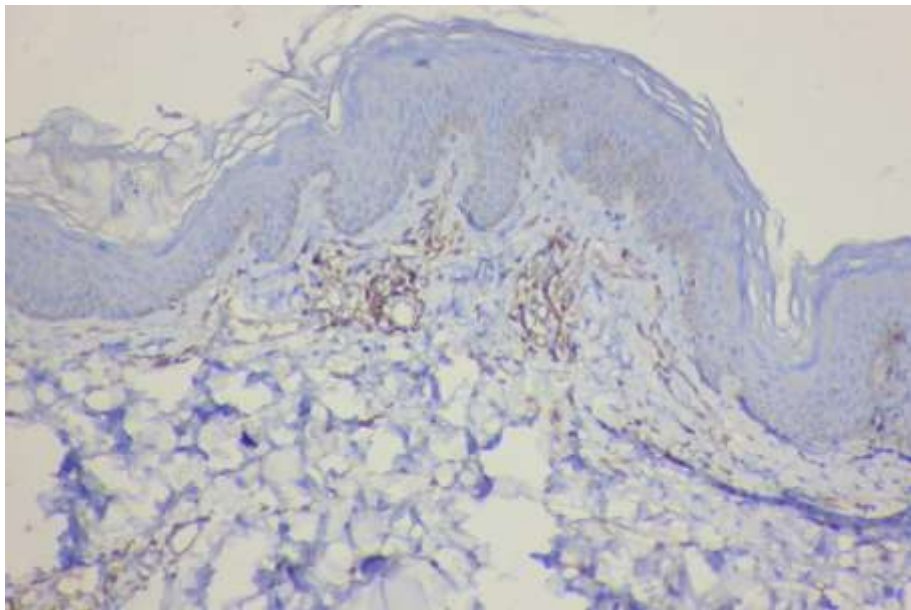


Рисунок 5.17. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). Слабый периваскулярный дермальный клеточный инфильтрат, единичные позитивные $CD4^{+}$ Т-лимфоциты. ИГХИ с МАТ к CD4, ув. x100

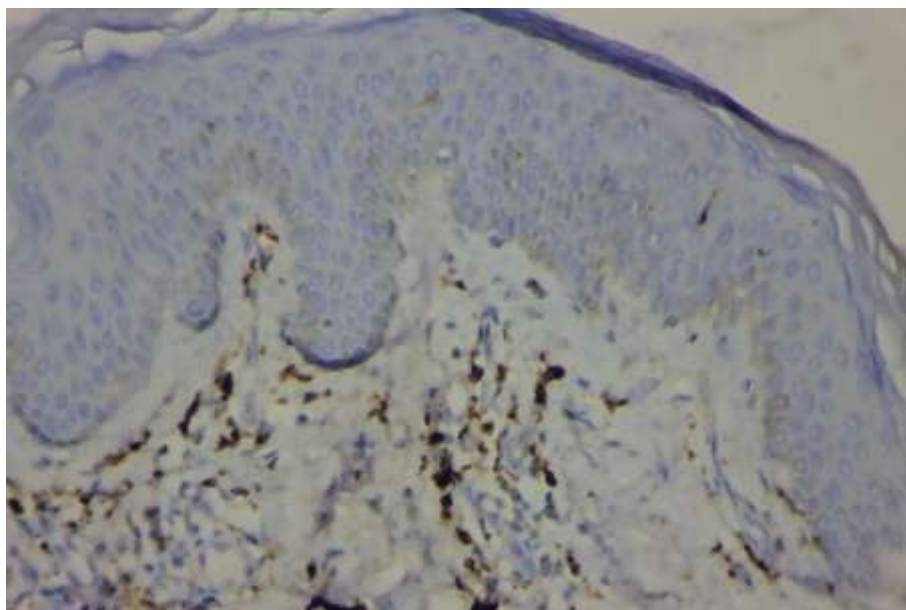


Рисунок 5.18. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм).

Умеренно выраженный клеточный инфильтрат с наличием $CD68^{+}$ макрофагов.

ИГХИ с МАТ к $CD68$, ув. $\times 200$

Также нами определялась объемная доля $CD68^{+}$ макрофагов в псориатических очагах после проведения моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, которая составила при увеличении микроскопа 400 – 5,1%, отмечено ее снижение более чем в 2 раза с показателями до лечения (12,60%) (рис. 5.19) (согласно с рекомендациями Г. Г. Автандилова [1]).

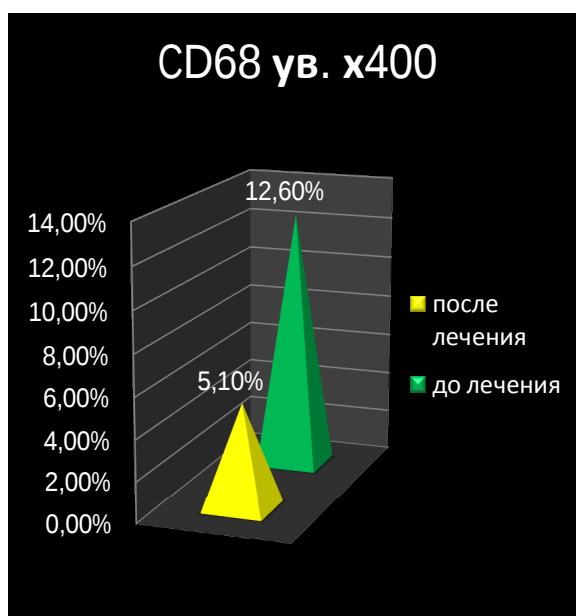


Рисунок 5.19. Объемная доля $CD68^{+}$ макрофагов

в псориатических очагах до- и после моно УФВ-терапии (311 нм)

Нами проанализирован уровень пролиферативного потенциала кератиноцитов и апоптотической активности кожи в очагах поражения после проведения моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии. При ИГХИ с маркером пролиферативной активности кератиноцитов Ki-67⁺ после лечения в эпидермисе больных наблюдали статистически значимое уменьшение количества Ki-67⁺-кератиноцитов от 50,2±5,1 до 18,1±2,2 на 100 клеток базального слоя (рис. 5.20), однако полной нормализации клеточной пролиферации (10) не происходило.

При определении объемной доли активированных Ki-67⁺-кератиноцитов в очаге поражения нами отмечено резкое снижение пролиферативной активности, что составило при увеличении микроскопа x400 – 8,7%, до лечения – 18,0%; рис. 5.21 (согласно с рекомендациями Г. Г. Автандилова [1]).

Проанализированы показатели апоптоза кератиноцитов и активированных лимфоцитов при помощи маркера bcl-2 после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии. Количество активированных кератиноцитов было снижено в пораженных участках в эпидермисе, в том числе и в базальных отделах и составило 42,4±12,5 в 10 полях зрения при увеличении микроскопа x200, до лечения – 87,8±23,3 (рис. 5.22).

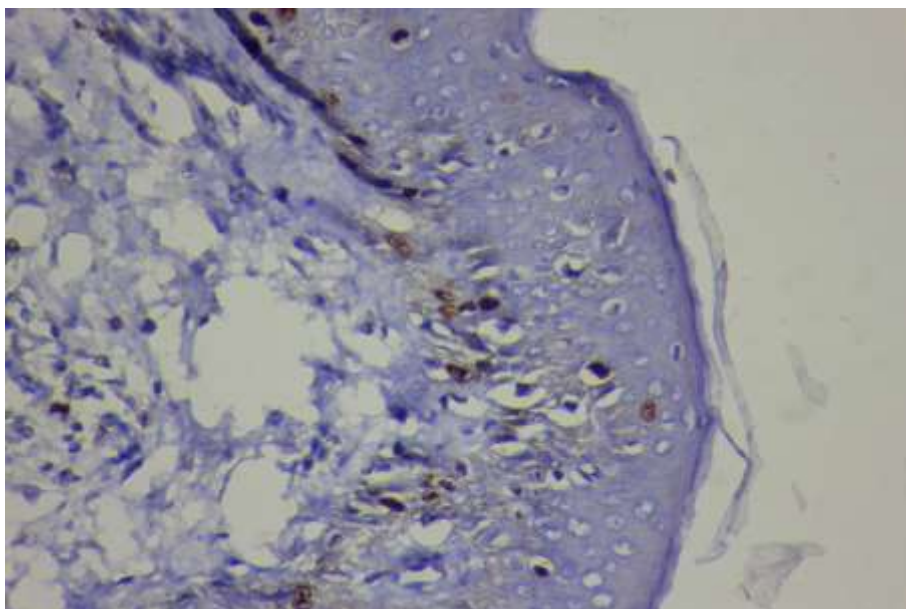


Рисунок 5.20. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм).

Резкое снижение пролиферативной активности Ki-67⁺-кератиноцитов.

ИГХИ с МАТ к Ki-67, ув. x400

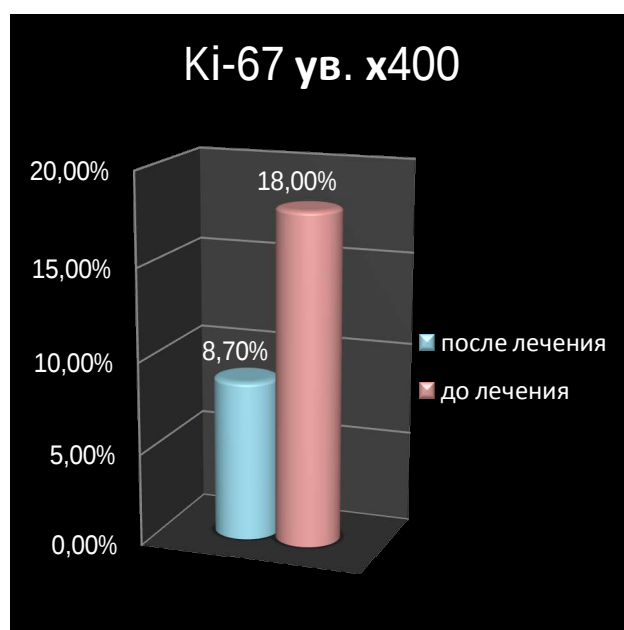


Рисунок 5.21. Объемная доля Ki-67⁺-активированных кератиноцитов в псориатических очагах до- и после моно УФВ-терапии (311 нм)

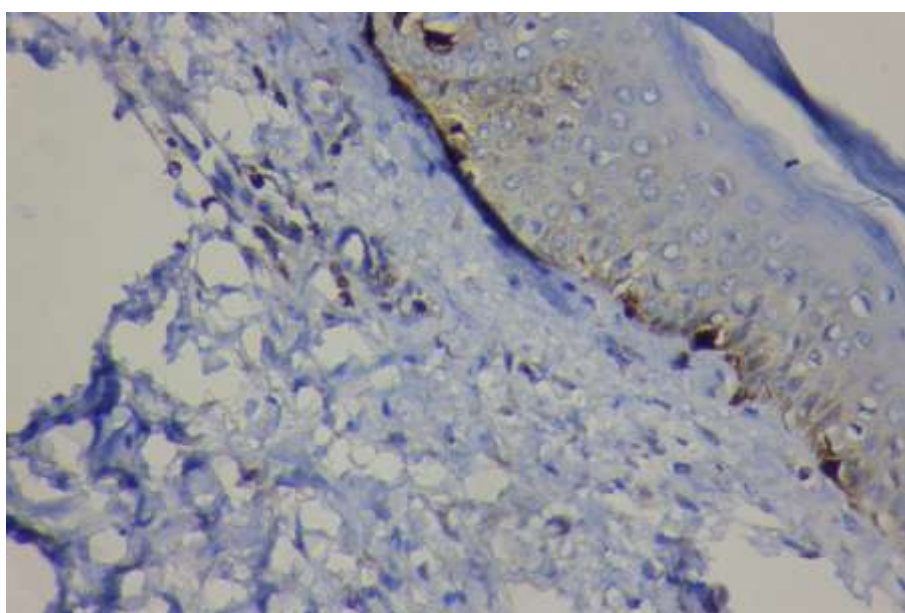


Рисунок 5.22. ВП после моно УФВ-терапии (311 нм). Единичные позитивные bcl-2 кератиноциты. ИГХИ с МАТ к bcl-2, ув. x400

Объемная доля bcl-2⁺ клеток в очаге поражения после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии составила при увеличении микроскопа x400 – 10,20% (согласно с рекомендациями Г. Г. Автандилова [1]). Данные сравнения с показателями до проведения терапии представлены на рис. 5.23.

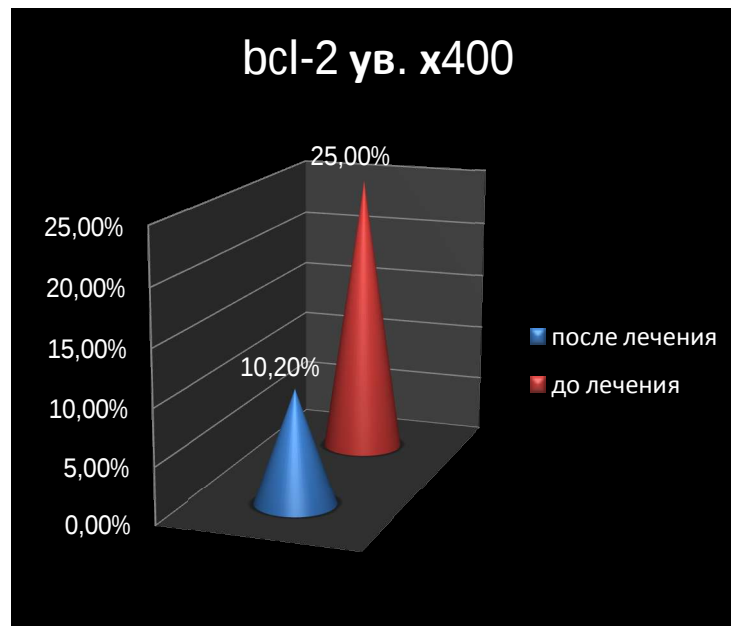


Рисунок 5.23. Объемная доля bcl-2⁺-апоптотических кератиноцитов в псориатических очагах до- и после моно УФВ-терапии (311 нм), ув. x400

Таким образом, нами были сопоставлены параметры морфофункционального состояния пораженных очагов больных псориазом I, II и III групп после проведенного лечения. Полученные данные позволяют сделать заключение, что включение в лечебный комплекс моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии обеспечивает более полную и раннюю нормализацию структуры, метаболизма и функции кожи. С этим, по-видимому, связаны такие клинические эффекты у пациентов третьей группы, как увеличение в 3,25 раза продолжительности клинической ремиссии. Применение моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии позволило достичь устойчивой клинической ремиссии у 22 (52,4%) пациентов, значительного клинического улучшения – у 14 (33,3%) и незначительного клинического улучшения – у 10 (14,3%).

У всех больных I-II-III групп после лечения констатирована положительная динамика морфологических изменений кожи в очагах псориаза. Толщина эпидермиса уменьшалась почти в 2 раза с (257,32±11,89 мкм и до 108,61±8,01 мкм) после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, что соответствовало показателям здоровой кожи (107,22±7,01 мкм), исчезал гипер- и паракератоз; зернистый слой обнаруживался на всем протяжении биоптатов, отсутствовали микроабсцессы

Мунро, снижалась митотическая активность. В эпидермисе обнаруживали единичные лимфоциты, изредка встречались макрофаги. В дерме во всех наблюдениях отмечено уменьшение и/или полное отсутствие воспалительных инфильтратов.

При ИГХИ в эпидермисе больных после моно УФВ-терапии (311 нм) наблюдали статистически значимое уменьшение количества Ki-67⁺-кератиноцитов с $50,2 \pm 5,1$ до $18,1 \pm 2,2$ на 100 клеток базального слоя, однако полной нормализации клеточной пролиферации не происходило. Показатели апоптоза кератиноцитов и активированных лимфоцитов, которые определяли при помощи маркера bcl-2, после моно УФВ (311 нм) терапии снизились в 2 раза (от $87,8 \pm 32,3$ до $42,4 \pm 12,5$). Различия содержания пролиферирующих клеток в группе здоровых добровольцев ($9,1 \pm 1,3$) и больных II группы после лечения были статистически значимыми ($p < 0,001$). Корреляционных связей между процентом уменьшения содержания белка Ki-67 и клиническими показателями нами не было выявлено. Следует подчеркнуть, что выявленные изменения гистоморфологической картины кожи и пролиферативной активности у всех больных имели однонаправленный характер и происходили на фоне разрешения или улучшения клинических симптомов псориаза.

ИГХИ с МАТ к CD4 и CD8 лимфоцитам до лечения характеризовалось резким повышением количества клеток лимфоцитарного ряда в дермальном инфильтрате с преобладанием цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов-супрессоров, обнаруживаемых в количестве $78,32 \pm 1,10$.

CD4⁺ Т-лимфоциты-хелперы определялись в количестве $25,48 \pm 0,69$. Индекс отношения CD4⁺-хелперы/CD8⁺-супрессоры составил $0,32 \pm 0,01$ (табл. 5.2). В биоптатах кожи после лечения отмечалось уменьшение объема воспалительного инфильтрата, а показатели лимфоцитов обоих фенотипов снижались, варьируя от 13 до 40 клеток. Уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов составил $16,23 \pm 1,00$, а CD8⁺ Т-лимфоцитов – $26,26 \pm 1,36$; индекс соотношения хелперы/супрессоры составил $0,62 \pm 0,06$. В контрольной группе индекс отношения хелперы/супрессоры составил $0,91 \pm 0,02$. Все показатели имели достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, моно узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия, уменьшая количество Т-лимфоцитов, преимущественно за счет $CD8^+$ -лимфоцитов, объясняет клинический эффект регресса псориатических элементов за счет цитотоксического эффекта на Т-клеточную пролиферацию в очагах поражения при псориазе, тем самым подавляя иммунологическую реакцию. Полученные нами данные позволяют считать индекс соотношения $CD4/CD8 = 0,60-0,62$ объективным показателем эффективности и иммуногистохимическим пороговым критерием адекватности проводимого лечения.

Кроме того нами выявлено существенное снижение количества $CD68^+$ -макрофагов в клеточных инфильтратах до- и после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии (от $22,7 \pm 2,6$ до $11,4 \pm 3,6$), что рассматривается рядом авторов, как один из независимых прогностических факторов течения ВП и может служить прогностическим критерием в оценке ремиссии заболевания и ее длительности [6].

Торпидность ВП к терапии характеризовалась сохранением в дерме, особенно периваскулярно, разных по фенотипу, распространенности и плотности клеточных инфильтратов, с преобладанием в инфильтратах $CD8^+$ лимфоцитов-супрессоров, $CD68^+$ -макрофагов, с примесью небольшого количества полиморфноядерных лейкоцитов, изредка и плазматических клеток.

Несмотря на клинический регресс высыпаний, у больных псориазом после лечения в соединительной ткани дермы сохранялись дистрофические изменения коллагеновых волокон (рис. 5.8), явления продуктивного эндовакулита (рис. 5.13) и различной степени выраженности лимфогистиоцитарные инфильтраты (рис. 5.2, 5.6), что более выражено при использовании традиционного лечения (30,4%) и менее (13,8%) при моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, а также может обусловить возникновение обострений и обосновывает целесообразность поддерживающей и/или противорецидивной терапии.

Данные лечебного патоморфоза кожи показали, что наиболее быстро и эффективно регресс патологических морфологических изменений происходил в III группе пациентов, леченных комплексно с использованием узкополосной (311

нм) УФ-В фототерапии. При исследовании в этой группе обнаруживались минимальные остаточные явления (12,8%). Вместе с тем, несмотря на выраженную эффективность этого метода терапии, остается относительно высоким процент остаточных явлений в соединительной ткани и микрогемодициркуляторном русле (13,5%) и клеточной инфильтрации (22,0%).

Таким образом, сопоставляя параметры морфодисфункционального состояния кожи больных псориазом I и III групп после проведенного лечения, следует отметить, что использование узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в сочетании с традиционной обеспечивает более полную и раннюю нормализацию структуры, метаболизма и функции кожи, способствует возрастанию уровня ее оксигенации, что обеспечивает более стойкий клинический эффект и увеличивает продолжительность ремиссии дерматоза в 3,25 раза.

Тенденция к нормализации показателя экспрессии Ki-67⁺ свидетельствует о антипролиферативном эффекте УФВ (311 нм) излучения, что позволяет отнести его к одному из методов патогенетической терапии псориаза.

Материалы раздела отражены в следующих публикациях:

1. Жданова, И. О. Лечебный патоморфоз кожи больных распространенным тяжело протекающим псориазом // Патологія. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 60–63.
2. Дядык, Е. А. Влияние узкополосной (311 нм) ультрафиолетовой терапии на клиническо-морфологическую структуру кожи больных вульгарным псориазом / Е. А. Дядык, И. О. Жданова // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. – 2015. – № 4 (59). – С. 44–50.
3. Дядык, Е. А. Особенности лечебного патоморфоза кожи больных псориазом после ультрафиолетовой средневолновой терапии узкого спектра (311 нм) / Е. А. Дядык, И. О. Жданова, К. В. Романенко, Л. Г. Некрасова, О. О. Боровая // Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 150–156.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вульгарный псориаз – хронический, генетически детерминированный, аутоиммунный, полиэтиологический, воспалительный дерматоз с нарушением эпидермальной пролиферации, провоцируемый экзогенными и эндогенными факторами и проявляющийся эритематозно-чешуйчатыми и папулезными высыпаниями [27, 28, 306]. Распространенность псориаза составляет 1,5-3,0%; в большинстве случаев он является неизлечимым хроническим заболеванием с прогрессивным течением, с возможным вовлечением ногтей и суставов, выраженным ухудшением качества жизни уже при легкой степени течения [63, 92, 182]. В Российской Федерации распространенность псориаза сохраняется высокой, составляя в 2011 г. 217,4 случаев [38], а в 2013 г. уже 247,2 случая на 100000 населения [72]. В Украине, согласно официальным данным за 2012 г., псориазом болеют 1000 000 населения, хотя на самом деле их число достигает 1,5 млн. жителей, или 3% от общей численности населения [12, 80].

Современное состояние проблемы псориаза объясняется отсутствием целостного представления об этиопатогенетических механизмах этого заболевания [306]. Многие исследователи расценивают псориаз как аутоиммунное заболевание, обусловленное молекулярной мимикрией, на фоне генетической предрасположенности [226, 262]. Однако, фенотипические особенности клеток воспалительного инфильтрата дискуссионны [111, 192], четко не отражают патогенетические механизмы псориатического процесса, в зависимости от этого и точки приложения терапевтических воздействий на очаг поражения [102].

Несмотря на многообразие терапевтических подходов, лечение псориаза до настоящего времени представляет сложную задачу. Существующие методы лечения дают лишь кратковременный эффект, отмечается тенденция к увеличению торпидно протекающих форм псориаза, резистентных к проводимой терапии [14].

На сегодняшний день фототерапия остается одним из наиболее перспективных направлений в лечении псориаза [77]. Среди них узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия занимает лидирующее положение среди физиотерапевтических

методов лечения псориаза за рубежом, так как не требует использования фотосенсибилизаторов кожи, обладает выраженным супрессивным и противовоспалительным действием и позволяет достичь максимального терапевтического эффекта при минимальном повреждающем воздействии на ткани [303].

Значительная распространенность дерматоза, недостаток высокоэффективных методов терапии, существенные социально-экономические последствия делают актуальным поиск новых и совершенствование применяющихся средств и методов лечения псориаза [18, 175, 259].

В связи с вышеизложенным, представляется важной оценка эффективности применения узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии у больных псориазом в нашей популяции (Донецкий промышленный экологически неблагоприятный регион), механизма ее действия (особенностей лечебного патоморфоза) с применением морфологических (гистологического, гистохимического, морфометрического, иммуноморфологического, стереометрического) методов исследования.

Цель настоящего исследования – повышение эффективности лечения больных распространенным вульгарным псориазом за счет оптимизации режима узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии с учетом выявленных клинических и морфологических (гистологических, гистохимических, морфометрических, иммуноморфологических) изменений.

В связи с изложенным мы поставили перед собой задачи:

1. Изучить клинико-анамнестические особенности псориаза у больных, живущих в Донецком промышленном экологически неблагоприятном регионе.
2. Оценить в баллах степень выраженности морфологических изменений (гиперкератоза, паракератоза, микроабсцессов Мунро, акантоза, митотической активности, реакции микрогемодикуляторного русла и соединительной ткани дермы, клеточной инфильтрации) в биоптатах кожи больных псориазом до- и после лечения.
3. Определить в μm толщину эпидермиса с учетом акантоза в биоптатах кожи больных псориазом до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

4. Исследовать уровни экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и анти-апоптотического белка bcl-2 в биоптатах кожи больных псориазом до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

5. Изучить фенотип ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD68^+$) клеточного инфильтрата в биоптатах кожи больных псориазом до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

6. Провести морфометрический и стереометрический анализ некоторых изученных морфологических нарушений ($CD68^+$, $Ki-67^+$, $bcl-2^+$) кожи больных псориазом до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

7. На основании выявленных клинических, гистологических, гистохимических, морфометрических и иммуноморфологических нарушений кожи разработать, обосновать и оценить эффективность и безопасность разработанного метода комплексного лечения больных вульгарным псориазом с использованием разных режимов узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в сравнении с традиционным лечением.

Для общего представления об особенностях течения псориаза у жителей крупного промышленного экологически неблагоприятного региона (Донбасса) нами предварительно по данным архивных историй болезни изучены анамнез и клинические особенности псориаза у 430 больных: мужчин – 228 (53,0%) и женщин – 202 (47,0%) в возрасте наиболее часто от 20 до 50 лет – 323 (75,1%) и значительно реже до 15 лет и старше 60 лет.

Проведенный анализ (см. раздел 2) показал, что в условиях Донецкого промышленного экологически неблагоприятного региона преобладают распространенные формы псориаза (PASI в среднем $30,9 \pm 9,7$ баллов), преимущественно в трудоспособном возрасте больных (от 20 до 50 лет), с поражением суставов (у 10,84% больных) и ногтевых пластинок (у 50,91% больных). Анализ показал, что дерматоз в этом крупном промышленном экологически неблагоприятном регионе протекает достаточно тяжело, с явлениями диссеминации и торпидности к проводимой терапии, часто рецидивирует, ремиссии его непродолжительны. Получен-

ные данные могут послужить основой для улучшения диагностики и оценки прогноза псориаза, а также для совершенствования его лечения и профилактики.

Исходя из поставленных задач и цели исследования был разработан следующий методологический подход. Исследованию были подвергнуты 300 больных (мужчин – 187 и женщин – 113, в возрасте от 21 до 50 лет) с распространенным вульгарным псориазом в прогрессирующей и стационарной стадии, легким и среднетяжелым течением, которые на протяжении 2011-2016 гг. были пролечены в Республиканском клиническом дерматовенерологическом центре (РКДВЦ) и диспансере (РКДВД).

При опросе и обследовании больных исключались общепризнанные противопоказания для проведения любого вида фототерапии: злокачественные новообразования любой локализации в анамнезе и в настоящее время, распространенные пигментные невусы, беременность и период лактации, фотодерматозы, заболевания глаз, эндокринные заболевания и заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др. в стадии декомпенсации.

Не включались в исследование случаи артропатического и пустулезного псориаза, псориатической эритродермии. Исключались также больные с локализацией высыпаний преимущественно в области наружных гениталий и периаанальной зоны, ладоней и подошв, головы.

У 297 (69,0%) больных псориазом из 300 отобранных лиц выявлены сопутствующие заболевания, не являющиеся противопоказаниями для проведения узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, в том числе: отмечены компенсированные заболевания желудочно-кишечного тракта у 104 (34,67%) пациентов, хроническая фокальная инфекция вне связи с возникновением и обострением псориаза у 62 (20,6%) больных.

Считаем необходимым охарактеризовать 300 взятых в исследование больных по ряду клинических признаков. На психоэмоциональный стресс как причину обострения дерматоза указали 136 больных (45,34%), 112 пациентов (37,67%) не связывали обострение псориаза с каким-либо фактором. При опросе возможных

причин возникновения впервые диагностированного псориаза лишь 8 (2,67%) человек называли психоэмоциональный стресс (табл. 2.2).

Из обследованного контингента ($n=300$) 243 человека (81,00%) имели стационарную стадию заболевания, 57 (19,0%) – прогрессирующую. Продолжительность болезни варьировала от 1 года до 25 лет (в среднем $5,6 \pm 0,7$ лет) (табл. 2.3).

Клиническая картина псориаза у исследуемых 300 больных характеризовалась наличием папулезно-бляшечных высыпаний, имеющих четкие границы, синюшно или розовато-красный цвет с выраженным серебристо-белым пластинчатым шелушением их поверхности. При пальпации бляшек ощущалось уплотнение, при поскабливании элементов были получены феномены стеаринового пятна, терминальной пленки и точечного кровотечения. Высыпания локализовались на коже туловища, разгибательных поверхностей конечностей, поясницы. Распространенность высыпаний варьировала.

Для объективной характеристики клинических особенностей псориаза и оценки результатов лечения использовали индекс площади поражения кожи и тяжести псориатического процесса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [259]. Для его вычисления тело человека условно разделяют на 4 региона: туловище (Т), верхние (В) и нижние (Н) конечности, голова и шея (Г), на которые приходится соответственно 30, 20, 40 и 10% площади кожного покрова. Площадь поражения кожи (П) каждого региона (Пт, Пв, Пн, Пг), вовлеченная в псориатический процесс, оценивалась в баллах: 0 = поражение отсутствует; 1 = меньше 10%; 2 = 10-25%; 3 = 26-50%; 4 = 51-75%; 5 = 76-90%; 6 = 91-100%. Для получения количественной характеристики основных клинических симптомов псориаза используют 4-х бальную систему. Шелушение (Ш): 0 – отсутствует, 1 – слабое, 2 – умеренное, 3 – сильное. Инфильтрация (И): 0 – отсутствует, 1 – слабая, 2 – ощутимая инфильтрация без возвышения очагов, 3 – очаги возвышаются над окружающей кожей. Эритема (Э): 0 – отсутствует, 1 – розовая, 2 – ярко-розовая, 3 – огненно-красная или красно-пурпурная. Индекс рассчитывается следующим образом:

$$\text{PASI} = 0,3 (\text{Шт} + \text{Ит} + \text{Эт}) \times \text{Пт} + 0,2 (\text{Шв} + \text{Ив} + \text{Эв}) \times \text{Пв} + 0,4 (\text{Шн} + \text{Ин} + \text{Эн}) \times \text{Пн} + 0,1 (\text{Шг} + \text{Иг} + \text{Эг}) \times \text{Пг}.$$

До лечения индекс PASI у обследованных больных составлял в среднем $23,2 \pm 2,11$ баллов, а площадь вовлеченной в патологический процесс кожи достигала $24,1 \pm 2,33\%$ (табл. 2.5).

Впервые диагностирован псориаз у 28 (9,33%) обследованных лиц. У остальных 272 человек на момент поступления в дневной стационар более 10 обострений псориазом имели 61 (22,43%) больных, от 4 до 10 – 208 (76,47%) больных и менее 4 – 3 человека (1,10%). Длительность последнего рецидива у 229 человек в 94,48% случаев достигала 1-3 месяца. Продолжительность последней ремиссии у 240 (88,27%) пациентов варьировала, составив в среднем по группе ($n=300$) $2,4 \pm 1,1$ месяца.

Во время предыдущего обострения пациенты получали разнообразное лечение, включая кортикостероидные мази и УФО (табл. 2.4).

В данном исследовании 300 больных (мужчин – 187 и женщин – 113) с распространенным вульгарным псориазом с легким и среднетяжелым течением путем случайной выборки были отнесены в одну из 3-х групп (в равном количестве) ($n=100$) в зависимости от способа лечения.

В I группе (сравнения) использовали только традиционную (согласно унифицированному протоколу) терапию – ТТ (седативные, дезинтоксикационные, гипосенсибилизирующие, а также улучшающие периферическое кровообращение средства, диета с ограничением животных жиров и экстрактивных веществ, УФО – в стационарной стадии псориаза, по показаниям – витамины, гепатопротекторы и антигистаминные средства).

II группа больных получала моно узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию по методике 3-4 раза в неделю, на курс 15-20-25 облучений.

В III (основной) группе дополнительно к ТТ вместо УФО назначали узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию по методике 4 раза в неделю, на курс 15-20 облучений.

Сравниваемые группы были репрезентативны по возрасту и полу пациентов, давности заболевания и тяжести течения псориаза (U-тест Манна-Уитни, $p>0,05$).

Однако, в дальнейшем (2014-2015 гг.) в силу различных непредвиденных обстоятельств (военные действия, отъезд больных в другие регионы страны, возникшие у них финансовые затруднения и др.) 121 больной выбыл из дальнейшего исследования. Число оставшихся в разработке больных составило в I группе – 40 человек, во II – 42 человека и в III – 97 человек, в силу чего, наряду с PASI нами дополнительно использовались и цензурированные данные [91]. При расчете количества лиц в группах выборка в $n=31$ в каждой группе будут достаточными для выявления различий в Частоте События в 29,00% с 80% мощностью на 5% уровне значимости [91].

Наметить оптимальные схемы лечения псориаза помогает оценка особенностей лечебного патоморфоза кожи. Для изучения отдельных звеньев патоморфоза кожи при псориазе с целью разработки в последующем патогенетически обоснованного метода лечения нами у 45 больных (по 15 в I-II-III группе в зависимости от метода лечения) с их информированного согласия произведена биопсия кожи с последующим комплексным патогистологическим исследованием.

При использовании окрашивания гистологических срезов биоптатов кожи гематоксилином и эозином по стандартной методике, по ван Гизону и Вергефу, PAS-реакции, отмеченные нами патоморфологические изменения кожи у больных псориазом до лечения в целом соответствовали описанным в литературе [134, 259].

Отсутствие объективизированной оценки исходного морфологического состояния кожи больных псориазом, её чисто визуальная характеристика затрудняла последующую морфологическую оценку эффективности различных методов терапии. С целью повышения точности, надежности, информативности и объективности сравнительной морфологической оценки кожи больных псориазом до- и после лечения различными способами, нами использован полуколичественный метод, основанный на балльной оценке степени выраженности основных структурных изменений кожи, таких как гипер- и паракератоз, микроабсцессы Мунро, акантоз, уровень митотической активности в эпидермисе, а также оценка степени дистрофических и воспалительных изменений в дерме, реакция микрогемоцирку-

ляторного русла, выраженность клеточной инфильтрации. Оценку проводили по 4-балльной системе, соотнося обычно принятую при патоморфологическом исследовании описательную характеристику с определением количества баллов: 0 баллов – признак отсутствует; 1 балл – признак выражен незначительно; 2 балла – выражен умеренно; 3 балла – выражен значительно; 4 балла – признак резко выражен. Результаты такой балльной оценки состояния кожи больных псориазом до и после лечения в I-II-III группах приведены в табл. 5.1. При ее анализе видно, что отдельные компоненты структурных изменений, составляющие общую картину патологического процесса в коже при псориазе, варьируют, иногда весьма значительно, по степени экспрессии в различных группах. Однако, суммарная средняя оценка выраженности структурных изменений, представляющая собой среднюю арифметическую балльной оценки отдельных признаков, при известной условности и некоторой упрощенности подхода, все же позволяет объективизировать исходное состояние и выделить ведущие морфологические изменения кожи больных псориазом в различных группах до- и после лечения.

Материалом для контрольного исследования служили биоптаты кожи, полученные при проведении реконструктивных косметических операций у 15 здоровых добровольцев в возрасте от 21 до 50 лет. Контрольная группа и группы больных были сопоставимы по возрасту и полу (U-тест Манна-Уитни, $p > 0,05$). Была также использована компьютерная морфометрия для определения толщины эпидермиса с учетом акантоза. Программа анализа изображений Axio Vision (Rel. 4.8.2) позволила определить среднюю толщину эпидермиса в μm с учетом акантологических разрастаний у больных псориазом до- и после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии. До лечения она составляла $257,32 \pm 11,89 \mu\text{m}$ (рис. 3.9, 3.11, 5.3), после лечения – $108,61 \pm 8,01 \mu\text{m}$, ($p < 0,001$), а в сравнении с контролем – $107,22 \pm 7,61 \mu\text{m}$ ($p < 0,05$).

Уменьшение толщины эпидермиса более чем в 2 раза свидетельствовало, в частности, об эффективности моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии псориаза.

Следует подчеркнуть, что наиболее выраженная положительная морфологическая динамика при всех 3 способах лечения наблюдалась в отношении таких основных признаков псориаза как паракератоз (рис. 5.2), микроабсцессы Мунро, восстановление зернистого слоя, акантоз (рис. 5.1, 5.2, 5.4) митотическая активность клеток базального слоя (рис. 5.5); клеточная инфильтрация (рис. 5.6).

Согласно современным представлениям, кроме характерных для псориаза нарушений процессов эпидермальной пролиферации и дифференцировки, большую роль в развитии заболевания, ответе на проводимую терапию и длительность ремиссии играет состояние клеточного иммунитета, а именно – дисрегуляция клеточных иммунных реакций [111, 262, 272].

Изучение морфопатогенеза псориаза направлено, главным образом, на исследование роли Т-лимфоцитов. Предполагается, что активация Т-клеток является ключевым моментом в каскаде взаимодействий между клетками воспалительного инфильтрата, сосудами микрогемодикуляторного русла и кератиноцитами, что приводит к развитию клинических проявлений псориаза [111]. Нарушение процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов многими авторами сегодня рассматривается как следствие избыточной продукции цитокинов, хемокинов и факторов роста активированными Т-лимфоцитами. Большое значение в изучении морфогенеза заболевания, тактики лечения и прогноза отводится составу клеточного инфильтрата. Однако его фенотипические особенности дискуссионны [6, 111, 192], четко не отражают патогенетические механизмы псориаза, в зависимости от этого и точки приложения терапевтических воздействий на очаги поражения [102].

Учитывая такие данные, нами было проведено изучение фенотипа клеточных инфильтратов у 15 пациентов с псориазом до- и после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии. Для этого использовали спектр моноклональных антител (МАТ), который включал маркеры: $CD4^+$ (Т-хелперы), $CD8^+$ (Т-супрессоры), $CD68^+$ (макрофаги), $Ki-67^+$ (маркер клеточной пролиферации), $bcl-2^+$ (показатель апоптоза). Титр антител подбирался индивидуально для каждого маркера. Визуализацию первичных антител проводили с помощью высокочувстви-

тельной полимерной системы детекции DAKO Advance. Микроскопическое изучение препаратов и морфометрическое исследование проводили на микроскопе Olympus AX 70 Provis (Olympus, Япония) с помощью программы анализа изображения Analysis-3.2 Pro Soft Imaging (Германия), согласно рекомендациям производителя программного обеспечения.

Иммуноморфологическое исследование (ИГХИ) с МАТ к CD4 и CD8 до лечения характеризовалось резким повышением ($p < 0,05$) числа клеток лимфоцитарного ряда в дермальном инфильтрате с преобладанием цитотоксических CD8⁺-позитивных Т-лимфоцитов (рис. 3.17, 3.18), обнаруживаемых в количестве $78,32 \pm 2,10$ клеток в 10 полях зрения при увеличении (ув. х) микроскопа 200 (в контрольной группе – $15,90 \pm 1,05$ клеток). Обнаруживались CD8⁺-позитивные клетки и в эпидермисе (рис. 3.17, 3.18). В некоторых участках наряду с выраженным преобладанием CD8⁺-позитивных Т-лимфоцитов в дермальных и периваскулярных клеточных инфильтратах, в эпидермисе инфильтрация была слабой и преимущественно очаговой (рис. 3.19).

CD4⁺ Т-лимфоциты-хелперы определялись в количестве $25,48 \pm 0,69$ клеток (в контрольной группе – $14,50 \pm 1,08$ клеток). Все показатели имели достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$). CD4⁺ Т-лимфоциты-хелперы встречались как в дермальных периваскулярных клеточных инфильтратах, так и в эпидермисе (рис. 3.20, 3.21, 3.22). Индекс отношения CD4⁺-хелперы/CD8⁺-супрессоры составил $0,32 \pm 0,01$ (в контроле $0,91 \pm 0,02$) (табл. 5.2).

При изучении фенотипа клеточного инфильтрата, наряду с Т-лимфоцитами отмечено и наличие макрофагов. ИГХИ с МАТ к CD68 до лечения характеризовалось наличием позитивных CD68⁺-макрофагов преимущественно в сосочковом слое дермы, а также в периваскулярных инфильтратах, обнаруживаемых в количестве $22,7 \pm 2,6$ клеток в 10 полях зрения при ув. х200 (рис. 3.23, 3.24) (в контроле $10,1 \pm 0,36$ клеток).

Следует отметить, что наличие, локализация, степень выраженности клеточных инфильтратов с CD68⁺-макрофагами рядом авторов рассматривается, как один из независимых прогностических факторов ремиссии псориаза [6].

Нами также был изучен уровень пролиферативного потенциала кератиноцитов, особенности апоптотической активности кожи в очагах поражения. При ИГ-ХИ с маркером пролиферативной активности кератиноцитов Ki-67⁺ в эпидермисе до лечения обнаружено ее повышение до $50,2 \pm 5,1$ клеток на 100 клеток базального слоя в сравнении с контролем ($9,1 \pm 1,3$) (рис. 3.25, 3.26) ($p < 0,05$).

Для определения показателей апоптоза кератиноцитов и активированных лимфоцитов нами был использован маркер bcl-2 – антиапоптотический белок. Активированные кератиноциты определялись неравномерно в очагах поражения в эпидермисе, в том числе в базальных его отделах и составили $87,8 \pm 23,3$ клеток в 10 полях зрения при ув. х 200 (рис. 3.28, 3.29) (в контроле их $8,2 \pm 2,1$ клеток) ($p < 0,05$).

Для получения показателей количественно-пространственной организации иммуноморфологических структур и их патологических изменений нами также проведено стереометрическое определение объемной доли [1] некоторых (CD68⁺, Ki-67⁺, bcl-2⁺) показателей патологических изменений кожи до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

При компьютерной морфометрии с помощью микроскопа «Primo Star» (Carl Zeiss, ФРГ) и программы анализа изображения Adobe Photoshop, использовался метод наложения точечных сеток на иммуногистохимические срезы с последующим подсчетом числа совпадений точек с профилями исследуемых структур. Доля точек, попавших на структурные профили, оценивала их относительный объем в %. В наших исследованиях относительный объем (доля) CD68⁺-макрофагов в очаге поражения составил 12,6% (рис. 5.19), активированных кератиноцитов (Ki-67⁺) – 18,0% (рис. 5.21), апоптотических кератиноцитов (bcl-2⁺) – 25,0% (рис. 5.23).

Резюмируя результаты морфологического исследования биоптатов пораженной кожи больных псориазом до лечения, констатируем наряду с участками выраженного гипер- и паракератоза, микроабсцессы Мунро, выраженный пролиферативный акантоз, нарушения микрогемоциркуляторного русла дермы и периваскулярную инфильтрацию. Индекс отношения Т-лимфоциты-хелперы (CD4⁺) /

Т-лимфоциты-супрессоры ($CD8^+$) составил $0,32 \pm 0,01$, а количество макрофагов ($CD68^+$), как одного из прогностических факторов ремиссии псориаза составило $22,7 \pm 2,6$ клеток.

Констатировано также повышение маркера пролиферативной активности Ki-67⁺ в эпидермисе до $50,2 \pm 5,1$ клеток базального слоя, в сравнении с контролем ($9,1 \pm 1,3$) (рис. 3.25, 3.26).

Апоптоз (bcl-2⁺) кератиноцитов и активированных лимфоцитов выражался цифрами $87,8 \pm 23,3$ клеток (в контроле их $8,2 \pm 2,1$).

Данные патоморфологического исследования кожи больных псориазом до лечения были нами использованы для разработки, обоснования и оценки эффективности комплексного метода лечения псориаза с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

Средние сроки лечения в I группе сравнения ($n=40$), где у больных псориазом использовали только традиционную терапию и УФО, составили $45,1 \pm 3,0$ дней. К концу лечения устойчивая клиническая ремиссия была достигнута у 8 (20,0%), значительное клиническое улучшение отмечено у 16 (40,0%), незначительное улучшение у 9 (22,5%), клинического эффекта не наблюдали у 7 больных (17,5%). Выраженный терапевтический эффект (устойчивая клиническая ремиссия и значительное клиническое улучшение) был достигнут в 60,0% случаев.

По окончании лечения при устойчивой клинической ремиссии патологические изменения на коже полностью исчезали, а при достигнутом значительном клиническом улучшении индекс PASI снижался на 75,8% ($p < 0,001$), а общая площадь поражения – до $13,0 \pm 0,3\%$. При незначительном улучшении клинической картины эти показатели уменьшались соответственно на 60,8% ($p < 0,001$) и до 12,0% ($p < 0,001$) по сравнению с данными до лечения. У больных с устойчивой клинической ремиссией и значительным клиническим улучшением первые признаки регресса псориатических высыпаний появлялись в конце второй недели, а при незначительном клиническом улучшении – на 2,9-3,4 дня позже. У 7 больных с высокими значениями индекса PASI в процессе ТТ существенной положительной клинической динамики не наблюдали (табл. 4.1).

Пациенты II группы (n=42) получали моно узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию 3-4 раза в неделю (понедельник, среда, четверг, пятница). Под наблюдением находилось 30 мужчин и 12 женщин в возрасте от 23 до 50 лет с папулезно-бляшечным псориазом. У всех пациентов процесс носил распространенный характер.

При опросе и обследовании больных исключались общепринятые противопоказания для проведения любого вида фототерапии: злокачественные новообразования любой локализации в анамнезе и в настоящее время, распространенные пигментные невусы, беременность и период лактации, фотодерматозы, заболевания глаз, эндокринные заболевания или заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др. в стадии декомпенсации.

Всем больным II группы проводили узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию в виде монотерапии, с использованием фототерапевтической панели GH-8-ST (Германия) с силой излучения – $8,78 \text{ мВт/см}^2$, максимальной дозой – $3,3 \text{ Дж/см}^2$ и длиной волны 311 нм. Облучение проводили на расстоянии не более 20 см. Начальные дозы облучения устанавливали (согласно рекомендаций фирмы-изготовителя аппарата) без определения минимальной эритемной дозы, в зависимости от фототипа кожи (табл. 4.2) [16]. В нашем исследовании к II фототипу кожи были отнесены 9 (21,43%) больных, к III фототипу – 33 (78,57%).

У больных с II фототипом начальная доза облучения составляла $0,231 \text{ Дж/см}^2$, с III фототипом – $0,322 \text{ Дж/см}^2$. Разовое увеличение дозы было равномерным и составляло $0,05\text{-}0,1 \text{ Дж/см}^2$, что при достаточной эффективности сводило к минимуму побочные реакции. Через 6-8 часов после 3-4 процедуры обычно появлялась легкая эритема, которая самостоятельно разрешалась через 6-12 часов. При возникновении фотодерматита лечение временно прекращали до разрешения эритемы, а затем возобновляли с разовой дозы, меньшей по сравнению с последней на $0,05\text{-}0,1 \text{ Дж/см}^2$.

Разовую дозу увеличивали до появления признаков регресса псориаза (интенсивное уплощение папул, приобретение бляшками вида колец), после чего оставляли на достигнутом уровне до полного исчезновения высыпаний, и вновь

увеличивали на $0,1 \text{ Дж/см}^2$, если регресс сыпи замедлялся или прекращался. После 20-й процедуры последующие разовые дозы облучения не повышали и они составляли соответственно $1,654$ и $2,305 \text{ Дж/см}^2$. При резистентности к терапии (количество процедур превышало 25) фототерапию прекращали с последующим лечением топическими кортикостероидами. По окончании лечения у всех больных формировался легкий загар.

В результате лечения была достигнута устойчивая клиническая ремиссия у 22 (52,38%) больных, значительное клиническое улучшение – у 14 (33,33%), незначительное клиническое улучшение – у 6 (14,29%). Ни в одном наблюдении не наблюдалось случая без клинического эффекта. Выраженный терапевтический эффект (устойчивая клиническая ремиссия и значительное клиническое улучшение) был достигнут в 85,71% случаев. Исходный индекс PASI с устойчивой клинической ремиссией составлял $19,7 \pm 1,3$ баллов, площадь поражения кожи достигала $21,3 \pm 1,7\%$. Сроки возникновения признаков регресса шелушения, эритемы и инфильтрации составили соответственно $8,4 \pm 1,2$; $10,8 \pm 0,6$ и $10,1 \pm 0,8$ суток.

При значительном клиническом улучшении индекс PASI снижался с $21,4 \pm 1,3$ до $1,7 \pm 0,2$ баллов (на 79,4%; $p < 0,001$), а площадь поражения кожи сокращалась с $22,3 \pm 1,4\%$ до $4,2 \pm 1,0\%$ ($p < 0,001$). Регресс шелушения, эритемы и инфильтрации начинался соответственно на $8,4 \pm 1,0$; $9,8 \pm 0,6$ и $10,1 \pm 0,8$ сутки.

При незначительном клиническом улучшении индекс PASI уменьшался с $22,4 \pm 2,0$ до $9,1 \pm 1,5$ баллов (на 40,6%; $p < 0,05$), а площадь поражения кожи – с $26,5 \pm 2,0\%$ до $7,2 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$). Начало регресса шелушения, эритемы и инфильтрации наблюдали соответственно на $9,5 \pm 0,8$; $10,0 \pm 0,7$ и $11,7 \pm 0,8$ сутки.

В целом по группе индекс PASI снижался на 80,8% (до $3,6 \pm 0,5$ баллов; $p < 0,001$). Переносимость моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии была хорошей у всех больных; при этом отмечали:

- временное незначительное усиление сухости кожи у 6 (14,29%) больных; эти больные после процедур дополнительно смазывали кожу эмолиентом (скинактив эмульсия и др.);

- зуд кожи различной интенсивности, не требующий прекращения лечения – у 4 (9,52%) больных; этим больным дополнительно назначали антигистаминные препараты;
- развитие на открытых участках кожи явлений фотодерматита (без пузырей) – у 3 (7,14%) больных; в этом случае фототерапию приостанавливали на несколько дней до разрешения фотодерматита, для чего назначали антигистаминные препараты и топические кортикостероиды.

Нами проанализирована эффективность моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии при 3-х (I-я подгруппа) и 4-х (II-я подгруппа) разовом облучении в неделю. При сравнительной оценке эффективности моно УФВ-терапии 311 нм по методике 3 или 4 облучения в неделю получены данные, которые представлены в табл. 4.4 и 4.5.

При сравнении результатов лечения выявлено, что обе методики оказались достаточно эффективными: устойчивой клинической ремиссии и значительного клинического улучшения удалось достичь у 82,6% и 89,5% пациентов в I-й и II-й подгруппах соответственно. При этом средняя продолжительность лечения ($6,0 \pm 1,2$ недели) и суммарная доза УФВ излучения ($33,5 \pm 3,7$ Дж/см²) в I-й подгруппе были несколько выше, чем во II-й ($5,3 \pm 1,4$ недель и $29,8 \pm 4,9$ Дж/см² соответственно), при незначительной разнице по другим показателям. Какой-либо зависимости продолжительности устойчивой клинической ремиссии от методики (3-х или 4-х разовое облучение в неделю) узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии не выявлено.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что моно узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия является высокоэффективным и безопасным методом лечения псориаза, что согласуется с данными М. М. Бутаревой (2006) [14], А. М. Талыбовой (2011) [121], В. А. Бабанина и О. А. Притуло (2013) [8] и др.

У пациентов III (основной) группы (n=97), получавших традиционное лечение (без наружной мазевой терапии и УФО) в сочетании с узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапией, на курс 15-20 облучений, устойчивая клиническая ремиссия

достигнута у 63 (64,95%), значительное клиническое улучшение – у 24 (24,74%), незначительное клиническое улучшение – у 10 (10,31%) пациентов. Выраженный клинический эффект (устойчивая клиническая ремиссия и значительное улучшение) был достигнут в 89,7% случаев (табл. 4.6).

Не отмечено отрицательной динамики клинико-морфологических данных, а также негативного влияния на течение сопутствующей соматической патологии, что свидетельствует о безопасности данного метода.

Положительная клиническая динамика у больных III (основной) группы отмечалась через 7-8 дней от начала лечения. По окончании лечения при устойчивой клинической ремиссии патологические изменения на коже полностью исчезали. При достигнутом значительном клиническом улучшении индекс PASI снижался на 78,7% ($p < 0,001$), а общая площадь поражения кожи – на 16,4% по сравнению с данными до лечения. Соответственно возникали несколько позже первые признаки регресса псориазических высыпаний: шелушения – на 1,6-1,8 дня, эритемы – на 1,7-2,3 дня, инфильтрации – на 2,3-2,7 дня. При незначительном клиническом улучшении PASI и площадь поражения кожи уменьшались соответственно на 72,2% ($p < 0,001$) и 23,1% ($p < 0,05$) по сравнению с данными до лечения. Первые признаки регресса шелушения, эритемы и инфильтрации появлялись соответственно на 3,0-4,4; 2,5-3,5 и 3,2-5,0 дней позже в сравнении с группой больных со значительным клиническим улучшением. В целом, у больных III (основной) группы регресс очагов поражения начинался на 6-10 дней быстрее, чем у больных I группы (группа сравнения).

Суммируя результаты анализа эффективности комплексной терапии пациентов с псориазом, можно констатировать, что сочетанный (комплексный) метод лечения (традиционное лечение в сочетании с узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапией) больных III (основной) группы обладает хорошей переносимостью, максимальной противовоспалительной активностью в сравнении с I группой, обеспечивает достижение выраженного терапевтического эффекта (устойчивой клинической ремиссии и значительного клинического улучшения) в 89,7% случаев (рис. 4.1; табл. 4.8).

Для более объективной оценки эффективности лечебных мероприятий, помимо PASI, использовалась математическая оценка долей эффективности разных лечебных воздействий [91]:

1. Устойчивая клиническая ремиссия.

Множественные сравнения для 3 групп.

Критерий хи-квадрат. Двусторонняя критическая область.

Переменные принимают 2 уровня значений.

Chi-square=22,93, число степеней свободы $k=2$.

Различие является статистически значимым на уровне значимости $p<0,001$.

Множественные сравнения. Процедура МЛГ (критерий Мараскуило-Ляха-Гурьянова) [91].

Группы: Group 1, Group 2. Chi-square=8,30.

Различие долей является статистически значимым на уровне значимости $p=0,016$.

Группы: Group 1, Group 3. Chi-square=23,22.

Различие долей является статистически значимым на уровне значимости $p<0,001$.

Группы: Group 2, Group 3. Chi-square=1,44.

Различие долей не является статистически значимым, $p=0,488$.

2. Значительное клиническое улучшение.

Множественные сравнения для 3 групп.

Критерий хи-квадрат. Двусторонняя критическая область.

Переменные принимают 2 уровня значений.

Chi-square=3,39, число степеней свободы $k=2$.

Различие не является статистически значимым, $p=0,184$.

3. Незначительное клиническое улучшение.

Множественные сравнения для 3 групп.

Критерий хи-квадрат. Двусторонняя критическая область.

Переменные принимают 2 уровня значений.

Chi-square=3,51, число степеней свободы $k=2$.

Различие не является статистически значимым, $p=0,173$.

4. Без клинического эффекта.

Множественные сравнения для 3 групп.

Критерий хи-квадрат. Двусторонняя критическая область.

Переменные принимают 2 уровня значений.

Chi-square=25,31, число степеней свободы $k=2$.

Различие является статистически значимым на уровне значимости $p<0,001$.

Множественные сравнения. Процедура МЛГ.

Группы: Group 1, Group 2. Chi-square=7,65.

Различие долей является статистически значимым на уровне значимости $p=0,022$.

Группы: Group 1, Group 3. Chi-square=13,33.

Различие долей является статистически значимым на уровне значимости $p=0,001$.

Группы: Group 2, Group 3. Chi-square=0,00.

Различие долей не является статистически значимым, $p=1,000$.

Анализ данных табл. 4.9, в которой представлена сравнительная характеристика эффективности различных способов лечебного воздействия у больных псориазом в I-II-III группах (Р, % (95% ДИ)) показал, что доля пациентов с устойчивой клинической ремиссией во второй группе составила 52,4% (95% ДИ: 37,0-67,6), что в 2,62 раза выше, чем в первой ($p=0,016$). Сочетание лечебного воздействия узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии и традиционного лечения в III группе (комплексное лечение) позволило увеличить удельный вес данной категории больных уже в 3,25 раза по отношению к I группе ($p=0,001$) и достичь его параметров на уровне 64,9% (95% ДИ: 55,1-74,2). При этом необходимо отметить, что при сравнении данных второй и третьей групп статистически значимых различий по критерию МЛГ в категории устойчивой клинической ремиссии выявить не удалось ($p=0,448$).

При анализе межгрупповых различий по параметрам эффективности лечебного воздействия (категория значительное улучшение и категория незначительное улучшение) можно констатировать, что статистически значимых межгрупповых различий по данным категориям выявлено не было ($p=0,184$ и $p=0,173$ соответственно).

При оценке данных, которые характеризовали категорию больных без клинического эффекта было выявлено, что в первой исследуемой группе удельный вес таких пациентов составил 17,5% (95% ДИ: 7,2-31,1) по сравнению со второй и третьей группами пациентов (больных с категорией отсутствия клинического эффекта в данных группах выявлено не было) ($p < 0,05$).

Терапевтический эффект разработанного комплексного метода лечения зависел от исходной величины индекса PASI, общей площади вовлеченной в патологический процесс кожи и сроков возникновения первых признаков регресса основных дерматологических симптомов болезни. У больных с достигнутой клинической ремиссией и значительным клиническим улучшением исходный индекс PASI чаще всего находился в пределах 7-24 баллов, общая площадь поражения кожи – 19-27%, а четкие признаки положительной клинической динамики наблюдали в интервале 5-14 дней после начала лечения. При более высоких значениях этих показателей результаты лечения, как правило, были хуже.

После проведенного лечения нами были сопоставлены параметры морфофункционального состояния пораженных очагов больных псориазом I, II и III групп (табл. 5.1). Полученные данные позволили сделать заключение, что включение в лечебный комплекс моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии обеспечивает более полную и раннюю нормализацию структуры, метаболизма и функции кожи. С этим, по-видимому, связаны такие клинические эффекты у пациентов III группы, как увеличение в 3,25 раза продолжительности клинической ремиссии. Применение моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии позволило достичь устойчивой клинической ремиссии у 22 (52,4%) пациентов, значительного клинического улучшения – у 14 (33,3%) и незначительного клинического улучшения – у 10 (14,3%).

У всех пролеченных больных I-II-III групп наряду с регрессом псориатических бляшек констатирована положительная динамика морфологических изменений кожи в очагах псориаза. Толщина эпидермиса уменьшилась более чем в 2 раза (от $257,32 \pm 11,89$ до $108,61 \pm 8,01$ μm , $p < 0,001$) после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, что соответствовало показателям здоровой кожи

($107,22 \pm 7,01 \text{ }\mu\text{m}$, $p > 0,05$), исчезал выраженный гипер- и паракератоз; зернистый слой обнаруживался на всем протяжении биоптатов, микроабсцессы Мунро отсутствовали, снижалась митотическая активность. В эпидермисе обнаруживали единичные лимфоциты, изредка встречались макрофаги. В дерме во всех наблюдениях отмечено уменьшение и/или полное отсутствие воспалительных инфильтратов.

ИГХИ в динамике моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии позволили уточнить некоторые механизмы ее действия на кожу больных псориазом.

При ИГХИ с МАТ к Ki-67 в эпидермисе больных после моно УФВ-терапии (311 нм) наблюдали статистически значимое уменьшение числа Ki-67⁺-кератиноцитов от $50,2 \pm 5,1$ до $18,1 \pm 2,2$ ($p < 0,001$) на 100 клеток базального слоя, что согласуется с данными М. М. Бутаревой (2006) [14], однако полной нормализации клеточной пролиферации не происходило (в контроле $9,1 \pm 1,3$ клеток; $p < 0,001$). Снижалась также объемная доля активированных (Ki-67⁺) кератиноцитов от 18,00% до 8,70% (рис. 1).

Показатели апоптоза кератиноцитов и активированных лимфоцитов, которые определяли при помощи маркера bcl-2, после моно УФВ (311 нм) терапии снижались в 2 раза (от $87,8 \pm 13,3$ до $42,4 \pm 12,5$ клеток; $p < 0,001$), а при сравнении показателей bcl-2 клеток и контроля ($8,2 \pm 2,1$) $p < 0,001$.

Различия содержания пролиферирующих клеток в группе из 15 здоровых добровольцев ($9,1 \pm 1,3$ клеток) и больных II группы после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии были статистически значимыми ($p < 0,05$). Корреляционных связей между процентом уменьшения содержания белка Ki-67 и клиническими показателями нами не было выявлено. Следует, однако, подчеркнуть, что выявленные изменения гистоморфологической картины кожи и пролиферативной активности у всех больных имели однонаправленный характер и происходили на фоне разрешения или улучшения клинических симптомов псориаза.

ИГХИ с МАТ к CD4 и CD8 лимфоцитам до лечения характеризовалось резким повышением количества клеток лимфоцитарного ряда в дермальном инфильтрате с преобладанием цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов-супрессоров,

обнаруживаемых в количестве $78,32 \pm 1,10$ клеток (в контроле их $15,90 \pm 1,05$) ($p < 0,001$).

$CD4^+$ Т-лимфоциты-хелперы определялись в количестве $25,48 \pm 0,69$ клеток (в контроле $14,50 \pm 1,08$ клеток, $p < 0,05$).

Индекс отношения $CD4^+/CD8^+$ составил $0,32 \pm 0,01$ (в контроле – $0,91 \pm 0,02$) ($p < 0,05$) (табл. 5.2).

Эти данные согласуются с результатами исследования L. Cabrijan и соавт. (2009) [192], однако противоречат данным А. М. Вавилова и соавт. (2000) [50] в пользу преобладания Т-хелперного звена.

В биоптатах кожи после лечения отмечалось уменьшение объема воспалительного инфильтрата, а показатели лимфоцитов обоих фенотипов снижались, варьируя от 13 до 40 клеток. Уровень $CD4^+$ Т-лимфоцитов составил $16,23 \pm 1,00$ клеток ($p < 0,05$), а $CD8^+$ Т-лимфоцитов – $26,26 \pm 1,36$ клеток ($p < 0,05$); индекс отношения $CD4^+$ -хелперы/ $CD8^+$ -супрессоры составил $0,62 \pm 0,06$ ($p < 0,05$).

Отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между показателями $CD8^+$ и индекса $CD4^+/CD8^+$ после лечения и контрольной группы (табл. 5.2)

Таким образом, моно узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия, уменьшая количество Т-лимфоцитов, преимущественно за счет $CD8^+$ -лимфоцитов, объясняет клинический эффект регресса псориатических элементов за счет цитотоксического эффекта на Т-клеточную пролиферацию в очагах поражения при псориазе, тем самым подавляя иммунологическую реакцию. Полученные нами данные позволили считать индекс отношения $CD4^+/CD8^+$ – $0,60$ - $0,62$ объективным показателем эффективности и иммуногистохимическим пороговым критерием адекватности проводимого лечения.

Кроме того нами выявлено существенное снижение количества $CD68^+$ макрофагов в клеточных инфильтратах до- и после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии от $22,7 \pm 2,6$ клеток до $11,4 \pm 3,6$ клеток ($p < 0,05$), что совпадает с мнением В. А. Бабанина (2012) [6] рассматривать этот показатель как один из независимых прогностических факторов течения псориаза, и может служить прогностическим критерием в оценке ремиссии заболевания и ее длительности.

Торпидность псориаза к терапии характеризовалась сохранением в дерме, особенно периваскулярно, разных по фенотипу, распространенности и плотности клеточных инфильтратов, с преобладанием в инфильтратах $CD8^+$ -лимфоцитов-супрессоров, $CD68^+$ -макрофагов, с примесью небольшого количества полиморфноядерных лейкоцитов, изредка и плазматических клеток.

Несмотря на клинический регресс высыпаний, у больных псориазом в соединительной ткани дермы сохранялись дистрофические изменения коллагеновых волокон (рис. 5.8), явления продуктивного эндовакулита (рис. 5.13) и различной степени выраженности лимфогистиоцитарные инфильтраты (рис. 5.2, 5.6), что более выражено при использовании традиционного лечения ($0,97 \pm 0,32$ баллов; кратность изменения в 3,3 раза) и менее – при моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии ($0,46 \pm 0,06$ баллов; кратность изменения в 5,6 раза) и может обусловить возникновение обострений, обосновывает целесообразность поддерживающей и/или противорецидивной терапии.

Данные особенностей лечебного патоморфоза кожи, приведенные в табл. 5.1, показали, что наиболее быстро и эффективно регресс патологических морфологических изменений происходил в III (основной) группе пациентов, леченных комплексно с использованием УФВ-излучения (311 нм). При исследовании в этой группе обнаружались минимальные остаточные явления – $0,39 \pm 0,07$ баллов; кратность изменения в 7,25 раза. Вместе с тем, несмотря на выраженную эффективность этого метода терапии, остается относительно высоким процент остаточных явлений в соединительной ткани и микрогемоциркуляторном русле ($0,49 \pm 0,10$ баллов; кратность изменения в 7,4 раза) и клеточной инфильтрации ($0,79 \pm 0,20$ баллов; кратность изменения в 4,5 раза).

Сопоставляя параметры морфофункционального состояния кожи больных псориазом I и III групп после проведенного лечения, следует отметить, что использование узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в сочетании с традиционной обеспечивает более полную и раннюю нормализацию структуры, метаболизма и функции кожи, способствует возрастанию уровня ее оксигенации, что обес-

печивает более стойкий клинический эффект и увеличивает продолжительность ремиссии дерматоза в 3,25 раза.

Тенденция к нормализации показателя экспрессии Ki-67⁺ свидетельствует о антипролиферативном эффекте УФВ (311 нм) излучения, что позволяет отнести его к одному из методов патогенетической терапии псориаза.

Диспансерное наблюдение за пролеченными больными псориазом показало, что у больных I группы, получавших традиционное лечение, через 6 месяцев после его окончания стабильное состояние кожного процесса было отмечено у 33,4% пациентов, а спустя 12 месяцев после окончания терапии – лишь у 16,5%.

Представляется значимой оценка отдаленных результатов изучаемых нами методов лечения псориаза при использовании узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в сравнении с традиционным лечением. Так, через 6 месяцев после окончания терапии клиническая ремиссия была зарегистрирована у больных II и III групп в 87,6 и 91,2% соответственно. Спустя 12 месяцев 86,5% больных III группы и 78,7% – II группы отмечали отсутствие рецидивов заболевания, в то время как в I группе традиционного лечения на «состояние клинической ремиссии» указали только 16,5% лиц.

Дальнейшее наблюдение за больными (2-3 года) показало, что при использовании узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в 3,25 раза увеличивается межрецидивный период и отмечается более легкое течение кожного процесса при обострениях/рецидивах заболевания, зачастую регрессирующих после наружной терапии.

Таким образом, существенное повышение эффективности терапии (устойчивая клиническая ремиссия + значительное клиническое улучшение) больных II группы (85,7%), получавших моно узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию, и III группы (89,7%) – при сочетанном (комплексном) лечении (традиционное лечение и узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия) в сравнении с традиционным лечением больных I группы (60,0%) свидетельствует о высокой эффективности и безопасности использования узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в комплексном лечении больных псориазом.

Проведенная математическая оценка (Р, % (95% ДИ)) также подтвердила, что сочетание лечебного воздействия узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии и традиционного лечения в III группе больных позволило увеличить в 3,25 раза удельный вес устойчивой клинической ремиссии по отношению к I группе больных традиционного лечения ($p < 0.001$) и достичь его параметров на уровне 64,9% (95% ДН: 55,1-74,2) в сравнении с I группой – 20,0% (95% ДИ: 8,9-34,1). При этом необходимо отметить, что при сравнении данных II и III групп статистически значимых различий по критерию Мараскуило-Ляха-Гурьянова [91] в категории устойчивой клинической ремиссии выявить не удалось ($p = 0,448$).

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение и новое решение научной задачи, которое заключается в разработке комплексного метода лечения больных распространенным вульгарным псориазом с использованием разных режимов узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, направленного на снижение длительности и частоты рецидивов с учетом выявленных гистологических, морфометрических, гистохимических, иммуноморфологических нарушений кожи и их коррекции.

1. Показано, что в условиях Донецкого промышленного экологически неблагоприятного региона преобладали распространенные формы псориаза (PASI в среднем $30,9 \pm 9,7$ баллов), преимущественно в трудоспособном возрасте больных (от 20 до 50 лет), с поражением суставов (у 10,84% больных) и ногтевых пластинок (у 50,91% больных), с частыми рецидивами и непродолжительными ремиссиями.

2. Разработан метод лечения больных распространенным вульгарным псориазом, представляющий комбинацию традиционной терапии и воздействия узкополосного (311 нм) УФВ-излучения, который позволил ($p < 0,001$) довести удельный вес больных с клинической ремиссией и значительным улучшением дерматоза до 89,7% больных, по сравнению с традиционной терапией (60,0%), с выраженной тенденцией к нормализации морфологических изменений кожи. Сочетание лечебного воздействия традиционной и узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии позволило в III (основной) группе больных увеличить в 3,25 раза ($p < 0,001$) удельный вес пациентов с устойчивой клинической ремиссией [64,9 (95%, ДИ: 55,1-74,2)] по отношению к I группе традиционного лечения [20,0 (95% ДИ: 8,9-34,1)].

3. Отмечено в биоптатах кожи больных псориазом до лечения, наряду с участками выраженного гипер- и паракератоза, микроабсцессами Мунро, выраженным пролиферативным акантозом, нарушениями микрогемоциркуляторного русла, резкое повышение количества клеток лимфоцитарного ряда в дермальном инфильтрате с преобладанием $CD8^+$ -клеток ($78,32 \pm 1,10$ клеток) над $CD4^+$ -

клетками ($25,48 \pm 0,69$ клеток) и $CD68^+$ -клетками ($22,7 \pm 2,6$ клеток). Индекс $CD4^+/CD8^+$ составил $0,32 \pm 0,01$.

4. Установлено, что после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии наблюдалась, наряду с регрессом псориатических бляшек, положительная динамика морфологических изменений кожи: уменьшалась толщина эпидермиса с учетом акантоза (от $257,32 \pm 11,89$ $\mu\text{м}$ до $108,61 \pm 8,01$ $\mu\text{м}$), исчезали гипер- и паракератоз, микроабсцессы Мунро, восстанавливался зернистый слой, снижались митотическая активность базальных клеток (от $50,2 \pm 5,1$ до $18,1 \pm 2,2$ Ki-67⁺-клеток) и их объемная доля (от 18,00% до 8,70%), и апоптоз кератиноцитов (от $87,8 \pm 23,3$ до $42,4 \pm 12,5$ bcl-2⁺-клеток) и их объемной доли (от 25,00% до 10,20%).

5. Показано, что в биоптатах кожи после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии значительно уменьшался объем воспалительного инфильтрата: $CD4^+$ -клеток (от $25,48 \pm 0,69$ до $16,23 \pm 1,0$), $CD8^+$ -клеток (от $78,32 \pm 2,10$ до $26,26 \pm 1,35$) и $CD68^+$ -клеток (от $22,76 \pm 11,89$ до $11,40 \pm 3,60$) с уменьшением объемной доли последних с 12,60% до 5,10%. Повышение индекса $CD4^+/CD8^+$ от $0,32 \pm 0,01$ до $0,62 \pm 0,06$ позволили считать его значение – 0,60-0,62 (в контроле $0,91 \pm 0,02$; $p < 0,05$) объективным показателем эффективности и иммуногистохимическим пороговым критерием адекватности проводимого лечения.

6. Выявленные особенности лечебного патоморфоза кожи имели односторонний характер и происходили на фоне регресса клинических симптомов псориаза, что свидетельствовало об антипролиферативном, противовоспалительном и иммуносупрессивном действии узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии и позволяет расценивать ее как эффективный патогенетический метод лечения псориаза.

7. Констатировано, что, несмотря на клинический регресс высыпаний псориаза, в соединительной ткани дермы сохранялись различной степени выраженности лимфоцитарные инфильтраты на фоне дистрофических изменений коллагеновых волокон, явлений продуктивного эндovasкулита, наиболее выраженных при традиционном лечении ($0,97 \pm 0,32$ баллов), менее – после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии ($0,46 \pm 0,16$ баллов) в сравнении с ком-

бинацией традиционной терапии и узкополосного (311 нм) УФ-В излучения ($0,39 \pm 0,07$ баллов). Выявленные изменения могут обусловить возникновение обострений псориаза, обосновывают целесообразность поддерживающей и/или противорецидивной терапии дерматоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия больных распространенным вульгарным псориазом обладает выраженным антипролиферативным, противовоспалительным и иммуносупрессивным, действием, не требует использования фотосенсибилизаторов и позволяет достичь максимального терапевтического эффекта (85,7%) при минимальном повреждающем воздействии на кожу. При ее сочетании с традиционным лечением его эффективность достигает 89,7%.

2. Использование методики 4-разового УФВ-излучения (311 нм) в неделю позволяет достичь лечебного эффекта, эквивалентного 3-разовому облучению в неделю, в более короткие сроки и меньшей суммарной дозой облучения в Дж/см².

3. Индекс $CD4^+/CD8^+ = 0,60-0,62$ можно расценивать как объективный показатель эффективности и иммуногистохимический пороговый критерий адекватности узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

4. Использование для повышения объективизации оценки и динамического контроля эффективности узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, наряду с индексом PASI и клеточной пролиферации (Ki-67), компьютерного морфометрического (стереометрического) исследования биоптатов кожи способствует получению показателей количественно-пространственной организации морфологических структур и их патологических изменений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВП	– вульгарный псориаз
ИГХИ	– иммуногистохимические исследования
МАТ	– моноклональные антитела
МЛГ	– критерий Мараскуило-Ляха-Гурьянова
ТТ	– традиционная терапия
Узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия и УФВ 311 нм	
	– узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 311 нм
УФО	– ультрафиолетовое излучение
Bcl-2	– маркер антиапоптотического белка
CD4 ⁺	– Т-лимфоциты хелперы
CD8 ⁺	– Т-лимфоциты супрессоры
CD68 ⁺	– макрофаги
Ki-67	– маркер степени клеточной пролиферации
μm	– мкм – микрометры
PASI	– индекс площади поражения кожи и тяжести псориатического процесса
Vvi	– относительный объем структуры ткани

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г. Г. Основы количественной патологической анатомии [Текст] / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина. – 2002. – 237 с.
2. Андрашко, Ю. В. Оптимальна комбінація емолієнта й фототерапії при псоріазі [Текст] / Ю. В. Андрашко, Т. І. Чечерська // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол. – 2014. – № 4 (55). – С. 70–82.
3. Ассоциация полиморфизма гена IL12B с предрасположенностью к псориазу в популяции Северо-Западного региона России [Текст] / В. Р. Хайрутдинов, А. Ф. Михайличенко, А. А. Пискунова [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – № 6. – С. 25–28.
4. Ассоциация полиморфизмов в генах TNFAIP3 и TNIP1 с предрасположенностью к развитию псориаза в Российской популяции [Текст] / А. А. Кубанов, О. С. Кожушная, Н. В. Фриго [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2013. – № 6. – С. 49–53.
5. Асцатуров, Г. Є. Досвіт комбінованого застосування вузькоспектральної УФВ-терапії та зволожуючих засобів при лікуванні хворих на псоріаз [Текст] / Г. Є. Асцатуров // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2013. – № 1-4. – С. 151–155.
6. Бабанин, В. А. Макрофагальная активность – маркер эффективности лечения больных псориазом узкополосным ультрафиолетом В 311 нм [Текст] / В. А. Бабанин // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол. – 2013. – № 2 (49). – С. 37–47.
7. Бабанин, В. А. Супрессивный эффект узкополосной ультрафиолет В (311 нм) терапии на лимфоцитарную инфильтрацию в очаге воспаления при бляшечном псориазе [Текст] / В. А. Бабанин // Укр. мед. альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 10–14.
8. Бабанин, В. А. Стратегия лечения больных бляшечным псориазом при использовании узкополосной ультрафиолет В (NB-UVB, 311 нм) терапии [Текст] /

В. А. Бабанин, О. А. Притуло // Дерматология и венерология (Харьков). – 2013. – № 1 (59). – С. 45–52.

9. Баткаев, Э. А. Ультрафиолетовая средневолновая фототерапия узкого спектра 311 нм в лечении псориаза [Текст] / Э. А. Баткаев, И. А. Чистякова // Вестн. последипл. мед. образования. – 2013. – № 4. – С. 29–30.

10. Беловол, А. Н. Нарушение регуляторных механизмов апоптоза в патогенезе псориаза [Текст] / А. Н. Беловол, Н. А. Рыжкова // Дерматология и венерология (Харьков). – 2010. – № 1 (47). – С. 31–34.

11. Белоногов, Р. Н. Изменение уровня молекул, опосредующих миграцию лимфоцитов в кожу, у больных псориазом [Текст] / Р. Н. Белоногов, Т. Г. Рукша // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2013. – № 1. – С. 37–41.

12. Беляев, Г. М. Современный взгляд на проблему лечения больных псориазом [Текст] / Г. М. Беляев // Дерматология и венерология (Харьков). – 2009. – № 3 (45). – С. 7–16.

13. Бутарева, М. М. Опыт применения узкополосной средневолновой УФ-терапии с длиной волны 311 нм в лечении больных распространенным псориазом [Текст] / М. М. Бутарева // Вестн. дерматол. венерол. – 2006. – № 4. – С. 40–42.

14. Бутарева, М. М. Узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 311 нм в терапии больных псориазом с учетом изменения пролиферативной активности клеточных элементов кожи: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / М. М. Бутарева. – М., 2006. – 26 с.

15. Василевская, Е. А. Изменения морфофункционального состояния кожи больных псориазом под воздействием эксимерного лазера: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / Е. А. Василевская. – М., 2007. – 23 с.

16. Владимиров, В. В. Роль классификации фототипов кожи при выборе рациональной фототерапии [Текст] / В. В. Владимиров // Вестн. дерматол. венерол. – 2009. – № 4. – С. 65–68.

17. Владимиров, В. В. Средневолновое ультрафиолетовое излучение широкого спектра (селективная фототерапия) в фототерапии хронических дерматозов [Текст] / В. В. Владимиров, Е. В. Владимирова // Соврем. проблемы дерматовенерол., иммунол., врач. косметол. – 2009. – № 1. – С. 46–50.

18. Владимирова, Е. В. Фототерапия хронических дерматозов узкополосным ультрафиолетовым излучением 311 нм [Текст] / Е. В. Владимирова, В. В. Владимиров // Клин. дерматол. венерол. – 2010. – № 3. – С. 82–86.

19. Влияние узкополосной (311 нм) фототерапии на показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных псориазом [Текст] / А. М. Талыбова, Е. В. Владимирова, О. Ю. Олисова, В. В. Владимиров // Клин. дерматол. венерол. – 2011. – № 1. – С. 80–82.

20. Выбор генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК. Разработка протокола исследования для изучения прогнозирования эффективности и безопасности ультрафиолетовой терапии больных псориазом [Текст] / М. Б. Жилова, Н. Л. Каганова, Н. В. Фриго [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2009. – № 6. – С. 59–66.

21. Генетические факторы этиологии и патогенеза псориаза [Текст] / Н. В. Кунгуров, Н. Н. Филимонкова, В. И. Голубцов, С. А. Корхмазова // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – № 1. – С. 25–27.

22. Горский, В. С. Влияние бактериального иммуномодулятора на уровень сывороточных провоспалительных цитокинов у больных псориазом [Текст] / В. С. Горский, А. Л. Тищенко, Н. С. Руднева // Клин. дерматол. венерол. – 2012. – № 6. – С. 75–79.

23. Данилов, С. И. Рецепторы и лиганды иммунокомпетентных клеток у больных различными фенотипами псориаза [Текст] / С. И. Данилов, С. Л. Кашутин // Клин. дерматол. венерол. – 2010. – № 2. – С. 111–114.

24. Данилов, С. И. Сравнительная оценка активности адгезии и фагоцитоза агрегатов тромбоцитов нейтрофилами и моноцитами у больных

атопическим дерматитом и псориазом [Текст] / С. И. Данилов, С. Л. Кашутин, Ю. С. Дегтяр // Клин. дерматол. венерол. – 2010. – № 4. – С. 59–61.

25. Дегтярев, О. В. Патогенетическая роль нарушений липидного профиля при псориазе [Текст] / О. В. Дегтярев, О. А. Меснянкина // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2015. – № 1. – С. 30–33.

26. Дерматовенерология, 2010: Клинические рекомендации [Текст] / Под ред. А. А. Кубановой. – М.: ДЭКС-Пресс, 2010. – 428 с.

27. Дерматовенерология: Национальное руководство [Текст] / Под общ. ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова. – М.: Гэотар-Медиа, 2013. – 1024 с.

28. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3 т. [Текст] / К. Вольф, Л. А. Голдсмит, С. И. Кац [и др.]; пер. с англ. Под общ. ред. А. А. Кубановой. – М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – Т. 1. – 868 с.

29. Динамика показателей экспрессии белков факторов роста у больных псориазом на фоне фототерапии [Текст] / В. В. Чикин, М. Б. Жилова, В. А. Смольяникова, М. А. Нефедова // Вестн. дерматол. венерол. – 2015. – № 3. – С. 87–95.

30. Динамика трансформирующего фактора роста- β при УФ-терапии с длиной волны 311 нм у больных псориазом [Текст] / А. А. Кубанова, М. М. Бутарева, М. В. Савватеева, Л. И. Маркушева // Вестн. дерматол. венерол. – 2006. – № 5. – С. 53–55.

31. Дмитрук, В. С. Опыт применения экзогенного мелатонина в комплексной терапии псориаза [Текст] / В. С. Дмитрук, А. В. Зуев, Л. В. Стрига // Клин. дерматол. венерол. – 2011. – № 2. – С. 63–65.

32. Жилова, М. Б. Современные аспекты фототерапии псориаза [Текст] / М. Б. Жилова, М. М. Бутарева, В. А. Волнухин // Вестн. дерматол. венерол. – 2010. – № 3. – С. 27–32.

33. Жилова, М. Б. Фототерапия псориаза: основные механизмы действия [Текст] / М. Б. Жилова, В. А. Волнухин // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2014. – № 6. – С. 32–36.
34. Жилова, М. Б. Клинические проявления фотоповреждения кожи при многокурсовой фототерапии больных псориазом [Текст] / М. Б. Жилова, В. А. Волнухин, А. С. Дворников // Вестн. дерматол. венерол. – 2014. – № 6. – С. 114–120.
35. Жилова, М. Б. Молекулярные маркеры риска развития злокачественных новообразований кожи у больных псориазом, получающих фототерапию [Текст] / М. Б. Жилова, А. А. Кубанова // Вестн. дерматол. венерол. – 2014. – № 6. – С. 62–68.
36. Жилова, М. Б. Клиническая эффективность ротации методов фототерапии (ПУВА-терапия и УФВ-311) у больных со среднетяжелыми формами псориаза [Текст] / М. Б. Жилова, В. В. Чикин // Вестн. дерматол. венерол. – 2015. – № 1. – С. 67–75.
37. Жилова, М. Б. Плоскоклеточный рак кожи у больного псориазом, получавшего многокурсовую фототерапию [Текст] / М. Б. Жилова, В. А. Смольяникова // Вестн. дерматол. венерол. – 2015. – № 1. – С. 92–98.
38. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации [Текст] / Л. Ф. Знаменская, Л. Е. Мелехина, Е. В. Богданова, А. А. Минеева // Вестн. дерматол. венерол. – 2012. – № 5. – С. 20–29.
39. Загртдинова, Р. М. Сосудистые нарушения у больных псориазом, возможности их коррекции [Текст] / Р. М. Загртдинова // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2006. – № 3. – С. 19–23.
40. Знаменская, Л. Ф. Препараты ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в терапии больных псориазом [Текст] / Л. Ф. Знаменская // Вестн. дерматол. венерол. – 2010. – № 6. – С. 7–15.
41. Знаменская, Л. Ф. Протеомные технологии в изучении патогенеза псориаза [Текст] / Л. Ф. Знаменская // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – № 3. – С. 27–33.

42. Знаменская, Л. Ф. Механизм реализации биологического действия фактора опухоли-альфа при псориазе [Текст] / Л. Ф. Знаменская, Ю. Ю. Егорова, С. В. Зитнер // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – № 2. – С. 13–17.

43. Знаменская, Л. Ф. Первый клинический опыт применения препарата устекинумаб (Стелара) в терапии больных псориазом в России [Текст] / Л. Ф. Знаменская, С. И. Свищенко // Вестн. дерматол. венерол. – 2012. – № 2. – С. 48–52.

44. Иванов, О. Л. Новые подходы в наружной терапии псориаза: эффективность двухступенчатой схемы дайвобет + дайвонекс [Текст] / О. Л. Иванов, А. Н. Львов // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2005. – № 6. – С. 49–51.

45. Изменения гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом [Текст] / А. Г. Васильев, Д. В. Заславский, А. П. Трашков [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – № 5. – С. 88–90.

46. Изучение взаимосвязи антигенов гистосовместимости и фенотипа N-ацетилирования у больных псориазом узбекской популяции [Текст] / Ш. И. Ибрагимов, Г. Т. Мансурова, У. А. Маматкулов, М. Р. Махсудов // Вестн. дерматол. венерол. – 2010. – № 1. – С. 67–69.

47. Изучение генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза [Текст] / А. А. Минеева, О. С. Кожушная, В. А. Волнухин [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2012. – № 3. – С. 30–38.

48. Изучение липидного спектра кожи у больных псориазом [Текст] / В. С. Дмитрук, А. В. Зуев, В. М. Солятова [и др.] // Клин. дерматол. венерол. – 2011. – № 2. – С. 25–27.

49. Изучение экспрессии генов C-JUN, JUN-B, JUN-D и C-FOS для оценки эффективности лечения псориаза низкоинтенсивным лазерным излучением [Текст] / В. В. Соболев, А. Г. Соболева, А. Д. Золотаренко [и др.] // Клин. дерматол. венерол. – 2013. – № 1. – С. 16–21.

50. Иммуноморфологические исследования Т-лимфоцитов в коже больных псориазом [Текст] / А. М. Вавилов, В. А. Самсонов, Л. Е. Димант, Л. Э. Завалишина // Вестн. дерматол. венерол. – 2000. – № 4. – С. 32–33.
51. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии [Текст] / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, Дж. Ф. Николас [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2010. – № 1. – С. 35–47.
52. Иммунохимические исследования при псориазе [Текст] / А. И. Новиков, А. В. Кононов, В. А. Охлопков [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2003. – № 3 – С. 26–28.
53. К вопросу о трансформации псориаза в Т-клеточную злокачественную лимфому кожи: клинические наблюдения [Текст] / Е. М. Лезвинская, Е. Д. Нефедов, Л. Б. Важбин, Н. В. Махнева // Клин. дерматол. венерол. – 2014. – № 2. – С. 54–60.
54. Катунина, О. Р. Иммуноморфологическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата при псориазе [Текст] / О. Р. Катунина // Вестн. дерматол. венерол. – 2005. – № 2. – С. 25–28.
55. Катунина, О. Р. Исследование пораженной кожи больных псориазом в процессе лечения инфликсимабом (морфологический анализ) [Текст] / О. Р. Катунина, Л. Ф. Знаменская, Ю. И. Матушевская // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – № 3. – С. 58–62.
56. Катунина, О. Р. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО- α в очагах пораженной кожи больных псориазом [Текст] / О. Р. Катунина, А. В. Резайкина // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – № 4. – С. 25–30.
57. Катунина, О. Р. Роль распознающих рецепторов в инициации иммунного воспаления в коже больных псориазом [Текст] / О. Р. Катунина, А. В. Резайкина, О. И. Колыхалова // Вестн. дерматол. венерол. – 2010. – № 5. – С. 84–88.
58. Катунина, О. Р. Толл-подобные рецепторы – возможная молекулярная мишень для биологической терапии псориаза [Текст] / О. Р. Катунина, А. В. Резайкина // Вестн. дерматол. венерол. – 2012. – № 3. – С. 55–57.

59. Кашутин, С. Л. Экспрессия молекул адгезии, связанных с миграцией лейкоцитов, у больных псориазом [Текст] / С. Л. Кашутин, С. И. Данилов, Е. Н. Верещагина // Клини. дерматол. венерол. – 2012. – № 4. – С. 86–89.
60. Клинико-биохимический статус у больных псориазом и методы его коррекции [Текст] / Ю. С. Бутов, А. С. Васенова, А. С. Шмакова, О. М. Ипатова // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2009. – № 5. – С. 23–27.
61. Клинико-морфологическая оценка эффективности препарата сульфасалазин при псориазе, протекающем на фоне болезни Крона [Текст] / Н. В. Галиева, А. Л. Пирузян, И. М. Корсунская // Клини. дерматол. венерол. – 2012. – № 3. – С. 44–46.
62. Ключарева, С. В. Оценка лечебно-косметических средств при терапии псориаза [Текст] / С. В. Ключарева // Клини. дерматол. венерол. – 2014. – № 5. – С. 58–64.
63. Комаревцева, В. В. Измерение показателей качества жизни у больных псориазом [Текст] / В. В. Комаревцева // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2003. – № 5. – С. 20–23.
64. Комбинация кальципотриола и бетаметазона в лечении псориаза [Текст] / Л. С. Круглова, В. В. Мордовцева, О. В. Жукова, Д. Н. Серова // Клини. дерматол. венерол. – 2014. – № 6. – С. 54–63.
65. Комбинированное лечение тяжелых форм псориаза [Текст] / Л. С. Круглова, Е. Н. Шарапова, О. В. Жукова, А. М. Бабушкин // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2013. – № 1. – С. 34–36.
66. Короткий, Н. Г. Псориаз как следствие включения β -стрептококков в микробиоценозе кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза) [Текст] / Н. Г. Короткий, М. Ю. Песляк // Вестн. дерматол. венерол. – 2005. – № 1. – С. 9–18.
67. Корсунская, И. М. Препараты кальципотриола в терапии псориаза [Текст] / И. М. Корсунская, С. Е. Зеленцова, Е. А. Василевская // Вестн. дерматол. венерол. – 2007. – № 3. – С. 45–46.

68. Кравченя, С. С. Некоторые клинико-иммунологические особенности эндотоксина при псориазе [Текст] / С. С. Кравченя, А. Л. Бакулев, А. А. Свистунов // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2005. – № 3. – С. 21–23.
69. Круглова, Л. С. Активированный пиритион цинка – возможность длительного контроля над псориазом / Л. С. Круглова, М. А. Ермилова, Р. А. Шаблий // Клини. дерматол. венерол. – 2012. – № 1. – С. 67–71.
70. Круглова, Л. С. Оценка эффективности и безопасности применения малых доз метотрексата и УФ-В 311 нм у пациентов с распространенным псориазом [Текст] / Л. С. Круглова, О. В. Жукова, Е. Н. Шарапова // Клини. дерматол. венерол. – 2013. – № 4. – С. 56–61.
71. Кубанов, А. А. К вопросу о потенциальных рисках канцерогенности фототерапии у больных псориазом [Текст] / А. А. Кубанов, М. Б. Жилова // Вестн. дерматол. венерол. – 2014. – № 5. – С. 60–67.
72. Кубанов, А. А. Молекулярно-генетические исследования предрасположенности к развитию псориаза среди населения Российской Федерации: изучение полиморфизмов генов TNFAIP3, TNIP1, TYK2 и REL [Текст] / А. А. Кубанов, А. А. Минеева // Вестн. дерматол. венерол. – 2014. – № 5. – С. 73–80.
73. Кубанова, А. А. Иммуноморфология и морфогенез очагов пораженной кожи при псориазе [Текст] / А. А. Кубанова, О. Р. Катунина // Вестн. дерматол. венерол. – 2010. – № 1. – С. 70–79.
74. Кузнецов, А. В. Лечение вульгарного псориаза иммунобиологическими препаратами [Текст] / А. В. Кузнецов // Дерматолог (Киев). – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 63–69.
75. Курдина, М. И. Новое в системной терапии псориаза [Текст] / М. И. Курдина // Клини. дерматол. венерол. – 2011. – № 5. – С. 54–59.
76. Кутасевич, Я. Ф. Современный взгляд на проблему псориаза [Текст] / Я. Ф. Кутасевич // Дерматология и венерология (Харьков). – 2002. – № 2 (16). – С. 3–10.

77. Лечение больных псориазом ультрафиолетовой средневолновой фототерапией узкого спектра 311 нм [Текст] / В. В. Владимиров, Л. В. Меньшикова, И. Г. Черемухина [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2004. – № 4. – С. 29–32.

78. Лившиц, Е. Г. Патоморфологические особенности кожи при различных формах псориаза [Текст] / Е. Г. Лившиц // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2006. – № 5. – С. 35–36.

79. Липидный спектр сыворотки крови у больных псориазом с избыточной массой тела [Текст] / Е. П. Топычанова, Н. Н. Филимонкова, Ю. М. Бочкарев, Н. В. Киселева // Клин. дерматол. венерол. – 2013. – № 1. – С. 57–60.

80. Литус, А. И. Псориаз в Украине: современные подходы к решению проблемы [Электронный ресурс] [Текст] / А. И. Литус, Ю. В. Андрашко, О. А. Каденко // Укр. мед. часопис (Киев). – 2012. – № 10. – Режим доступа: [URLhttp://umj.com.ua/article/40994/](http://umj.com.ua/article/40994/).

81. Мавров, Г. И. Ангиогенез при псориазе [Текст] / Г. И. Мавров, Е. И. Сариан // Дерматология и венерология (Харьков). – 2012. – № 2 (56). – С. 36–41.

82. Мавров, Г. И. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных обычным псориазом [Текст] / Г. И. Мавров, Е. И. Сариан // Дерматология и венерология (Харьков). – 2012. – № 3 (57). – С. 58–63.

83. Матушевская, Е. В. Вопросы безопасности и эффективности системной терапии псориаза [Текст] / Е. В. Матушевская, Е. В. Свирцевская, Ю. И. Матушевская // Клин. дерматол. венерол. – 2014. – № 2. – С. 4–9.

84. Микрюков, А. В. Особенности псориаза у больных с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / А. В. Микрюков // Клин. дерматол. венерол. – 2013. – № 6. – С. 52–57.

85. Молекулярные маркеры в прогнозировании клинической эффективности инфликсимаба у больных псориазом [Текст] / И. Н. Лесная, Н. В. Фриго, Н. А. Каганова [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2010. – № 1. – С. 57–66.

86. Новые высокоэффективные препараты в лечении псориаза [Текст] / Н. Г. Короткий, А. А. Кубылинский, А. А. Тихомиров [и др.] // Клини. дерматол. венерол. – 2014. – № 3. – С. 77–81.
87. Новый подход к комплексной терапии псориаза [Текст] / В. В. Соболев, Е. В. Денисова, И. М. Корсунская [и др.] // Клини. дерматол. венерол. – 2015. – № 2. – С. 82–86.
88. Олисова, О. Ю. Фототерапия узкого спектра 311 нм в лечении различных дерматозов [Текст] / О. Ю. Олисова, А. В. Микрюков, Е. Г. Верхотурова // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2008. – № 5. – С. 52–57.
89. Олисова, О. Ю. Фототерапия псориаза [Текст] / О. Ю. Олисова, К. В. Смирнов, И. Я. Пинсон // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2006. – № 3. – С. 38–42.
90. Опыт эффективной терапии больных тяжелым псориазом [Текст] / Н. В. Кунгуров, Н. В. Зильберберг, М. М. Кохан [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2012. – № 1. – С. 76–83.
91. Основы компьютерной биостатистики [Текст] / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк: Папакица Е.К. – 2006. – 212 с.
92. Оценка соматического, психологического и социального компонентов качества жизни больных псориазом [Текст] / С. Л. Кашутин, М. В. Бондаренко, С. И. Данилов, С. В. Ключарева // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2013. – № 6. – С. 28–30.
93. Оценка состояния цитокинового профиля у больных псориазом на фоне иммуномодулирующей терапии [Текст] / В. А. Охлопков, Е. К. Медведчиков, Т. И. Долгих [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2010. – № 4. – С. 33–39.
94. Павлова, О. В. Новые аспекты патогенеза псориаза: психонейроиммунные взаимодействия [Текст] / О. В. Павлова, Ю. К. Скрипкин // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2007. – № 3. – С. 9–12.

95. Пашинян, А. Г. Особенности липидного обмена у больных псориазом на фоне сопутствующего метаболического синдрома [Текст] / А. Г. Пашинян, Е. В. Донцова // Вестн. дерматол. венерол. – 2014. – № 4. – С. 40–45.
96. Персонализированный подход к выбору терапии больных псориазом с учетом результатов молекулярно-генетических исследований [Текст] / Л. Ф. Знаменская, Н. В. Фриго, С. В. Ротанов [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2010. – № 5. – С. 77–83.
97. Пинегин, Б. В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза [Текст] / Б. В. Пинегин, О. Л. Иванов, В. Б. Пинегин // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2013. – № 3. – С. 19–25.
98. Пинсон, И. Я. Эффективность фототерапии УФВ-лучами узкого спектра эксимерного лазера при лечении различных клинических форм псориаза [Текст] / И. Я. Пинсон // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2006. – № 1. – С. 19–21.
99. Поиск новых молекулярных мишеней для антицитокиновой терапии больных иммунозависимым заболеванием кожи – псориазом [Текст] / А. А. Кубанов, Н. В. Фриго, С. В. Ротанов [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2012. – № 4. – С. 24–34.
100. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 при псориазе [Текст] / А. В. Громова, А. В. Чаплыгин, В. О. Матицин [и др.] // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2007. – № 3. – С. 4–8.
101. Потеекаев, Н. Н. Современный взгляд на топическую терапию псориаза [Текст] / Н. Н. Потеекаев, Д. Н. Серов // Клин. дерматол. венерол. – 2013. – № 3. – С. 92–96.
102. Притуло, О. А. Терапия NB-UVB (311 нм) как современный патогенетически обоснованный метод коррекции системного воспаления у больных псориазом [Текст] / О. А. Притуло, В. А. Бабанин // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол. – 2012. – № 1 (44). – С. 19–24.
103. Прогноз течения вульгарного псориаза с использованием данных генотипирования толл-подобных рецепторов 4-го и 9-го типов [Текст] / В. А.

Охлопков, А. И. Новиков, А. В. Кононов [и др.] // Клини. дерматол. венерол. – 2013. – № 4. – С. 16–21.

104. Прохоренков, В. И. Липидный обмен при псориазе и методы его коррекции [Текст] / В. И. Прохоренков, Т. М. Вандышева // Вестн. дерматол. венерол. – 2002. – № 3. – С. 17–24.

105. Психологические аспекты качества жизни больных псориазом [Текст] / Т. В. Раева, Н. П. Ишутина, С. Л. Матусевич, А. Б. Котельникова // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2006. – № 4. – С. 32–35.

106. Различие показателей воспалительного ответа в коже при распространенном вульгарном псориазе и псориатическом артрите [Текст] / А. Ю. Громова, А. В. Чаплыгин, А. В. Самцов [и др.] // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2005. – № 5. – С. 23–27.

107. Распространенность генетических факторов риска псориаза среди населения Российской Федерации [Текст] / А. А. Кубанов, А. А. Кубанова, А. Э. Карамова, А. А. Минеева // Вестн. дерматол. венерол. – 2014. – № 6. – С. 69–76.

108. Результаты изучения генетических факторов предрасположенности к псориазу среди населения Российской Федерации [Текст] / А. А. Минеева, О. С. Кожушная, Л. Ф. Знаменская [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2013. – № 5. – С. 78–90.

109. Репертуар Т-клеточных рецепторов при некоторых иммунозависимых дерматозах [Текст] / А. А. Парамонов, Л. Н. Каюмова, С. А. Брускин [и др.] // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2015. – № 4. – С. 34–41.

110. Роль оксида азота в нормальной физиологии организма и при псориазе (обзор литературы) [Текст] / Ю. С. Бутов, А. А. Архипенкова, О. Г. Суколина, А. Г. Туманян // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2005. – № 3. – С. 24–28.

111. Роль Т-регуляторных клеток в патогенезе псориаза [Текст] / В. Р. Хайрутдинов, А. Ф. Михайличенко, М. С. Мухина [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – № 5. – С. 78–86.

112. Смягчающие и кератолитические средства в комплексной терапии псориаза [Текст] / И. М. Корсунская, Л. Ш. Тогоева, М. И. Багаева, Е. Н. Лукьянова // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – № 6. – С. 77–79.
113. Современные методы терапии больных псориазом [Текст] / Л. Ф. Знаменская, С. В. Яковлева, В. А. Волнухин, Е. В. Пирогова // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – № 1. – С. 11–14.
114. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза [Текст] / В. Р. Хайрутдинов, А. В. Самцов, А. Ф. Михаличенко [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2007. – № 1. – С. 3–7.
115. Состояние гипофизарно-тиреоидной системы у больных псориазом [Текст] / Р. М. Загртдинова, М. А. Филимонов, М. А. Иванова, С. А. Орлов // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2006. – № 2. – С. 20–24.
116. Сравнительная эффективность узкополосной УФВ-терапии 311 нм при псориазе [Текст] / О. Ю. Олисова, В. В. Владимиров, К. В. Смирнов, А. М. Талыбова // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2011. – № 1. – С. 36–40.
117. Суколина, О. Г. Роль оксида азота в патогенезе псориаза [Текст] / О. Г. Суколина, Э. А. Баткаев // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2006. – № 1. – С. 21–24.
118. Суханова, Н. М. Иммуноморфологические маркеры нарушения дифференцировки и пролиферации в коже больных псориазом [Текст] / Н. М. Суханова // Вестн. дерматол. венерол. – 2003. – № 3. – С. 29–31.
119. Суханова, Н. М. Дайвонекс (кальципотриол) в комплексной терапии больных псориазом с учетом иммуногистохимических показателей кожи [Текст] / Н. М. Суханова, В. А. Самсонов, В. А. Смольяникова // Вестн. дерматол. венерол. – 2003. – № 4. – С. 26–29.
120. Сухарев, А. В. Вульгарный псориаз: особенности патогенеза и терапии [Текст] / А. В. Сухарев, Р. Н. Назаров, М. И. Юрчик // Рос. журнал кожн. и венер. болезней. – 2009. – № 2. – С. 23–27.
121. Талыбова, А. М. Ближайшие и отдаленные результаты фототерапии средневолновым ультрафиолетовым излучением 311 нм с учетом изучения

иммунного статуса и морфофункционального состояния кожи больных псориазом: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / А. М. Талыбова. – М., 2011. – 19 с.

122. Тлиш, М. М. Клинико-морфологические особенности каплевидного псориаза [Текст] / М. М. Тлиш, Н. Л. Сычева, Л. А. Фаустов // Клини. дерматол. венерол. – 2012. – № 5. – С. 65–71.

123. Тяжелые системные побочные эффекты топической стероидной терапии псориаза [Текст] / Н. С. Потекаев, А. Н. Львов, В. В. Фадеев, В. В. Самойленко // Клини. дерматол. венерол. – 2013. – № 1. – С. 31–37.

124. Угрюмова, Е. В. Адемeтионин в цитостатической терапии псориаза / Е. В. Угрюмова // Вестн. дерматол. венерол. – 2010. – № 2. – С. 52–56.

125. Фалько, Е. В. Нарушения липидного обмена при псориазической болезни [Текст] / Е. В. Фалько, Б. С. Хышиктуев // Дальневост. мед. журнал. – 2009. – № 2. – С. 118–122.

126. Филимонкова, Н. Н. Гепатопротекторы и пиритион цинка в комплексной терапии больных псориазом [Текст] / Н. Н. Филимонкова, Ю. В. Воробьева, Е. П. Топычканова // Клини. дерматол. венерол. – 2013. – № 5. – С. 79–83.

127. Филимонкова, Н. Н. Дерматотропные средства в комплексной терапии псориаза [Текст] / Н. Н. Филимонкова, Я. В. Кашеева, К. А. Чуверова // Клини. дерматол. венерол. – 2010. – № 1. – С. 35–38.

128. Фототерапія псоріазу: українські перспективи [Текст] / Ю. В. Андрашко, Г. Е. Асцатуров, Б. В. Литвиненко, Б. М. Паращук // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2010. – № 3-4. – С. 148–152.

129. Хаитов, К. Н. Особенности течения распространенного псориаза у однояйцевых близнецов [Текст] / К. Н. Хаитов, Ф. В. Тураходжаева, Н. Б. Бобобекова // Клини. дерматол. венерол. – 2010. – № 2. – С. 45–47.

130. Хайрутдинов, В. Р. Генетический паспорт больного псориазом [Текст] / В. Р. Хайрутдинов // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – № 4. – С. 14–19.

131. Хайрутдинов, В. Р. Роль CD11c-позитивных клеток в патогенезе псориаза [Текст] / В. Р. Хайрутдинов // Вестн. дерматол. венерол. – 2012. – № 3. – С. 58–64.
132. Хисматуллина, З. Р. О лечебном уходе за кожей больных вульгарным псориазом [Текст] / З. Р. Хисматуллина, О. Р. Мухамадеева, Р. У. Даниленко // Клини. дерматол. венерол. – 2015. – № 4. – С. 50–53.
133. Хлебникова, А. Н. Современные подходы к наружной терапии псориаза / А. Н. Хлебникова // Вестн. дерматол. венерол. – 2012. – № 1. – С. 86–91.
134. Цветкова, Г. М. Патоморфология болезней кожи: руководство для врачей [Текст] / Г. М. Цветкова, В. В. Мордовцева, А. М. Вавилов, В. Н. Мордовцев. – М.: Медицина, 2003. – 496 с.
135. Экспрессия матриксных металлопротеиназ при псориазе и атеросклерозе [Текст] / М. Е. Саутин, А. Г. Соболева, А. Д. Золотаренко [и др.] // Вестн. дерматол. венерол. – 2013. – № 1. – С. 27–29.
136. Экспрессия FOXP3 в коже при псориазе [Текст] / А. С. Бельтюкова, К. А. Сысоев, М. М. Хобейш [и др.] // Иммунология, 2010. – № 6. – С. 318–321.
137. Эффективность и безопасность лечения больных тяжелыми формами псориаза [Текст] / А. Л. Бакулева, С. С. Кравчяня, Н. А. Слесаренко, А. А. Шабогина // Вестн. дерматол. венерол. – 2010. – № 2. – С. 72–83.
138. Яковенко, Г. Т. Адеметионин в комплексной терапии псориаза [Текст] / Г. Т. Яковенко, И. М. Корсунская, Л. Г. Кривошапов // Клини. дерматол. венерол. – 2011. – № 6. – С. 59–62.
139. A classification of psoriasis according to phenotype [Text] / C. E. Griffiths, E. Christophers, J. N. W. M. Barker [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2007. – Vol. 156. – P. 258–262.
140. A phase III, randomized, controlled trial of the fully human IL-12/23 mAb briakinumab in moderate – to – severe psoriasis [Text] / K. B. Gordon, R. G. Langley, A. B. Gottlieb [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2012. – Vol. 132. – P. 304–314.

141. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study of MEDI – 545, an anti-interferon-alpha monoclonal antibody, in subjects with chronic psoriasis [Text] / R. Bissonette, K. Papp, C. Maari [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2010. – Vol. 62. – P. 427–436.
142. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment [Text] / W. Lapolla, B. A. Yentzer, J. Bagel [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2011. – Vol. 64. – P. 936–949.
143. A systematic review of antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis [Text] / C. M. Owen, R. J. Chalmers, T. O’Sullivan, C. E. Griffiths // Br. J. Dermatol. – 2001. – Vol. 145. – P. 886–890.
144. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis [Text] / N. N. Mehta, R. Li, P. Krishnamoorthy [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 224. – P. 218–221.
145. An open-label study of alefacept plus ultraviolet B light as combination therapy for chronic plaque psoriasis [Text] / J. P. Ortonne, A. Khemis, J. Y. Koo, J. Choi // JEADV. – 2005. – Vol. 19. – P. 556–563.
146. Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function [Text] / M. Holzer, P. Wolf, M. Inzinger [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2014. – Vol. 134. – P. 635–642.
147. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report [Text] / S. H. Ibbotson, D. Bilsland, N. H. Cox [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2004. – Vol. 151. – P. 283–297.
148. Armstrong, A. W. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies [Text] / A. W. Armstrong, C. T. Harskamp, E. J. Armstrong // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 68. – P. 654–662.
149. Asawanonda, P. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study [Text] / P. Asawanonda, Y. Natectongrungsak // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54. – P. 1013–1018.

150. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis [Text] / D. H. Solomon, E. Massarotti, R. Garg [et al.] // *J. Am. Med. Acad.* – 2011. – Vol. 305. – P. 2525–2531.
151. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patient with psoriasis [Text] / J. J. Wu, K. Y. Poon, J. C. Channal [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2012. – Vol. 48. – P. 1244–1250.
152. Association of cyclosporine and 311 nm UVB in the treatment of moderate to severe forms of psoriasis: new strategic approach [Text] / C. Franchi, G. Cainelli, E. Frigerio [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 17. – P. 401–406.
153. Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis [Text] / S. Arias-Santiago, J. Orgas-Molina, L. Castellote-Caballero [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 337–344.
154. Boehncke, W. H. The „psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity [Text] / W. H. Boehncke, S. Boehncke, A. M. Tobin // *Exp. Dermatol.* – 2011. – Vol. 20. – P. 303–307.
155. Buckland, J. Psoriasis: anti-VEGF antibody therapy for psoriasis? [Text] / J. Buckland // *Nature Reviews Rheumatol.* – 2010. – Vol. 119. – P. 45.
156. Cai, Y. New insights of T cells in pathogenesis of psoriasis [Text] / Y. Cai, C. Fleming, J. Yan // *Cell. Mol. Immunol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 302–309.
157. Calcipotriol monotherapy versus calcipotriol plus UVA 1 versus calcipotriol plus narrowband UVB in the treatment of psoriasis [Text] / A. V. Roussaki-Schulze, C. Kouskousis, E. Klimi [et al.] // *Drugs Exp. Clin. Res.* – 2005. – Vol. 31. – P. 169–174.
158. Canavese, M. Vascular endothelial growth factor and psoriasis pathogenesis: major culprit, treatment target, or possible biomarker? [Text] / M. Canavese, J. Schaub // *Int. J. Clin. Rew.* – 2011. – Vol. 7. – P. 112–116.
159. Carcinogenic risk of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review [Text] / E. Archier, S. Devaux, E. Castela [et al.] // *JEADV.* – 2012. – Vol. 26, Suppl. 3. – P. 22–31.

160. Characteristics of psoriasis in Greece: an epidemiological study of a population in a sunny Mediterranean climate [Text] / D. Rigopoulos, S. Gregoriou, A. Katrinaki [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 20. – P. 189–195.

161. Circulating Th17, Th22 and Th1 cells are increased in psoriasis [Text] / S. Kagami, H. L. Rizzo, J. J. Lee [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – Vol. 130. – P. 1373–1383.

162. Clinical, quality of life, patient adherence, and safety outcomes of short-course (12 weeks) treatment with cyclosporine in patients with severe psoriasis (the practice study) [Text] / S. Swimberghe, P. D. Ghislain, E. Daci [et al.] // *Ann. Dermatol.* – 2013. – Vol. 25. – P. 28–35.

163. Clinical photomedicine [Text] / Eds. H. W. Lim, N. A. Soter. – NY – Basel – Hong Kong: Marcel Dekker Inc. – 1993. – 326 p.

164. Cohort study of malignancies and hospitalized infectious events in treated and untreated patients with psoriasis and a general population in the United States [Text] / A. B. Kimball, J. Schenfeld, N. A. Accortt [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 173. – P. 1183–1190.

165. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis [Text] / I. G. Baeta, F. V. Bittencourt, B. Gontijo [et al.] // *An. Bras. Dermatol.* – 2014. – Vol. 89. – P. 735–744.

166. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis [Text] / C. E. Griffiths, B. E. Strober, van de P. C. M. Kerkhof [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 118–128.

167. Comparison of weekly and daily incremental protocols of narrowband ultraviolet B phototherapy for psoriasis [Text] / D. D. Altiner, T. Ilknur, E. Fetil [et al.] // *JEADV.* – 2006. – Vol. 20. – P. 1076–1080.

168. Correlation between reversal of DNA methylation and clinical symptoms in psoriatic epidermis following narrowband UVB phototherapy [Text] / X. Gu, E. Nylander, P. Coates [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2015. – Vol. 135. – P. 2077–2083.

169. Dawe, R. S. A randomized comparison of methods of selecting narrowband UV-B starting dose to treat chronic psoriasis [Text] / R. S. Dawe, H. M. Cameron, S. Yule // *Arch. Dermatol.* – 2011. – Vol. 147. – P. 168–174.
170. Dawe, R. S. Narrowband UV-B phototherapy clears psoriasis through a combination of local and systemic effects-reply [Text] / R. S. Dawe, J. Ferguson // *Arch. Dermatol.* – 2003. – Vol. 139. – P. 665–666.
171. De Rie, M. A. Low-dose narrowband UVB phototherapy combined with topical therapy is effective in psoriasis and does not inhibit systemic T-cell activation [Text] / M. A. de Rie // *Dermatology.* – 1998. – Vol. 196. – P. 412–417.
172. Demonstration of UVB-induced synthesis of 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol), in human skin by microdialysis [Text] / B. Lehmann, W. Sauter, P. Knuschke [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – 2003. – Vol. 295. – P. 24–28.
173. Di Cesare, A. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis [Text] / A. di Cesare, P. di Meglio, F. O. Nestle // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 1339–1350.
174. Diffey, B. L. The challenge of follow-up in narrowband ultraviolet B phototherapy [Text] / B. L. Diffey, P. M. Farr // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 157. – P. 344–349.
175. Domm, S. Combination therapy in the treatment of psoriasis [Text] / S. Domm, U. Mrowietz // *J. German. Soc. Dermatol.* – 2010. – Vol. 8. – P. 1–8.
176. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study [Text] / S. Boehncke, R. Salgo, J. Garbaraviciene [et al.] // *JEADV.* – 2011. – Vol. 25. – P. 1187–1193.
177. Effective narrowband UVB radiation therapy suppress the IL-23/IL17 axis in normalized psoriasis plaques [Text] / L. M. Johnson-Huang, M. Suarez-Farinas, M. Sullivan-Whalen [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – Vol. 130. – P. 2654–2663.
178. Effective Treatment of Psoriasis with Narrow-Band UVB Phototherapy is linked to suppression of the IFN and Th17 pathways [Text] / E. Racz, E. P. Prens, D. Kurek [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2011. – Vol. 131. – P. 1547–1558.

179. Efficacy of the 308 nm excimer laser for the treatment of psoriasis: results of a multicenter study [Text] / S. R. Feldman, B. G. Mellen, T. S. Hourman [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 46. – P. 900–906.
180. Elloso, M. M. Targeting the Th17 pathway in psoriasis [Text] / M. M. Elloso, M. Gomez-Angelats, A. M. Fourie // J. Leukos. Biol. – 2012. – Vol. 92. – P. 1187–1197.
181. Epidemiology and clinical features of pediatric psoriasis in tertiary referral psoriasis clinic [Text] / H. H. Kwon, S. J. Na, S. J. Jo, J. I. Youn // J. Dermatol. – 2012. – Vol. 39. – P. 260–264.
182. Epidemiology and quality of life of patients with psoriasis in Chile [Text] / F. Valenzuela, P. Silva, M. P. Valdes, K. Papp // Actas Dermosifiliogr. – 2011. – Vol. 102. – P. 810–816.
183. Etanercept downregulates the Th17 pathway and decreases the IL-17+/IL-10+ cells ratio in patients with psoriasis vulgaris [Text] / E. Antiga, W. Volpi, E. Cardilicchia // J. Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 32. – P. 1221–1232.
184. Evers, A. W. Treatment nonadherence and long-term effects of narrowband UV-B therapy in patients with psoriasis [Text] / A. W. Evers, M. Kleinpenning, T. Smits // Arch. Dermatol. – 2012. – Vol. 146. – P. 198–199.
185. Ferahbas, A. Micronucleus evaluation in mitogen-stimulated lymphocytes of narrow-band (311 nm TL-01) UVB-treated patients [Text] / A. Ferahbas // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. – 2004. – Vol. 20. – P. 81–85.
186. Fischer, T. UV-light treatment of psoriasis [Text] / T. Fischer // Acta. Derm. Venereol. – 1976. – Vol. 56. – P. 473–479.
187. Foxp3⁺ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesion skin [Text] / H. J. Bovenschen, P. C. Kerkhof, P. E. Erp [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2011. – Vol. 131. – P. 1853–1860.
188. Frequency and clonality of peripheral γ^{δ} T-cells in psoriasis patients receiving antitumour necrosis factor α therapy [Text] / J. Kelsen, A. Dige, M. Christensen [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2014. – Vol. 177. – P. 142–148.

189. Fry, L. Triggering psoriasis the role of infections and medications [Text] / L. Fry, B. S. Baker // Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 25. – P. 606–615.
190. Gelfand, J. M. Comparative effectiveness of commonly used systemic treatments or phototherapy for moderate to severe plaque psoriasis in the clinical practice setting [Text] / J. M. Gelfand, J. Wan, K. C. Duffin // Arch. Dermatol. – 2012. – Vol. 148. – P. 487–494.
191. Genetic factors explain variation in the age at onset of psoriasis: a population-based twin study [Text] / A. S. Lonnberg, L. Skov, D. L. Duffy [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2016. – Vol. 96. – P. 35–38.
192. Growth CD4 and CD8 lymphocytes and macrophages in psoriasis [Text] / L. Cabrijan, J. Lipozencic, T. Batinac [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2009. – Vol. 17. – P. 162–165.
193. Hearn, R. M. Is there a skin cancer risk with narrowband ultraviolet B phototherapy? Preliminary data from the second phase of the Dundee follow-up study [Text] / R. M. Hearn, R. S. Dawe, A. Keit // Br. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 155. – P. 866–867.
194. Heidenreich, R. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis [Text] / R. Heidenreich, M. Rocken, K. Ghoreschi // Int. J. Exp. Pathol. – 2009. – Vol. 90. – P. 232–248.
195. Henseler, T. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris [Text] / T. Henseler, E. Cristophers // J. Am. Acad. Dermatol. – 1985. – Vol. 13. – P. 450–456.
196. Higgins, E. Alcohol, smoking and psoriasis [Text] / E. Higgins // Clin. Exp. Dermatol. – 2000. – Vol. 25. – P. 107–110.
197. High density cholesterol level as predictor of clinical response to anti-TNF-alpha therapy in psoriatic patients [Text] / R. Saraceno, S. Rizza, S. Faleri [et al.] // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2013. – Vol. 27. – P. 903–908.
198. Huerta, C. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population [Text] / C. Huerta, E. Rivero, L. A. Rodriguez // Arch. Dermatol. – 2007. – Vol. 143. – P. 1559–1565.

199. Identification of novel proinflammatory human skinhoming Vy9V52 T-cell subset with potential role in psoriasis [Text] / U. Laggner, P. di Meglio, G. K. Perera [et al.] // J. Immunol. – 2011. – Vol. 187. – P. 2783–2793.

200. IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocytes antimicrobial peptide expression [Text] / A. Johnston, X. Xing, A. M. Guzman [et al.] // J. Immunol. – 2011. – Vol. 186. – P. 2613–2622.

201. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN γ are not [Text] / K. Wolk, H. S. Haugen, W. Xu [et al.] // J. Mol. Med. – 2009. – Vol. 87. – P. 523–536.

202. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis [Text] / J. R. Chan, W. Blumenschein, E. Murphy [et al.] // J. Exp. Med. – 2006. – Vol. 203. – P. 2577–2587.

203. IL-8, IL-12 and IL-10 cytokines generation by neutrophils, fibroblasts and neutrophils-fibroblasts interaction in psoriasis [Text] / E. Glowacka, P. Lewkowicz, H. Rotsztein [et al.] // ADV. Med. Sci. – 2010. – Vol. 55. – P. 254–260.

204. Immune functions and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in psoriasis [Text] / C. Albanesi, C. Scarponi, D. Bosisio [et al.] // Autoimmunity. – 2010. – Vol. 43. – P. 215–219.

205. Impact of depression on risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death in patients with psoriasis: a Danish Nationwide Study [Text] / A. Egeberg, U. Khalid, G. Hilmargislasen [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2016. – Vol. 96. – P. 218–221.

206. Impact of systemic treatment of psoriasis on inflammatory parameters and markers of comorbidities and cardiovascular risk: results of a perspective longitudinal observation study [Text] / H. Montaudie, C. Albert-Sabonnadiere, E. Acquacaida [et al.] // JEADV. – 2014. – Vol. 28. – P. 1186–1191.

207. In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB phototherapy: Is it time to quit 20% increments? [Text] / G. Bostege, H. Akinci, S. Sahin [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2006. – Vol. 55. – P. 269–271.

208. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy [Text] / R. M. R. Hearn, A. C. Kerr, K. F. Rahim [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 159. – P. 931–935.

209. Increased expression of IL-12p70 and IL-23 by multiple dendritic cell and macrophage subsets in plaque psoriasis [Text] / N. Yawalkar, G. G. Tschanner, R. Hunger [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2009. – Vol. 54. – P. 99–105.

210. Increased prevalence of advanced liver fibrosis in patients with psoriasis: a cross-sectional analysis from the Rotterdam study [Text] / E. A. M. van der Voort, E. M. Kofhler, T. Nijsten [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2016. – Vol. 96. – P. 213–217.

211. Induction of IL-17+ T-cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. [Text] / L. Kryczek, A. T. Bruce, J. E. Gudjonsson // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181. – P. 4733–4741.

212. Interferon – γ CCR5 expressions in invariant natural killer T-cells and CCL5 expression in capillary veins of dermal papillar correlate with development of psoriasis vulgaris [Text] / F. Kono, T. Honda, W. Aini [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2014. – Vol. 170. – P. 1048–1055.

213. Interleukin – 36 γ (IL-1F9) identifies psoriasis among patients with erythroderma [Text] / J. Braegelman, A. M. D'Erme, S. Akmal [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2016. – Vol. 96. – P. 386–387.

214. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and in vivo: implications in psoriasis pathogenesis [Text] / Y. Carrier, H. L. Ma, H. E. Ramon [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2011. – Vol. 131. – P. 2428–2437.

215. Involvement of interleukin-21 in the epidermal hyperplasia of psoriasis [Text] / R. Carruso, E. Botti, M. Sarra [et al.] // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1013–1015.

216. Jacobs, H. The role of narrowband UV-B plus alegacept combination therapy in the treatment of psoriasis [Text] / H. Jacobs, L. Winterfield, F. Kim. // Arch. Dermatol. – 2008. – Vol. 144. – P. 1067–1068.

217. Jariwala, S. P. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis [Text] / S. P. Jariwala // Arch. Dermatol. Res. – 2007. – Vol. 299. – P. 359–366.

218. Kacalac-Rzepka, A. Analysis of the chosen parameters of metabolic status in patients with psoriasis [Text] / A. Kacalac-Rzepka, M. Kiedrowicz, R. Maleszka // Ann. Acad. Med. Stetin. – 2013. – Vol. 59. – P. 12–17.

219. Keratinocyte apoptosis in epidermal remodeling and clearance of psoriasis induced by UV radiation [Text] / S. Weatherhead, P. Farr, D. Tamieson [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2011. – Vol. 131. – P. 1916–1926.

220. Kofoed, K. New drugs and treatment targets in psoriasis [Text] / K. Kofoed, L. Skov, Cl. Zachariae // Acta Derm. Venereol. – 2015. – Vol. 95. – P. 133–139.

221. Kwon, H. H., Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? [Text] / H. H. Kwon, I. H. Kwon, J. I. Youn // Int. J. Dermatol. – 2012. – Vol. 51. – P. 53–58.

222. Lee, E. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature [Text] / E. Lee, J. Koo, T. Berger // Int. J. Dermatol. – 2005. – Vol. 44. – P. 355–360.

223. Leenutaphong, V. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis [Text] / V. Leenutaphong, P. Nimkulrat, S. Sudtim // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. – 2000. – Vol. 16. – P. 202–206.

224. Lehmann, B. The UVB-induced synthesis of vitamin D₃ and 1 α , 25 – dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) in organotypic cultures of keratinocytes: Effectiveness of the narrowband Philips TL-01 fluorescent lamp (311 nm) [Text] / B. Lehmann, P. Knuschke, M. Meurer // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2006. – Vol. 16. – P. 84–90.

225. Lim, J. L. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of nonmelanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients [Text] / J. L. Lim, R. S. Stern // *J. Invest. Dermatol.* – 2005. – Vol. 124. – P. 505–513.

226. Liu, Y. Psoriasis: genetic associations and immune system changes [Text] / Y. Liu, J. G. Krueger, A. M. Bowcock // *Genes Immun.* – 2007. – Vol. 8. – P. 1–12.

227. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years [Text] / A. B. Kimball, K. B. Gordon, S. Fakharzaden [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 166. – P. 861–872.

228. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis [Text] / E. A. Dowlatabadi, E. A. van der Voort, L. R. Arends [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 169. – P. 266–282.

229. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis [Text] / A. M. Lin, C. J. Rubin, R. Khandpur [et al.] // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 187. – P. 490–500.

230. Matrix metalloproteinase – 19 is expressed by keratinocytes in psoriasis [Text] / S. Suomela, A.-L. Kariniemi, U. Impola [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2003. – Vol. 83. – P. 108–114.

231. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: a systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing-scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation [Text] / S. Menting, P. M. Dekker, J. Limpens [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2015. – Vol. 96. – P. 23–28.

232. Micali, G. Etanercept reduces symptoms and severity of psoriasis after cessation of cyclosporine therapy: results of the score study [Text] / G. Micali, D. Willmann-Theis, L. Mallbris // *Acta Derm. Venereol.* – 2015. – Vol. 95. – P. 57–61.

233. Michailidis, C. Notch2, notch4 gene polymorphisms in psoriasis vulgaris [Text] / C. Michailidis, A. Karpouzis, N. Kourmouli // *Eur. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 146–153.

234. Monfrecola, G. Retinoids and phototherapy for psoriasis [Text] / G. Monfrecola, A. Baldo // *J. Rheumatol. Suppl.* – 2009. – Vol. 83. – P. 71–72.

235. Mrowietz, U. Cyclosporine as maintenance therapy in patients with severe psoriasis [Text] / U. Mrowietz // J. Am. Acad. Dermatol. – 2013. – Vol. 69. – P. 308–309.
236. Naldi, L. Epidemiology of comorbidities in psoriasis [Text] / L. Naldi, S. Mercuri // Dermatologic Therapy. – 2010. – Vol. 23. – P. 114–118.
237. Naldi, L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporine, and biologics: facts and controversies [Text] / L. Naldi // Clinics in Dermatology – 2010. – Vol. 28. – P. 88–92.
238. Narrow-band UVB induced apoptosis in human keratinocytes [Text] / B. M. Aufiero, H. Talwar, C. Young [et al.] // J. Photochem. Photobiol. – 2006. – Vol. 82. – P. 132–139.
239. Narrowband-UVB irradiation decreases the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated T-cells [Text] / H. Sigmundsdottir, A. Johnston, J. E. Gudjonsson [et al.] // Arch. Dermatol. Res. – 2005. – Vol. 297. – P. 39–42.
240. Narrowband UV-B phototherapy, alefacept, and clearance of psoriasis [Text] / F. J. Legat, A. Hofer, A. Wackernagel [et al.] // Arch. Dermatol. – 2007. – Vol. 143. – P. 1016–1022.
241. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? [Text] / R. S. Dawe, N. J. Wainwright, H. Cameron, J. Ferguson // J. Dermatol. – 1998. – Vol. 138. – P. 833–839.
242. Narrow-band ultraviolet-B simulates proliferation and migration of cultured melanocytes [Text] / C. S. Wu, C. S. Yu, C. S. Wu [et al.] // Exp. Dermatol. – 2004. – Vol. 13. – P. 755–763.
243. Narrow-band UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis [Text] / K. Storbeck, E. Holzle, P. Lehmann [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – Vol. 28. – P. 227–234.
244. Natural killer cells in psoriasis [Text] / A. M. Tobin, L. Lynch, B. Kirby, C. O'Farrelly // Innate Immun. – 2011. – Vol. 3. – P. 403–410.
245. 308 nm excimer laser therapy for psoriasis [Text] / L. Kemeny, B. Bonis, A. Dobozy [et al.] // Arch. Dermatol. – 2001. – Vol. 137. – P. 95–96.

246. 312-nanometer ultraviolet B light (narrowband UVB) induces apoptosis of T-cells within psoriasis lesions [Text] / M. Ozawa, K. Ferenczi, T. Kikuchi [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 198. – P. 711–718.

247. Neil, K. Narrowband UV-B phototherapy clears psoriasis through a combination of local and systemic effects [Text] / K. Neil, Ph. D. Gibbs // *Arch. Dermatol.* – 2003. – Vol. 139. – P. 665.

248. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study [Text] / M. Weishcer, A. Blum, F. Eberhard [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2004. – Vol. 84. – P. 370–374.

249. Noonan, F. P. Immunosuppression by ultraviolet B radiation: initiation by urocanin acid [Text] / F. P. Noonan, E. C. de Fabo // *Immunology Today.* – 1992. – Vol. 13. – P. 250–254.

250. Observation of psoriasis in the absence of therapeutic intervention identifies two unappreciated morphologic variants, thin-plaque and thick-plaque psoriasis, and their associated phenotypes [Text] / T. E. Christensen, K. P. Callis, J. Papenwfuß [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol. 126. – P. 2397–2403.

251. Oxidation reduction is a key process for successful treatment of psoriasis by narrow-band UVB phototherapy [Text] / X. Gu, E. Nylander, Ph. J. Coates, K. Nylander // *Acta Derm. Venereol.* – 2015. – Vol. 95. – P. 140–146.

252. Parrish, J. A. Action spectrum for phototherapy of psoriasis [Text] / J. A. Parrish, K. F. Jaenicke // *J. Invest. Dermatol.* – 1976. – Vol. 76. – P. 359–362.

253. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines [Text] / E. Fitch, E. Harper, I. Scorcheva [et al.] // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2007. – Vol. 9. – P. 461–467.

254. Paediatric onset psoriasis is associated with ERAP1 and IL23R loci, LCE3C – LCE3B deletion and HLA-C*06 [Text] / J. G. Bergboer, A. M. Oostveen, M. E. de Jager [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 167. – P. 922–925.

255. PHOENIX 1, PHOENIX 2, and ACCEPT investigators. An update on the long-term safety experience of ustekinumab: results from the psoriasis clinical

development program with up to four years of follow-up [Text] / K. Reich, K. A. Papp, C. E. Griffiths [et al.] // *J. Drugs Dermatol.* – 2012. – Vol. 11. – P. 300–312.

256. Pietrzak, J. Psoriasis and serum lipid abnormalities [Text] / J. Pietrzak, G. Chodorowska. // *Dermatol. Ther.* – 2010. – Vol. 23. – P. 160–173.

257. Plasmacytoid dendritic cells sense self – DNA coupled with antimicrobial peptide [Text] / R. Lande, J. Gregorio, V. Facchinetti [et al.] // *Nature.* – 2007. – Vol. 449. – P. 564–569.

258. Prinz, J. C. The role of streptococci in psoriasis [Text] / J. C. Prinz // *Hautarzt.* – 2009. – Vol. 60. – P. 109–115.

259. Psoriasis [Text] / Eds. H. H. Roenigk, H. I. Maibach. – NY-Basel-Hong Kong: Marcel Dekker Inc. – 1991. – 961 p.

260. Psoriasis and new-onset depression: a Danish nationwide cohort study [Text] / P. Jensen, O. Ahlhfhoff, A. Egeberg [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2016. – Vol. 96. – P. 39–24.

261. Psoriasis and systemic inflammatory diseases – potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions [Text] / B. Davidovici, N. Sattar, J. Prinz [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – Vol. 130. – P. 1785–1796.

262. Psoriasis as an autoimmune disease caused by molecular mimicry [Text] / H. Valdimarsson, R. H. Thorleifsdottir, S. L. Sigurdardottir [et al.] // *Trends Immunol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 494–501.

263. Psoriatic disease: concepts and implications [Text] / R. Scarpa, G. Altomare, A. Marchesoni [et al.] // *JEADV.* – 2010. – Vol. 24. – P. 627–630.

264. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches [Text] / G. Monteleone, F. Pallone, T. T. McDonald [et al.] // *Clin. Sci.* – 2011. – Vol. 120. – P. 1–11.

265. Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis [Text] / J. Cheng, D. Kuai, L. Zhang [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – 2012. – Vol. 304. – P. 119–125.

266. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell polarizing myeloid dendritic cells [Text] / L. C. Zaba, J. Fuentes-

Duculan, N. J. Eungdamrong [et al.] // Soc. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol.129. – P.79–88.

267. Psoriasis patients show signs of insulin resistance [Text] / S. Boehncke, D. Thaci, H. Beschman [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2007. – Vol. 157. – P. 1249–1251.

268. Psoriasis phenotype at disease onset clinical characterization of 400 adult cases [Text] / L. Mallbris, P. Larsson, S. Bergquist [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2005. – Vol. 124. – P. 499–504.

269. Psoriasis prevalence among the 2009 AAD National Melanoma Skin Cancer Screening Program participants [Text] / X. T. Lima, R. Minnillo, J. M. Spencer, A. B. Kimball // JEADV. – 2013. – Vol. 27. – P. 680–685.

270. Randomized double-blind trial on the treatment of chronic plaque psoriasis efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy [Text] / S. S. Yones, R. A. Palmer, T. T. Garibaldino [et al.] // Arch. Dermatol. – 2006. – Vol. 142. – P. 836–842.

271. Rodewald, E. J. The efficacy of 308 nm laser treatment of psoriasis compared to historical controls [Text] / E. J. Rodewald, T. S. Housman, B. G. Mollen // Dermatol. Online J. – 2001. – Vol. 7. – P. 4.

272. Role of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T-cells in psoriasis [Text] / W. J. Yun, D. W. Lee, S. E. Chang [et al.] // Ann. Dermatol. – 2010. – Vol. 22. – P. 397–403.

273. Rosenblum, H. Anti-TNF therapy : safety aspects of taking the risk [Text] / H. Rosenblum, H. Amital // Autoimmun. Rev. – 2011. – Vol. 10. – P. 563–568.

274. Ryan, C. The effects of narrowband UV-B treatment for psoriasis on vitamin D status during wintertime in Ireland [Text] / R. Ryan, B. Moran, M. J. McKenna // Arch. Dermatol. – 2010. – Vol. 146. – P. 836–842.

275. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / A. K. Brimhall, L. N. King, J. C. Licclardone [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2008. – Vol. 159. – P. 274–285.

276. Schon, M. P. Medical progress. Psoriasis [Text] / M. P. Schon, W. Henning, W. H. Boehncke // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1899–1912.

277. Serum lipid profile in psoriatic patients correction between vascular adhesion protein 1 and lipoprotein (α) [Text] / H. Nemati, R. Khodarahmi, A. Rahmani [et al.] // *Cell. Biochem. Funct.* – 2013. – Vol. 31. – P. 36–40.

278. Serwin, A. B. Soluble tumor necrosis factor alpha receptor type 1 in psoriasis patients treated with narrowband ultraviolet B [Text] / A. B. Serwin, M. Sokolovska, B. Chodyncka // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 2008. – Vol. 21. – P. 210–211.

279. Simonetti, O. VEGF is likely a key factor in the link between inflammation and angiogenesis in psoriasis: results of an immunohistochemical study [Text] / O. Simonetti, G. Lucarini // *Int. J. Immunopath. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 19. – P. 751–760.

280. Skin tumors in the European PUVA study: eight year follow-up of 1643 patients treated with PUVA for psoriasis [Text] / T. Henseler, E. Christophers, H. Honigsmann, K. Wolff // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1987. – Vol. 16. – P. 108–116.

281. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris [Text] / I. B. Walters, L. H. Burack, T. R. Coven [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1999. – Vol. 40. – P. 893–900.

282. Survival and effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of plaque psoriasis under daily life conditions: report from the psoriasis registry Austria [Text] / M. Inzinger, K. Wippel-Slupetzsky, W. Weger [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2016. – Vol. 96. – P. 207–212.

283. Taneja, A. 30 nm eximer laser for the treatment of psoriasis induration-based dosimetry [Text] / A. Taneja // *Arch. Dermatol.* – 2003. – Vol. 139. – P. 759–764.

284. Tanew, A. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study [Text] / A. Tanew // *Arch. Dermatol.* – 1999. – Vol. 135 – P. 519–524.

285. T-cells in psoriatic lesional skin that survive conventional therapy with Nb-UVB radiation display reduced IFN-gamma expression [Text] / G. Piskin, R. M. Sylva-Steenland, J. D. Bos [et. al] // *Arch. Dermatol. Res.* – 2004. – Vol. 295. – P. 509–516.

286. Th1, Th2, Th17 and regulatory T-cell pattern in psoriatic patients: modulation of cytokines and gene targets induced by etanercept treatment and correlation with clinical response [Text] / P. Quaglino, M. Bergallo, R. Ponti [et al.] // *Dermatology*. – 2011. – Vol. 223. – P. 57–67.

287. Th17 cell carrying TCR recognizing epidermal autoantigen induce psoriasis – like skin inflammation [Text] / S. Nishimoto, H. Kotani, S. Tsuruta [et al.] // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191. – P. 3065–3072.

288. The cytokine and chemokine network in psoriasis [Text] / B. J. Nickoloff, H. Xin, F. O. Nestle [et al.] // *Clin. Dermatol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 568–573.

289. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients [Text] / H. Devrimci-Ozguven, T. N. Kundakci, H. Kumbasar [et al.] // *JEADV*. – 2000. – Vol. 14. – P. 67–71.

290. The effect of narrowband ultraviolet B on the expression of matrix metalloproteinase-1, transforming growth factor-beta 1 and type 1 collagen in human skin fibroblasts [Text] / C. P. Choi, Y. I. Kim, J. W. Lee [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2006. – Vol. 27. – P. 44.

291. The impact of psoriasis on quality of the life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey [Text] / G. Krueger, J. Koo, M. Lebwohl [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2001. – Vol. 137. – P. 280–284.

292. The impact of emmollients on phototherapy: a review [Text] / M. L. Asztalos, M. M. Heller, E. S. Lee, J. Koo // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 68. – P. 817–821.

293. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data [Text] / I. Man, I. K. Crombie, R. S. Dawe [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 152. – P. 755–757.

294. The psychosocial burden of psoriasis [Text] / A. B. Kimball, C. Jacobson, S. Weiss [et al.] // *Clin. Dermatol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 383–392.

295. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population – based study [Text] / J. M. Gelfand, A. B. Troxel, J. D. Lewis [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2007. – Vol. 143. – P. 1493–1499.

296. Treham, M. Medium-dose 308 nm eximer laser for the treatment of psoriasis [Text] / M. Treham, C. R. Taylor // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 47. – P. 701–708.

297. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells [Text] / H. L. Ma, L. Napierata, N. Stedman [et al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62. – P. 430–440.

298. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis [Text] / A. B. Kimball, P. Szapary, U. Mrowietz [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2012. – Vol. 67. – P. 76–85.

299. Ultraviolet B 308 nm eximer laser treatment of psoriasis: a new phototherapeutic approach [Text] / W. Gerber, B. Arheilger, T. Ha [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 149. – P. 1250–1258.

300. Unite Study Group: utilization of narrowband ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes [Text] / L. Kircik, J. Bagel, N. Korman [et al.] // J. Drugs Dermatol. – 2008. – Vol. 7. – P. 245–253.

301. UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer [Text] / J. Ramos, J. Villa, A. Ruiz [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2004. – Vol. 13. – P. 2006–2011.

302. UVB-phototherapy clears psoriasis through local effects [Text] / R. S. Dawe, H. Cameron, S. Yule [et al.] // Arch. Dermatol. – 2002. – Vol. 138. – P. 1071–1076.

303. Walters, I. B. Narrowband (312-nm) UV-B supresses interferon gamma and interleukin (IL) 12 and increases IL-4 transcripts: differential regulation of cytokines at the single-cell level [Text] / I. B. Walters // Arch. Dermatol. – 2003. – Vol. 139. – P. 155–161.

304. Wu, Sh. Use of aspirin, non-steroid anti-inflammatory drugs, and acetaminophen (paracetamol) and risk of psoriasis and psoriatic arthritis: a cohort study

[Text] / Sh. Wu, J. Han, A. Quresht // *Acta Derm. Venereol.* – 2015. – Vol. 95. – P. 217–222.

305. Xu, T. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta analysis of cohort studies [Text] / T. Xu, Y. Zhang // *Br. J. Dermatol.* – 2012. – Vol. 167. – P. 1345–1350.

306. Yawalkar, N. Management of psoriasis [Text] / N. Yawalkar // Bern: Karger. – 2009. – 196 p.

307. Young, A. R. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed / A. R. Young // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 1431–1432.