

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
Ордена Трудового Красного Знамени
Медицинский институт им. С. И. Георгиевского

Петров Алексей Андреевич

Научно-квалификационная работа
**«КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
БИОМАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ
ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ»**

Аспирант 3-го года обучения кафедры дерматовенерологии и косметологии
Направления подготовки 30.06.01 «Клиническая медицина»
Профиль 3.1.23. Дерматовенерология
Форма обучения очная

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Притуло О.А.

г. Симферополь
2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Современные представления об эпидемиологии и этиологии псориаза	9
1.2. Современные представления о патогенезе псориаза	10
1.3. Роль патологического ангиогенеза в патогенезе псориаза и псориатического артрита	14
1.4. Взаимосвязи псориаза с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическим синдромом.....	21
1.5. Инструментальные методы изучения и оценки ангиогенеза.....	22
1.6. Методы системной терапии псориаза: данные о клинической эффективности и безопасности, рекомендации по их выбору и вопросы прогноза клинического эффекта.	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. Дизайн исследования	29
2.1.1. Первый этап исследования.....	30
2.1.2. Второй этап исследования.....	30
2.1.3. Третий этап исследования	31
2.2. Общая характеристика обследованных пациентов.....	33
2.2.1. Общая характеристика пациентов на первом этапе исследования	36
2.2.2. Общая характеристика пациентов на втором этапе исследования	37
2.2.3. Общая характеристика пациентов на третьем этапе исследования	38
2.3. Методы исследования.....	38
2.3.1. Клинико-anamnestическая характеристика	39
2.3.2. Лабораторные методы исследования	42
2.3.3. Инструментальные методы исследования.....	43
2.3.4. Статистические методы анализа.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	49
3.1. Анализ показателей ангиогенеза у больных псориазом.....	49
3.1.1. Оценка данных видеодерматоскопии у больных псориазом.....	49
3.1.2. Оценка плазменных концентраций фактора роста эндотелия сосудов и эндотелина-1 в зависимости от особенностей клинических проявлений псориаза и дерматоскопических характеристик локусов ангиогенеза в псориатических бляшках.....	50

3.1.3. Оценка данных ультразвуковой доплерографии у больных псориазом в зависимости от клинической активности псориаза и дерматоскопических характеристик локусов ангиогенеза в псориатических бляшках	53
3.1.4. Оценка взаимосвязи между дерматоскопическими, доплерографическими и лабораторными показателями ангиогенеза и клиническими особенностями течения заболевания	56
3.2 Влияние различных методов системной терапии на показатели ангиогенеза у больных псориазом	57
3.2.1 Динамика клинических показателей у больных псориазом при лечении метотрексатом на протяжении 12 месяцев наблюдения	57
3.2.2. Оценка динамики показателей ангиогенеза у больных псориазом при лечении метотрексатом.....	59
3.2.3. Оценка клинико-прогностического значения биомаркеров ангиогенеза при лечении больных псориазом метотрексатом.....	61
3.2.4. Сравнительная оценка влияния на биомаркеры ангиогенеза и клинические проявления псориаза адалимумаба и метотрексата.....	65
3.2.5. Сравнительная оценка влияния на биомаркеры ангиогенеза и клинические проявления псориаза нетакимаба и метотрексата.....	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
ВЫВОДЫ.....	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	Ошибка! Закладка не определена.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Вопросы оптимизации лечения псориаза остаются в центре внимания дерматологов и врачей других специальностей, что связано с высоким уровнем распространенности этого заболевания в популяции (на уровне 3%), гетерогенностью течения заболевания с частым вовлечением в патологический процесс ногтей, костно-мышечного аппарата и позвоночника, повышенным риском развитием сердечно-сосудистых заболеваний и отсутствием терапевтических препаратов, приводящих к ремиссии заболевания у большинства больных. В настоящее время для лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения предложено большое количество методов системной терапии, включая базисные противовоспалительные препараты, ацитретин, а также таргетные и генно-инженерные биологические препараты [8].

В то же время в качестве наиболее изученного и доступного препарата первой линии все-таки продолжает использоваться метотрексат, обладающий клиническим эффектом в отношении многих клинических проявлений псориаза, включая поражение ногтей, артрит и энтезит [13]. Назначение других препаратов чаще всего предпринимается при наличии противопоказаний к назначению метотрексата или при появлении признаков его непереносимости или неэффективности. Поэтому актуальным направлением клинических научных исследований является разработка критериев прогноза терапевтического ответа пациента на метотрексат с целью оптимизации выбора метода системной терапии и мониторинга клинического эффекта [10, 12].

Одним из важных патогенетических механизмов псориазического воспаления кожи, ногтей и суставов является патологический ангиогенез, проявляющийся в гипертрофии сосудистой стенки, вазодилатации и повышения проницаемости сосудов кожи, ногтевого ложа и матрикса, синовиальной оболочки и энтезисов [2]. Способствуя инициации и поддержанию иммунного воспаления, рекрутизации мононуклеарных лейкоцитов в очаги воспаления, усилению митогенеза кератиноцитов, прогрессированию эндотелиальной дисфункции, ангиогенез может являться универсальным механизмом развития псориаза и ассоциированных с ним патологических состояний и рассматриваться в качестве перспективного объекта для исследования напряженности воспалительного процесса, лежащего в основе клинических проявлений псориаза [190, 123, 40].

Среди существующих методов оценки ангиогенеза в коже больных псориазом наибольшее количество публикаций посвящено лабораторным маркерам — эндотелиальному фактору роста сосудов (ФРЭС) и эндотелину-1 (Эн-1) [40, 127, 11]. Было показано, что концентрация ФРЭС и Эн-1 в крови повышается при обострении псориаза и уменьшается по

мере достижения ремиссии и низкой активности заболевания. Методом визуализации капиллярной сети сосочкового слоя дермы является видеодерматоскопия, которая при использовании линз с увеличением $\times 100$ и выше может обнаружить скопления гипертрофированных и дилатированных капилляров, определить их количество и измерить их размеры [210, 24, 130]. В ряде работ показано, что при активном псориатическом поражении кожи плотность капиллярных скоплений (клубочков) достигает 60-80 в 1 мм², их размеры увеличиваются более чем в 8-10 раз по сравнению с неповрежденной кожей, а по мере достижения клинического эффекта от терапии псориаза число и размеры сосудистых клубочков уменьшаются [50, 81, 54]. Для оценки состояния кожи и степени васкуляризации кожи и ногтевого ложа применяется ультразвукография с использованием высокочастотных датчиков с частотой 22 МГц и выше [19, 55, 9]. В ряде исследований были получены данные о повышении количества и площади доплеровских сигналов в слое дермы в области псориатической бляшки и ногтевом ложе при псориатическом поражении ногтей, а также изменения характера кровотока в артериях ногтевого ложа с повышением индекса резистентности [64, 97, 98].

В то же время, несмотря на достаточное количество опубликованных результатов исследований биомаркеров ангиогенеза у больных псориазом, отсутствуют работы с комплексной оценкой их клинической значимости и параллельным использованием нескольких методов изучения ангиогенеза, а также публикации, посвященные изучению динамики биомаркеров ангиогенеза по влиянием различных методов системной терапии.

Таким образом, патологический ангиогенез в настоящее время представляется неотъемлемой частью патогенеза аутовоспалительного процесса при псориазе и важным компонентом механизма терапевтического эффекта системной терапии.

Поэтому одним из актуальных направлений оптимизации лечения больных псориазом является обоснование критериев мониторинга напряженности аутовоспалительного процесса у больных псориазом на фоне системной терапии прогноза, прогноза терапевтического ответа пациентов на метотрексат и обоснования раннего включения генно-инженерных биологических препаратов на основании комплексного анализа динамики маркеров патологического ангиогенеза.

Цель: совершенствование лечения псориаза путем обоснования предикторов клинического течения псориаза и терапевтического ответа больных при применении метотрексата, адалимумаба и нетакимаба на основе изучения их влияния на показатели патологического ангиогенеза.

Задачи исследования:

1. Изучить у больных псориазом плазменную концентрацию ФРЭС и Эн-1, частоту выявления и характер ультразвуковых доплеровских сигналов в псориазных бляшках и ногтевом ложе пораженных ногтей во взаимосвязи с дерматоскопическими данными и морфометрическими особенностями сосудистых клубочков в псориазных бляшках.

2. Изучить взаимосвязь между клиническими показателями тяжести течения псориаза, качества жизни, развитием симптомов энтезиального и синовиального воспаления и дерматоскопическими характеристиками локусов ангиогенеза в псориазных бляшках, показателями ультразвукового доплеровского исследования кожи и ногтевого ложа и плазменной концентрацией ФРЭС и Эн-1.

3. Изучить взаимосвязь показателей клинической эффективности метотрексата и динамики изменений значений плотности и размеров сосудистых клубочков при дерматоскопии, плазменной концентрации ФРЭС и Эн-1 и степени повышения кровотока в псориазных бляшках и ногтевом ложе пораженных ногтей при ультразвуковой доплерографии на протяжении 12-месячного периода терапии метотрексатом.

4. Оценить вероятность достижения терапевтического ответа на лечение метотрексатом через три месяца от начала лечения по критериям PASI50 у больных псориазом в зависимости от динамики изменений биомаркеров ангиогенеза в более ранние сроки.

5. Провести сравнительную оценку влияния адалимумаба, нетакимаба и метотрексата на дерматоскопические, ультразвуковые доплерографические и плазменные биомаркеры ангиогенеза во взаимосвязи с показателями клинической эффективности лечения.

Научная новизна. Впервые у больных псориазом проведена комплексная оценка нарушений ангиогенеза с параллельным изучением плазменной концентрации ФРЭС и Эн-1, дерматоскопических характеристик сосудистых клубочком в области псориазных бляшек и энергетического ультразвукового доплеровского исследования степени васкуляризации кожи и ногтевого ложа в зоне псориазного поражения. Были изучены взаимосвязи между степенью тяжести псориаза, клиническими особенностями течения псориаза и вовлечения в патологический процесс ногтей и костно-мышечной системы.

Впервые изучены особенности влияния метотрексата, адалимумаба и нетакимаба на дерматоскопические, ультразвуковые доплерографические и лабораторные показатели, характеризующие нарушения ангиогенеза, и проведен анализ взаимосвязи между наступлением клинического эффекта и его стойкостью, а также биомаркерами ангиогенеза при проспективном наблюдении за больными в течение 12-месячного периода. Впервые были получены данные о том, что уменьшение размеров сосудистых клубочков, снижение

плазменной концентрации ФРЭС и Эн-1 и выраженности доплеровских сигналов в коже в области псориатической бляшки и ногтевом ложе пораженных ногтей наблюдаются раньше, чем происходит клиническое улучшение при оценке динамиков индексов PASI, NAPS1 и DAS28.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании изучения взаимосвязи между динамикой клинических индексов оценки тяжести псориаза при применении системной терапии метотрексатом, адалимумабом и нетакимабом и дерматоскопических, ультразвуковых доплеровских и лабораторных показателей патологического ангиогенеза была обоснована возможность использования в качестве дополнительных критериев активности псориаза следующих показателей: плазменная концентрация ФРЭС и Эн-1, значение среднего диаметре сосудистых клубочков и степень повышения доплеровского кровотока кожи в области псориатической бляшки и ногтевого ложа пораженных ногтей.

Были разработаны критерии прогноза достижения клинического эффекта метотрексата, адалимумаба и нетакимаба, основанные на оценке динамики значений предложенных биомаркеров ангиогенеза в ранние сроки лечения (1 и 3 месяца).

Положения, выносимые на защиту

1. У больных псориазом определяются признаки патологического ангиогенеза, которые проявляются в увеличении количества и плотности сосудистых локусов в псориатических бляшках, повышении интенсивности кровотока в псориатических бляшках и ногтевом ложе пораженных ногтей по данным ультразвуковой доплерографии и увеличении плазменной концентрации ФРЭС и эндотелина-1, и коррелируют со степенью тяжести поражения кожи и частотой вовлечения в патологический процесс суставов и энтезисов.

2. Клиническая эффективность системной терапии больных псориазом с применением метотрексата, адалимумаба и нетакимаба коррелирует с уменьшением выраженности биомаркеров ангиогенеза: снижением количества и плотности сосудистых локусов и показателей ультразвукового доплеровского кровотока в пораженной коже и ногтевом ложе пораженных ногтей, плазменной концентрации ФРЭС и эндотелина-1.

3. Снижение значений дерматоскопических, ультразвуковых доплерографических и лабораторных биомаркеров ангиогенеза под влиянием системной терапии опережает изменения

клинических индексов оценки течения заболевания, что обуславливает возможность использования биомаркеров ангиогенеза в качестве предикторов терапевтического ответа и рецидива псориаза.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления об эпидемиологии и этиологии псориаза

Псориаз – хроническое мультифакториальное системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи, характеризующееся нарушением пролиферации и морфологической дифференциации кератиноцитов, воспалительным процессом в дерме, обусловленное дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [4].

От 1 до 5% жителей планеты страдают псориазом, что составляет порядка 125 миллионов человек во всем мире [41]. Распространенность псориаза зависит от этнической принадлежности и географического положения: чаще встречается в более высоких широтах, чем в тропических регионах, и реже встречается у азиатов [35]. Заболеваемость псориазом в России в 2019 году составила 65,3 на 100 тыс. населения [34]. За период 2010–2019 гг. наблюдалось последовательное повышение распространенности заболевания среди всего населения на 14%, показатель распространенности достиг 247,2 на 100 тысяч населения в 2019 г. [34]

Псориаз оказывает влияние на качество жизни, обусловленное здоровьем, на социальную сферу жизни пациентов как следствие стигматизации, может являться причиной временной нетрудоспособности и приводить к инвалидности [155, 178, 176, 5]. Псориаз ассоциирован с существенными экономическими затратами: прямыми, непрямыми и косвенными [211, 18, 5].

В настоящее время псориаз признан иммуноопосредованным заболеванием. Тремя основными гистологическими характеристиками псориаза являются эпидермальная гиперплазия, пролиферация кожных кровеносных сосудов и воспалительный инфильтрат из лейкоцитов, преимущественно определяющийся в дерме [192, 93]. Наиболее существенный вклад в патогенез псориаза вносят антимикробные пептиды (АМП), дендритные клетки (ДК), фактор некроза опухоли (ФНО), IL-23, Th17, IL-17, IL-22, сигнальный белок и активатор транскрипции (STAT) 3 и резидентные Т-клетки памяти, а взаимодействия между вышеперечисленными звеньями иммуноопосредованного процесса определяют возникновение и развитие псориазического воспаления. [192, 197]

В настоящее время псориаз рассматривается в качестве мультифакториального заболевания, зависящего от ряда внешних и внутренних факторов. Считается, что генетическая предрасположенность является наиболее важным фактором, особенно у лиц с ранним началом заболевания (до 40 лет) [149, 185]. Кроме того, немаловажными являются поведенческие

факторы и факторы окружающей среды: известно, что локальные травмы [212], стресс [126], наркотические вещества [189], инфекции [90], курение и употребление алкоголя [96], ожирение [30] способны спровоцировать дебют заболевания и усугубляют его течение [197]. Согласно некоторым данным, глобальные изменения климата и повышенная инсоляция частности может рассматриваться в качестве фактора, провоцирующего развитие псориаза или усугубляющего его течение [74]. Ряд лекарственных средств, такие как бета-блокаторы, препараты лития и противомаларийные препараты, могут вызывать псориазоподобные высыпания или ухудшать течение псориаза. Также известно, что ингибиторы ФНО, которые обычно используются для лечения псориаза, также могут ухудшить течение заболевания, вызывая парадоксальный псориаз [1, 3, 6].

Около 40% пациентов с псориазом или псориазическим артритом имеют семейный анамнез заболевания [72]. С помощью геномных ассоциативных исследований было идентифицировано более 60 локусов восприимчивости, многие из которых содержат гены, участвующие в регуляции иммунной системы [149].

Локус восприимчивости к псориазу (PSORS1) на хромосоме 6p21 (расположение генов HLA) в настоящее время считается основной генетической детерминантой псориаза [129], а HLA-Cw6 является наиболее важной аллелью предрасположенности к псориазу с ранним началом [52]. Еще одна аллель, HLA-B17 связана с повышенным риском псориаза и тяжелого псориазического артрита [99].

Локусы предрасположенности к псориазу также были обнаружены в генах, кодирующих общий компонент рецепторов IL-12 и IL-23 [92, 17]. Кроме того, с псориазом тесно связан ген IL12B, который кодирует субъединицу p40 IL-12 и IL-23 [83], а также ген IL23A, кодирующий субъединицу p19 IL-23 и IL-39 [92].

1.2. Современные представления о патогенезе псориаза

В настоящее время псориаз рассматривается в качестве воспалительного заболевания, преимущественно опосредованного Th1 и Th17 [44, 191]. При псориазическом процессе снижение супрессивной активности регуляторных Т-клеток приводит к неконтролируемой экспрессии других эффекторных клеток, что позволяет рассматривать псориазическое воспаление как результат сложных взаимодействий между многочисленными подгруппами Т-клеток [191].

Согласно современным представлениям о патогенезе псориаза, все иммунологические события могут быть описаны в следующей последовательности [197, 197]:

- 1) Различные антигенные стимулы (стафилококковые, стрептококковые суперантигены, энтеротоксины) способствуют активации плазмацитоидных дендритных клеток и других клеток врожденного иммунитета в коже.
- 2) Интерферон- α (ИФН- α) и другие провоспалительные цитокины, продуцируемые клетками врожденного иммунитета, усиливают активацию и миграцию различных миелоидных дендритных клеток в коже.
- 3) В зону псориатического воспаления привлекаются Т-лимфоциты, после чего дифференцируются и активируются цитокинами, в частности IL-23, продуцируемыми миелоидными дендритными клетками.
- 4) Рекрутированные Т-клетки выделяют цитокины, наиболее важным из которых является IL-17A, который, действуя совместно с другими цитокинами, стимулирует пролиферацию кератиноцитов и продукцию провоспалительных антимикробных пептидов (АМП) и цитокинов.
- 5) Иммунные клетки и кератиноциты продуцируют цитокины, которые участвуют в петлях положительной обратной связи, поддерживая развитие воспалительного процесса [44, 39].

Согласно данным современных исследований, наиболее значимые роли в инициации и поддержании псориатического процесса играют АМП, ДК, ФНО, IL-23, Th17, IL-17, IL-22 и STAT3.

АМП состоят из 12-50 аминокислот, имеют положительный заряд и амфипатическую структуру. АМП действуют как хемотаксические агенты, ангиогенные факторы и регуляторы клеточной пролиферации, влияя на воспалительные реакции хозяина и обеспечивая антибактериальную, антипротозойную, антигрибковую и противовирусную защиту [141]. При псориазе некоторые АМП, включая белки S100, кателицидины и бета-дефензины, сверхэкспрессируются и секретируются кератиноцитами, макрофагами и нейтрофилами в ответ на повреждение и цитокиновую стимуляцию [162].

Среди группы белков S100, у пациентов с псориазом наблюдаются высокие уровни S100A7 (псориазин), S100A8 (кальгранулин А), S100A9 (кальгранулин В) и S100A12 (кальгранулин С) [169, 42]. Было обнаружено, что при псориазе их экспрессия синергически усиливается комбинацией с IL-22, IL-17A, IL-17F и кератиноцитами, а S100A7 является сильным и селективным хемотаксическим воспалительным белком для Т-клеток и нейтрофилов [120, 148].

Дефензины – катионные бактерицидные пептиды. Их роль в патофизиологии псориаза на данный момент изучена мало. Известно, что большое количество человеческих бета-дефензинов hBD-2 и hBD-3 в псориатических чешуйках и кератиноцитах индуцировано ФНО- α , IFN- γ , IL-17A и IL-22 [141].

Кателицидин LL-37 представляет собой C-концевой пептидный фрагмент, который является важным компонентом в активации плазматоидных дендритных клеток (пДК) при псориазе [143]. Кроме того, кератиноциты, подвергшиеся воздействию LL-37, продуцирует интерферон I типа, который связывают с возникновением и поддержанием псориазического процесса [49].

Продуцируемый меланоцитами белок ADAMTSL5, идентифицированный как аутоантиген, играет важную роль в псориазическом процессе [128]. В сочетании с HLA-C*06:02 внутриэпидермальные CD8 Т-лимфоциты идентифицируют ADAMTSL5 на меланоцитах [128]. При стимуляции, вызванной ИЛ-17, кератиноциты генерируют CXCL1, хемоаттрактант нейтрофилов и фактор роста меланоцитов, индуцирующий экспрессию ADAMTSL5 [128]. С этим связано повышение количества меланоцитов при псориазе, локализованных совместно с цитотоксическими Т-клетки. Предполагается, что меланоциты являются вероятными мишенями нецитотоксического CD8+ Т-клеточно-опосредованного аутоиммунного ответа [181, 34]. После терапии ингибиторами ИЛ-17 или ФНО экспрессия ADAMTSL5 и LL-37 с ДК, нейтрофилами, макрофагами и Т-клетками при псориазе заметно снижается [34, 60]. У пациентов с псориазом синтетический пептид ADAMTSL5 увеличивает частоту Т-клеток CD8, экспрессирующих ИЛ-17А и IFN- γ , среди мононуклеарных клеток периферической крови [128].

В настоящее время считается, что начало псориазического процесса напрямую связано с пДК. Они могут стимулироваться вирусными и бактериальными частицами путем активации Toll-подобных рецепторов (TLR)7 и TLR9, впоследствии продуцируя интерферон типа 1 (ИФН- α) - ключевой цитокин, участвующий в фазе инициации аутоиммунных реакций и противовирусного иммунитета, и вызывающий воспалительную псориазоподобную реакцию посредством активации миелоидных дендритных клеток (мДК) [37, 144]. В ряде исследовательских работ с имиквимодом продемонстрирован механизм возникновения индуцированного пДК псориазоподобного ответа: ИФН- α типа I и регуляторный фактор интерферона 7 (IRF7) выделяют пДК в ответ на имиквимод, что аналогично реакции пДК при обнаружении бактериальных и вирусных белков [37, 153, 21]. Впоследствии было обнаружено, что *in vivo* выработанный кератиноцитами LL-37 играет роль активатора пДК, что является связующим звеном между кератиноцитами и пДК в патогенезе псориаза [143, 21]. Благодаря взаимодействию с аллелями HLA-DR и класса I, LL-37 связан с активацией как CD4+, так и CD8+ LL37-специфических псориазических Т-клеток [183].

Количество мДК в коже, пораженной псориазом, также значительно увеличено, что является ответом на высвобождение IFN- α и других провоспалительных цитокинов и хемокинов [102, 87, 71]. Воспалительные мДК совместно экспрессируют цитокины, такие как ФНО- α , iNOS, а также ИЛ-23, который способствует дифференцировке клеток-

предшественников CD4⁺ в клетки Th17, и IL-12, способствующий образованию Th1 и эффекторных CD8⁺ Т-клеток [102, 71]. ФНО- α (в том числе высвобождаемый кератиноцитами) активирует мДК и клетки Лангерганса и стимулирует превращение макрофагов в ДК [113]. Также мДК оказывают влияние на кератиноциты и сосудистую сеть кожи, продуцируя IL-20 - модификатор функции кератиноцитов и оксид азота [146].

Важным патогенетическим звеном псориаза являются цитокины, что подтверждается высокой клинической эффективностью анти-ФНО-альфа терапии. Основные цитокины, определяющие патогенетическую основу псориаза, функционируют через несколько сигнальных и транскрипционных путей: интерфероны I типа, IFN- γ , IL-23, IL-12, IL-22 оказывают свое действие через янус-киназы и сигнальные преобразователи и активаторы транскрипции (JAK-STAT), тогда как ФНО- α действует через путь NF- κ B [134]. Фактически, ось IL-23/Th17/IL-17 в настоящее время оказывает определяющее влияние на псориатическое воспаление [175].

Также важна роль ФНО-альфа в псориатическом процессе. ФНО- α продуцируется и оказывает свое действие на активированные ДК, Th17, Th1 и кератиноциты в псориатической коже. Снижение его концентраций с помощью анти-ФНО-альфа терапии уменьшает степень гиперплазии эпидермиса, снижает количество ДК и Т-лимфоцитов и проявляется заметным клиническим улучшением [31, 51].

На ранних стадиях псориаза в пораженной коже повышается количество интерферона I типа, производимого преимущественно пДК [108]. Это подтверждается как экспериментально на мышинной модели с применением имиквимода [107, 108], так и тем фактом, что системная терапия IFN- α может усугубить течение псориаза [86].

IL-12, как и IL-23, продуцируется активированными мДК, и стимулирует развитие клеток Th1. Увеличение количества Th1-клеток и вырабатываемого ими IFN- γ в псориатической коже является косвенным доказательством связанной с IL-12 роли при псориазе [154]. Однако, отсутствие сверхэкспрессии субъединицы p35 IL-12 в псориатической коже ставит под сомнение степень, в которой IL-12 способствует развитию псориаза [114]. Некоторые исследователи предполагают, что IL-12 играет регулируемую или защитную роль в иммунологическом пути IL-23/Th17, а биологическая терапия, нацеленная на IL-12 и IL-23 (устекинумаб), эффективна в первую очередь из-за воздействия на путь IL-23 [105, 61].

Т-хелперы CD4 обнаруживаются в дермальных воспалительных инфильтратах псориатической кожи, и их важная роль в развитии псориатического процесса экспериментально доказана. [136]. Кроме того, у пациентов с псориазом, которых лечили моноклональными антителами к молекуле CD4 на Т-клетках, наблюдалось клиническое улучшение [27].

Доказано, что доминирующее значение в патогенезе псориаза имеет подгруппа Th17 Т-клеток CD4, в то время как влияние Th1 и Th22 не так значительно. Дифференцировка Т-хелперов в направлении Th17 в коже больных псориазом происходит под действием IL-1, IL-6, TGF- β и IL-23, синтезируемых ДК [65]. Клетки Th17, которые были активированы IL-23, продуцируют IL-17A и IL-22, способствующие активации кератиноцитов [118, 182, 106]. Также Th17 секретируют IL-17F, IL-21, IL-6 и TNF- α [180].

Исследования последних лет продемонстрировали критически важную роль IL17 в инициации и поддержании воспаления при псориазе путем стимуляции эндотелиальных клеток и макрофагов к продукции провоспалительных цитокинов [110]. Кроме того, IL-17 способен непосредственно нарушать пролиферацию дифференцировку кератиноцитов, приводя к развитию гиперплазии эпидермиса, агранулеза и гиперпаракератоза [5, 93]. Селективное воздействие на IL-17A, основной эффекторный цитокин, продуцируемый клетками Th17, приводит к выраженному клиническому улучшению [172, 142, 70].

1.3. Роль патологического ангиогенеза в патогенезе псориаза и псориатического артрита

Ряд провоспалительных цитокинов, таких как IL17, ФНО- α и IL8, относят к проангиогенным цитокинам. Прежде всего, их проангиогенные свойства сводятся к повышению синтеза ФРЭС – основной молекулы, регулирующей пролиферацию сосудов, обеспечивающих развитие воспаления в коже, синовиальных оболочках суставов и энтезисах. Кроме этого, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , приводит к активации сигнальных внутриклеточных путей STAT1 и NF κ B, ответственных за синтез факторов роста, хемокинов и цитокинов, обеспечивающих усиление процессов миграции и инфильтрации кожи лейкоцитами, нарушение функции эндотелия с развитием вазодилатации и повышения проницаемости сосудов в местах псориатического воспаления.

Комплекс вышеперечисленных иммуноопосредованных факторов приводят к активации в коже больных псориазом неоангиогенеза – процесса, связанного с пролиферацией клеток сосудистого русла в зонах воспаления путем ответвления новых микрокапилляров от сосудов-предшественников. Хорошо известным фактом является то, что при псориазе наблюдается удлинение и изменение формы капилляров в сторону извитых, нарушение их проницаемости, что сопровождается появлением воспалительных инфильтратов (лимфоцитарных, макрофагальных, нейтрофильных) [138, 122]. Эти патоморфологические изменения предшествуют появлению псориатических высыпаний, а клинические проявления псориаза, в

свою очередь, исчезают после нормализации микроциркуляции в отдельном участке кожи [84, 133]. Клинически вышеописанные микроциркуляторные изменения соответствуют феномену Аушпица [125, 100].

Патологический ангиогенез также затрагивает капилляры на ультраструктурном уровне. С помощью электронной микроскопии были получены данные о структурных различиях интактных капилляров кожи от аналогичных в псориатической бляшке: в то время, когда капилляры в здоровой коже сохраняют черты артериальных сосудов, капилляры в псориатической бляшке принимают вид венозных с рядом присущих им структурных особенностей – одно- или многослойная базальная мембрана, эндотелиальная мостиковая фенестрация и т. д. [94]. Клинически успешное лечение псориаза приводит к ремоделированию и возвращению капилляров в «артериальный» вид [84].

Механизмы, связанные с ангиогенезом, также играют важную роль в патогенезе синовита. У больных псориатическим артритом в синовиальной оболочке пораженных суставов отмечалось увеличение количества кровеносных сосудов и их морфологические изменения в виде появления извилистых и удлинённых сосудов [94]. Характер морфологических изменений кровеносных сосудов отличает синовит при псориатическом артрите от ревматоидного, при котором новообразованные сосуды имеют прямой ход с регулярным ветвлением [158].

К основным ангиогенным факторам относятся члены семейства фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), трансформирующего фактора роста-альфа и трансформирующего фактора роста-бета (TGF- α и TGF- β), интерлейкины (IL), хемокины, ангиогенин и ангиопоэтины (Angs). С другой стороны, существуют факторы, подавляющие ангиогенез: ангиостатин, эндостатин и тромбоспондин [79]. Нарушение баланса между про- и антиангиогенными факторами приводит к активации эндотелиальных клеток, которые, в свою очередь, секретируют протеолитические ферменты, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП) и активаторы плазминогена. Эти ферменты разрушают базальную мембрану и периваскулярный внеклеточный матрикс. Впоследствии эндотелиальные клетки размножаются и мигрируют в периваскулярную область. Формирование новых сосудов завершается просветлением этих первичных отростков, образующих капиллярные петли, и синтезом новой базальной мембраны. Размножение эндотелиальных клеток этих первичных отростков и их миграция приводят к образованию вторичных и последующих поколений сосудистых отростков [163].

Несмотря на то, что в процесс образования и роста сосудов вовлечены многие биологически активные молекулы, в качестве ключевого фактора, регулирующего процесс неоангиогенеза, в настоящее время рассматривается ФРЭС [190]. Семейство ФРЭС включает

ФРЭС-А, ФРЭС-В, ФРЭС-С, ФРЭС-Д, ФРЭС-Е и PGLF (фактор роста плаценты). Однако термин ФРЭС обычно относится к ФРЭС-А как к первому открытому, наиболее изученному и самому важному в процессе ангиогенеза в организме взрослого человека [168, 199]. ФРЭС-А, являясь ведущим медиатором ангиогенеза, играет важную роль в патогенезе ряда иммуноопосредованных заболеваний, в том числе псориаза [26, 91, 82]. Способностью к экспрессии ФРЭС обладают моноциты, макрофаги, кератиноциты, фибробласты, остеобласты, астроциты и опухолевые клетки [63, 46]. Основными индукторами синтеза ФРЭС являются низкая концентрация кислорода, факторы роста (основной фактор роста фибробластов bFGF, трансформирующий фактор роста- бета TGF- β), провоспалительные цитокины (IL-8, IL-17A, TNF- α), простагландины и гипогликемия [46, 94, 167]. Биологические функции ФРЭС проявляются посредством активации специфических рецепторов. В семейство рецепторов ФРЭС входят три вида тирозинкиназных рецепторов – VEGFR-1 (также называемый Flt-1), VEGFR-2 (KDR или flk-1) и VEGFR-3 (fit-4). Помимо вышеописанных рецепторов, ФРЭС способен связываться с двумя нетирозинкиназными рецепторами – нейропилином-1 (NRP-1) и нейропилином-2 (NRP-2) [174, 175]. VEGFR-1 и -2 в большинстве своем экспрессируются на эндотелии кровеносных сосудов, а также на моноцитах, макрофагах, тромбоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и гемопоэтических стволовых клетках, тогда как экспрессия VEGFR-3 ограничивается эндотелием лимфатических сосудов [206, 161]. Говоря о взаимодействии ФРЭС с рецепторами нейропилина, необходимо отметить, что NRP-1, действуя как корецептор VEGF-2 (и связываясь с ФРЭС-А), усиливает функцию ФРЭС путем усиления миграции эндотелиальных клеток и их пролиферации [204]. NRP-2 играет роль корецептора VEGF-3 и усиливает передачу сигналов ФРЭС (ФРЭС-С), влияя на миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток лимфатических сосудов [177].

ФРЭС играет важнейшую роль в формировании сосудистой системы в эмбриогенезе и раннем постнатальном периоде, что подтверждается результатами экспериментальных исследований на животных. Целенаправленное повреждение двух аллелей гена ФРЭС во время эмбриогенеза или инактивация ФРЭС в раннем постнатальном периоде приводит к смерти животного; в то же время аналогичные вмешательства у взрослых особей не приводили к заметным аномалиям, оказывая влияние лишь на регенераторную функцию кожи и репродуктивный цикл [88]. Несмотря на то, что при взрослении человеческого организма значение ФРЭС снижается, этот фактор все еще регулирует не только регенеративные процессы организма и репродуктивный цикл, но и опосредует ряд патологических состояний, характеризующихся патологическим ростом сосудов: атеросклероз, язвенная болезнь, диабетическая ретинопатия, ревматоидный артрит и др.

ФРЭС стимулирует ангиогенез через множество путей: стимулирует пролиферацию, миграцию и апоптоз эндотелиоцитов, повышает проницаемость сосудов, увеличивает концентрацию NO посредством стимуляции NO-синтазы, что приводит к расширению сосудов и последующему росту проницаемости сосудов [48, 145, 103]. Кроме вышеперечисленных, ФРЭС обладает рядом других эффектов: через стимуляцию VEGFR-2 способствует образованию лимфатических сосудов, способствует накоплению стволовых гемопоэтических клеток в местах неоангиогенеза у взрослых, снижает выраженность патогенных эффектов липопротеидов низкой плотности на эндотелий сосудов [89, 88, 184]. Также ФРЭС способен оказывать ряд иммуномодулирующих эффектов, реализуемых посредством действия на рецепторы VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (Flk-1, KDR) на гемопоэтических предшественниках и иммунных клетках [216]. Кроме того, описана способность ФРЭС подавлять созревание дендритных клеток, индуцировать накопление миелоидных супрессорных клеток и регуляторных Т-клеток, оказывать прямой ингибирующий эффект на Т-лимфоциты и вызывать атрофию тимуса [57].

Одним из первых исследований, посвященных роли ФРЭС при псориазе, была работа Detmar и соавт., в которой было продемонстрировано повышение плотности атипичных (извитых) кожных капилляров и высокие уровни экспрессии VEGFR 1 и VEGFR 2 у ФРЭС–трансгенных мышей [115]. Xia и соавт. наблюдали, что избыток ФРЭС у трансгенных K14-ФРЭС-мышей вызывал появление псориазоподобных изменений в коже, таких как увеличение и удлинение сосудов в дермальных сосочках, аномальную эпидермальную пролиферацию и дифференцировку с явлениями гиперкератоза и паракератоза, по данным гистологического исследования [193]. В работе было показано, что вышеописанные изменения возникают у мышей старше 5 месяцев, что говорит о влиянии хронической сверхэкспрессии ФРЭС. После блокады ФРЭС у мышей с псориазоформными изменениями кожа возвращалась в состояние нормы [193]. Позже был проведен ряд независимых друг от друга исследований, продемонстрировавших повышенный уровень ФРЭС в биоптатах кожи псориазических бляшек у больных псориазом по сравнению с контрольной группой [84, 207, 158]. Данные исследований, посвященных поиску корреляционных связей между уровнями ФРЭС и индексами BSA и PASI, оказались противоречивыми: значения силы корреляции между этими показателями варьировали от значительных [84] до практически отсутствующих [66]. В то же время Liew и соавт. отмечали повышенные уровни ФРЭС-С и фактора роста нервов (NGF) в коже, пораженной псориазом, в сравнении с здоровой контрольной группой, что указывает на их синергическое взаимодействие при псориазическом процессе [66]. Moustou и соавт. наблюдали высокие уровни экспрессии ФРЭС-С и ФРЭС-D в лимфатических сосудах кожи в области псориазических бляшек по сравнению с здоровой кожей, а также возвращение уровней

экспрессии к норме под действием терапии этанарцептом [85]. Map и соавт. было доказано, что рецепторы ФРЭС в коже здоровых людей экспрессируются на кератиноцитах исключительно базального и супрабазального слоев кожи, тогда как в области псориатических бляшек – во всех слоях эпидермиса [109]. Кроме этого, были выявлены гораздо более высокие уровни мРНК и белка VEGFR в пораженных кератиноцитах псориатической бляшки [109, 139]. Также авторы выдвинули предположение о связи между уровнями экспрессии VEGFR и степенью дифференцировки кератиноцитов, что в дальнейшем было частично подтверждено в исследовании Jiang и соавт., которым удалось продемонстрировать, что избыточная экспрессия VEGFR-2 в эпидермисе псориатической бляшки связана с стимуляцией синтеза кератинов (K) K6, K16, K17, типичных для неполной дифференцировки кератиноцитов, и подавлением кератинов K10 и K1, характерных для полностью дифференцированных клеток кожи [201]. Исследователи обнаружили, что ФРЭС усиливает экспрессию K6, K16 и K17 в нормальных кератиноцитах эпидермиса через сигнальный белок и активатор транскрипции STAT3, ERK 1/2 (внеклеточная регулируемая протеинкиназа) и пути p38, а ФРЭС-индуцированное снижение K1 и K10 связано с активацией пути ERK 1/2 [201].

Результаты ряда клинических исследований демонстрируют наличие взаимосвязи между повышением плазменной концентрации ФРЭС и степенью тяжести поражения кожи у больных псориазом, а также зависимость сывороточной концентрации ФРЭС от продолжительности псориатического процесса [73, 127, 25, 67]. Flisiak и соавт. наблюдали, что сывороточная концентрация ФРЭС снижается после успешной местной терапии псориаза, но остается выше, чем у здоровых людей, Andrys и соавт. сообщили о значительном снижении уровней ФРЭС в плазме после лечения комбинированной терапией UVB (узкополосной ультрафиолет В) и каменноугольной смолой (деготь) [73, 25]. Напротив, Akman и соавт. не нашли статистически значимых отличий в уровнях ФРЭС плазмы, по сравнению со здоровым контролем, и даже отмечают повышение сывороточных уровней ФРЭС у больных после терапии узкополосным UVB и Re-PUVA, что, однако, может быть связано с эпидермальной пролиферацией после воздействия UVB и феномена рикошета при применении ретиноидов [67].

В серии генетических исследований было показано, что ген ФРЭС расположен на шестой хромосоме (6p21.3) рядом с PSORS1, который отвечает за предрасположенность к псориазу, и на основе генотипа можно выделить группы пациентов с низкой и высокой продукцией ФРЭС. При этом пациенты с высокой продукцией характеризовались более ранним дебютом и тяжелым течением псориаза [125, 200, 174, 119]. Не так давно были получены данные о регуляции уровня синтеза и силы эффектов ФРЭС микро-РНК. Идентифицированы некоторые микро-РНК, потенциально воздействующие на феномен неоангиогенеза и продукцию ФРЭС при псориазе [132, 59, 131]. Li и соавт. наблюдали, что экспрессия hif-1L и

ФРЭС-А подавлялась сверхэкспрессией miR-150 и, наоборот, стимулировалась ее ингибированием в клетках HaCaT и hKcs (первичных кератиноцитах взрослого человека) [132]. Хи и соавт. показали, что экспрессия miR 203 способствует синтезу IL17, а экспрессия miR 203 повышает IL-17 – зависимую секрецию ФРЭС [131].

Высокие уровни экспрессии ФРЭС и его рецепторов были обнаружены в синовиальной ткани больных псориатическим артритом, что указывает на роль ФРЭС в индукции ангиогенеза и проницаемости сосудов [179, 213].

За повышение ФРЭС в синовиальной ткани ответственны эндотелиальные и синовиальные клетки. В ряде исследований было доказано, что уровни синовиального ФРЭС могут регулироваться цитокинами, такими как IL-1 и TNF- α , секретируемыми воспалительными клетками и синовиоцитами [213]. В нескольких клинических исследованиях прослеживалось повышение уровня ФРЭС в крови у больных псориатическим артритом [35, 157]. В работе Przeriera-Będzak и соавт., хотя и не было выявлено различий между плазменными концентрациями ФРЭС в контрольной группе и группе больных псориатическим артритом, однако в группе больных псориатическим артритом были обнаружены корреляционные связи между титрами ФРЭС в сыворотке крови и уровнем СРБ, значениями функционального индекса BASFI у больных с поражением позвоночника, а также продолжительностью заболевания [147]. Ряд исследований продемонстрировали связь генетического полиморфизма ФРЭС с риском развития псориаза и псориатического артрита [174, 202]. При этом генетический полиморфизм ФРЭС имеет отличия при псориатическом и ревматоидном артрите. Так, экспрессия аллеля T VEGF rs3025039, известного как +936 C/T, снижена у пациентов псориатическим артритом по сравнению с контрольной группой [43], но значительно повышена при ревматоидном артрите [205].

По данным исследования Veale и соавт., синтез ФРЭС может индуцироваться под влиянием повышенных титров TNF- α и IL-1 [203]. В синовиальных фибробластах TNF- α посредством стимуляции пути Toll-подобного рецептора-2 (TLR-2) активирует транслокацию NF- κ B с последующей индукцией экспрессии провоспалительных цитокинов и матричных металлопротеиназ [213]. Цитокины IL-17 и IL-23 также участвуют в ангиогенезе при псориатическом артрите. Доказана их способность усиливать хемотаксис нейтрофилов и миграцию эндотелиальных клеток в воспалительные локусы [213].

Патогенетическая роль гиперэкспрессии ФРЭС при псориазе и псориатическом артрите не исчерпывается влиянием на формирование патологического ангиогенеза и нарушение процесса дифференцировки кератиноцитов. Получены данные о взаимосвязи ФРЭС и ряда коморбидных заболеваний, значительно усугубляющих прогноз течения псориатической болезни. В частности, экспрессия ФРЭС в атеросклеротических бляшках коррелирует с

тяжестью течения атеросклеротической болезни, а генотип с высоким уровнем продукции ФРЭС (+405СС) при псориазе связан с развитием более выраженной хронической сердечной недостаточности у больных с сопутствующими заболеваниями сердца [125]. Можно отметить схожесть и возможную взаимосвязь механизмов участия гиперэкспрессии ФРЭС в патогенезе псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний. С одной стороны, локальная гипоксия вызывает высвобождение индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF-1) с дальнейшей экспрессией ФРЭС, что приводит к образованию новых сосудов, миграции в эндотелий сосудов лимфоцитов и развитию эндотелиальной дисфункции. С другой стороны, окисленные фосфолипиды, известные как ключевые факторы развития атеросклеротических бляшек, могут усиливать экспрессию ФРЭС в кератиноцитах, что предполагает их потенциальную роль в развитии псориаза [125].

Учитывая данные о значимой роли ангиогенеза в патогенезе псориаза, довольно актуальным представляется изучение возможности использования блокады ФРЭС в качестве направления терапии псориаза.

В настоящее время опубликованы отдельные работы, посвященные изучению влияния на ангиогенез и уровень ФРЭС препаратов, применяемых в системной терапии псориаза. Так, была продемонстрирована способность циклоспорина А к снижению миграции первичных эндотелиальных клеток в псориазные бляшки, метотрексата, ацитретина и ингибиторов ФНО- α – к снижению экспрессии ФРЭС и уровня перфузии крови в зоне активного псориазного воспаления [77, 208].

Следует отметить, что ингибиторы ФРЭС в настоящее время уже применяются для лечения офтальмологических заболеваний и злокачественных новообразований. При этом используются три разных механизма воздействия на сигнальную систему ФРЭС/VEGFR: прямое ингибирование ФРЭС с помощью моноклональных антител (бевацизумаб и ранибизумаб), ингибирование тирозинкиназ рецепторов ФРЭС (сорафениб, сунитиниб) и путь предотвращения связывания ФРЭС с его рецептором (афлибир-цепт). В ряде публикаций описаны единичные клинические случаи исчезновения псориаза после терапии анти-ФРЭС. Акман и соавт. сообщили о полной ремиссии псориаза после лечения моноклональными антителами против ФРЭС (бевацизумаб) у 60-летнего мужчины с метастатическим раком толстой кишки и длительным тяжелым псориазом [56]. Позже Datta-Mitra и соавт. представили клинический случай полной ремиссии псориаза и псориазного артрита у 65-летнего пациента мужского пола с метастатической почечно-клеточной карциномой, получавшего бевацизумаб [62]. Когда у наблюдаемого пациента терапию бевацизумабом пришлось отменить из-за протеинурии, отмечалось обострение псориаза и псориазного артрита, а через 3 месяца, после возобновления терапии бевацизумаба, была вновь достигнута полная ремиссия

псориаза [56]. В ряде исследований были получены данные о клиническом улучшении и ремиссии псориатического артрита у пациентов, принимавших анти-ФРЭС – терапию по другим показаниям [36, 45].

Таким образом, патогенез псориаза и псориатического артрита связан с формированием и развитием патологического ангиогенеза, который может являться фактором, обуславливающим тяжелое прогрессирующее течение этих заболеваний и рефрактерность к системной терапии, и даже рассматриваться в качестве перспективной терапевтической мишени.

Также в ряде современных работ у больных псориазом обнаружено повышение эндотелина-1 (Эн-1), который также является лабораторным маркером ангиогенеза: кроме хорошо изученных вазоконстрикторных свойств, он проявляет свои функции в коже, повышая пролиферацию кератиноцитов, ускоряя миграцию лейкоцитов и потенцируя ангиогенез, а также обладает способностью стимулировать дендритные клетки, вызывая Th17-зависимое иммунное воспаление [188, 215].

1.4. Взаимосвязи псориаза с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическим синдромом

Общая заболеваемость атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных псориазом выше по сравнению с контрольной группой [116]. Псориаз независимо связан с инфарктом миокарда наряду с артериальной гипертензией, дислипидемией и сахарным диабетом [165] у взрослых обоих полов [116, 165], в то время как риск ишемического инсульта повышен у женщин с умеренным и тяжелым псориазом [116, 41].

Связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и псориазом были прослежены в ряде исследований и мета-анализов [156, 121, 58, 196, 164]. По их данным, относительный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных псориазом в среднем составляет от 1,14 до 1,71 [58], отношение шансов развития ангиографически подтвержденной ишемической болезни у больных псориазом – 1,42 [121], отношение рисков инсульта у больных псориазом в среднем составляет от 1,1 до 1,38 [156], инфаркта миокарда – 1,2 -1,7 [156], сердечно-сосудистой смерти – 1,37 у пациентов с тяжелым течением псориаза [156], аневризмы аорты – 1,30 [164], мерцательной аритмии – [196].

Несколько клинических и биологических показателей, включая антитела к липопротеинам высокой плотности (ЛПВП) [28], резерв коронарного кровотока [124], процентное соотношение лимфоцитов [135], общая площадь бляшек и толщина интимы-медиа

сонных артерий [198], использовались для оценки тяжести ИБС или ее прогнозирования у пациентов с псориазом. Доказано, что воспаление, определяемое по высокочувствительному С-реактивному белку (СРБ), играет важную роль в развитии висцеральной жировой ткани и ее влиянии на ранний атерогенез [53]. Риск некальцифицированной коронарной нагрузки был связан с высокочувствительным С-реактивным белком [53] и сывороточным высокочувствительным тропонином-Т. Метаанализ, проведенный Tsai T.Y. и соавт. [194], основанный на результатах 24 исследований, показал, что у пациентов с псориазом повышен уровень гомоцистеина и понижен уровень фолиевой кислоты в сыворотке по сравнению с контролем.

Также на развитие сердечно-сосудистых заболеваний может влиять терапия псориаза. Систематический обзор, включающий 14 исследований, подтверждает, что потеря веса может улучшить показатели PASI у пациентов, а также предотвратить начало псориаза у лиц с ожирением [69]. Применение циклоспорина было связано с повышенным риском появления серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий. Кумулятивная частота нежелательных сердечно-сосудистых заболеваний снижена при применении фототерапии и большинства таргетных препаратов. Однако, прием отдельных генно-инженерных биологических препаратов повышает сердечно-сосудистые риски. Так, терапия ингибиторами ФНО-альфа демонстрировала повышение количества нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, включая развитие и прогрессирование ХСН. Метотрексат не был связан с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [187].

Метаболические заболевания обычно рассматриваются как факторы высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, и количество исследований, посвященных взаимосвязи между псориазом и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивается [41]. Большинство исследований были обобщены в ряде мета-анализов, которые продемонстрировали, что относительный риск развития ожирения у взрослых больных псориазом – от 1,19 до 1,37 (в зависимости от способа измерения: ИМТ, окружность талии и бедер, вес) [38], отношение шансов развития метаболического синдрома у взрослых больных псориазом – 1,42 [166], а у детей – 6,1 [150].

1.5. Инструментальные методы изучения и оценки ангиогенеза

Выраженность ангиогенеза при псориазе может быть оценена не только с помощью определения уровней вышеописанных лабораторных маркеров в крови и тканях. Неинвазивные

методики дерматоскопии и ультразвукографии позволяют оценить степень выраженности патологических изменений микроциркуляторного русла.

Дерматоскопия позволяет визуализировать горизонтальный срез дермы, благодаря чему можно оценить капиллярную сеть сосочкового слоя, представленную редкими точечными и шпилькообразными сосудами в здоровой коже. При обычной ручной дерматоскопии (с увеличением 10-20 крат в поляризованном режиме) в коже, пораженной псориазом, сосуды визуализируются в большем количестве по сравнению с здоровой кожей и имеют вид крупных точек, «клубочков» или спиралей, распределенных равномерно на светло-красном фоне в сопровождении диффузно расположенных белых чешуек. Визуализируемые сосуды соответствуют капиллярам из удлиненных сосочков дермы.

Применение цифровой дерматоскопии с увеличением от 100-400 крат позволяет более детально оценить размеры и строение сосудов. Чаще всего сосудистые локусы при 100-кратном увеличении имеют вид «корзинок» и описываются большинством авторов как корзинкообразные капилляры (*basket-like capillaries*) или кустистые капилляры (*bushy capillaries/capillary bushes*). Реже могут наблюдаться другие сосудистые паттерны, неспецифичные для псориаза: сосуды-шпильки, радиальные капилляры, кольцевидные капилляры и лакунарные сосуды. При ладонно-подошвенном псориазе точечные капилляры располагаются линейно вдоль борозд при 50-кратном увеличении. Удаление чешуек в гиперкератотических бляшках может помочь выявить типичный рисунок капилляров, а также красные капли крови, связанные с симптомом Ауспитца (симптом кровавой росы) (3).

В ряде исследований для оценки выраженности ангиогенеза в коже применяется цифровая дерматоскопия. С помощью этого метода визуализации капиллярной сети сосочкового слоя дермы определяли количество и размер гипертрофированных и дилатированных капилляров. Согласно результатам исследований авторов, при активном псориазическом поражении кожи плотность капиллярных скоплений (клубочков) достигала 60-80 в 1 мм^2 , а их размеры увеличивались более чем в 8-10 раз по сравнению с капиллярами в неповрежденной коже [210, 130, 24, 50, 81, 54]. По мере достижения клинического эффекта от терапии псориаза число и размеры сосудистых клубочков уменьшались [210, 130, 24, 54]. Так, в работе Micali и соавт. на выборке из 42 больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степеней тяжести, получавших адалимумаб, этанерцепт или устекинумаб, было продемонстрировано прогрессивное уменьшение размеров сосудистых локусов, предшествующее клиническому улучшению [81]. Наиболее выраженное уменьшение дерматоскопических проявлений отмечалось у пациентов, принимающих адалимумаб.

В недавнем исследовании Sandeep A. и соавт. на более чем сотни пациентов с псориазом также была использован метод подсчета количества расширенных капилляров, названный

«показателем геморрагических точек» (Hemorrhagic Dot Score - HDS). В результате были получены данные о наличии сильных корреляционных связей между HDS и индексом PASI; снижение показателя HDS, как правило, предшествовало снижению PASI и было более чем в 3,5 раза значительнее при лечении системными препаратами по сравнению с местным лечением [95].

Главным ограничением использования метода цифровой дерматоскопии является отсутствие общепринятых критериев оценки степени выраженности ангиогенеза. Большинство исследований, посвященных цифровой дерматоскопии псориатических бляшек существенно различались по множеству факторов, включая дизайн исследования, методологию и использованное оборудование. Многие исследования проводились на малых выборках пациентов [50, 160, 112]. Локализации исследуемых бляшек в разных исследованиях отличались (волосистая часть головы, локоть, предплечье и т. д.) или не уточнялись [209, 112, 137]. Методология также различалась: в одних исследованиях проведению видеодерматоскопии предшествовало удаление чешуек с помощью скальпеля, липкой ленты или кератолитических препаратов [210, 130, 50], в других бляшки с выраженным гиперкератозом исключались. Условия проведения исследования, как правило, не были стандартизированы, а подсчет сосудистых локусов (или «капилляров», «капиллярных петель», «микрососудов», «красных точек») проводился на разной площади или же в поле зрения [24] (площадь поля зрения не уточнены). Результаты также исследований также были неоднородны, средние значения плотности сосудистых локусов варьировались от $\sim 22/\text{мм}^2$ до $\sim 53/\text{мм}^2$ [209, 210, 130, 112].

С появлением высокочастотных ультразвуковых датчиков с частотой 18 МГц и выше, обладающих высокой разрешающей способностью визуализации поверхностных структур, появилась возможность использовать ультрасонографию для оценки степени повышения кровотока в коже и ногтевом ложе [64, 97]. Высокочастотная ультрасонография кожи является неинвазивным, безболезненным и легко воспроизводимым методом оценки активности воспаления в коже.

В ряде работ у больных псориазом продемонстрировано повышение количества доплеровских сигналов в слое дермы в области псориатической бляшки и ногтевом ложе при псориатическом поражении ногтей, изменения характера кровотока в артериях ногтевого ложа с повышением индекса резистивности [98, 195]. В некоторых работах зарубежных авторов предприняты попытки объединить ультрасонографические данные исследования кожи, ногтей, суставов, связок и энтезисов в единый показатель активности псориатического артрита.

В то же время определенным препятствием для использования описанных методов оценки выраженности патологического ангиогенеза в клинической практике для мониторинга активности псориатического воспаления и прогноза ответа на применяемую терапию является

недостаточная стандартизация этих методов диагностики и отсутствие работ с комплексной оценкой их клинической значимости с параллельным использованием нескольких методов изучения ангиогенеза.

1.6. Методы системной терапии псориаза: данные о клинической эффективности и безопасности, рекомендации по их выбору и вопросы прогноза клинического эффекта

Согласно актуальным клиническим рекомендациям в качестве препаратов системной терапии псориаза может применяться метотрексат, ацитретин, циклоспорин, а также ряд таргетных и генно-инженерных биологических препаратов. При выборе метода системного лечения псориаза принимают во внимание не только способность препарата к редукции псориатических высыпаний, но и учитывают его влияние на экстрадермальные проявления, симптоматику возможных сопутствующих аутоиммунных процессов и динамику показателей, отражающих метаболические нарушения и изменения сердечно-сосудистой системы.

В качестве одного из базисных препаратов, позитивно воздействующих на многие клинические проявления псориаза, традиционно рассматривается метотрексат (МТ), история применения которого при псориазе началась в 1958 году. Механизм действия МТ обычно связывают с его антифолатным действием, в результате которого происходит ингибирование синтеза ДНК активированных иммунных клеток из-за истощения внутриклеточных запасов пуринов и тимидилата. Однако, этот антипролиферативный механизм действия реализуется при применении больших дозировок МТ, в то время как в диапазоне доз 10-25 мг в неделю в большей степени проявляется противовоспалительный эффект этого препарата, связанный с индукцией образования в очагах воспаления аденозина. Его иммуносупрессивный эффект характеризуется воздействием на многие компоненты клеточного и гуморального иммунитета, среди которых патогенетически важными для лечения псориаза являются: подавление активности иммунных клеток с преимущественным воздействием на Т-лимфоциты, подавлением синтеза провоспалительных цитокинов Th1 пути активации Т-хелперов (ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-8 и др.), хемокинов, повышение способности клеток к апоптозу, ингибирование металлопротеиназ, лизосомальных ферментов, синтеза циклооксигеназы и других провоспалительных факторов.

В многочисленных клинических исследованиях метотрексат демонстрировал значимую клиническую эффективность в отношении кожных проявления псориаза: частота ответа PASI75 составляет по разным данным составляла 35,5–65%, достижение PASI90 – до 30-35%. [170, 23]

Препарат также оказался эффективным в отношении псориатического артрита, поражения ногтей и энтезитов. Несмотря на способность МТ повышать уровень гомоцистеина в кардиомиоцитах, при мета-анализе результатов многих многоцентровых исследований и данных национальных регистров больных псориазом и псориатическим артритом, были получены сведения о снижении при длительном применении МТ показателей кардиоваскулярного риска (частоты инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения и тромбозов периферических сосудов), что позволяет рассматривать действие препарата как кардиопротективное. Несмотря на то, что метотрексат длительно рассматривался в качестве «золотого стандарта» базисной терапии псориаза и псориатического артрита, у значительной доли больных этот препарат не контролирует все проявления заболевания. У многих больных сохранялись проявления поражения кожи, которые по данным разных авторов могли усиливаться с увеличением длительности его приема, т.е. проявлялся феномен «ускользания». Этот препарат не проявил своей активности в отношении симптомов поражения позвоночного столба (так называемых аксиальных проявлений), частоты обострения увеита, оказал слабое воздействие на энтезиты и поражение ногтей и проявления инверсного псориаза. Кроме этого, следует отметить низкую переносимость длительной терапии этого препарата, что в основном было связано с повышением печеночных трансаминаз, алопецией, развитием рецидивов стоматита и лейкопенией. Таким образом, по разным данным эффективная длительная монотерапия этим препаратом была возможна у 23-30% больных, у остальных пациентов требовалось его замена или комбинирование с другими методами терапии.

Дальнейший поиск эффективных средств лечения псориаза во многом основывался на специфическом подавлении отдельных факторов иммунитета, в наибольшей степени вовлеченных в патогенез заболевания. В 1979 году впервые при псориазе был применен циклоспорин А (ЦсА), препарат с селективным воздействием на Т-хелперы. В отличие от метотрексата и таких цитостатиков, как циклофосфамид и азатиоприн, ЦсА, не влияет на репликацию ДНК и не характеризуется цитотоксичностью. Многие исследователи при характеристике механизма его действия применяют термин «избирательная иммуносупрессия». В самом деле, ЦсА блокирует действие фосфатазы кальциевыведения, снижая синтез некоторых цитокинов, преимущественно ИЛ-2. Он также подавляет процесс антигенной презентации, снижает синтез молекул адгезии, высвобождение гистамина из тучных клеток, секрецию многих цитокинов (ИЛ 2, 3, 4, 7, 8, ФНО-альфа). Несмотря на имеющиеся клинические данные о возможности этого препарата преодолевать резистентность больных к метотрексату и другому лечению псориаза, в целом показатели его эффективности в отношении редукции кожного патологического процесса и частота достижения PASI75 и PASI90 не имеют достоверных различий с метотрексатом в прямых сравнительных исследованиях. Препятствием

для назначения ЦсА в качестве базисной терапии псориаза является артериальная гипертензия, усугубляющая риск развития нежелательных кардиоваскулярных событий при длительном лечении этим препаратом.

Начало новой эры в лечении псориаза было связано с синтезом специфических антител, нейтрализующих активированные при псориазе цитокины, что позволило целенаправленно воздействовать на один фактор патогенеза, а не на всю клетку. Первой группой таких препаратов стали ингибиторы ФНО-альфа, а первым предложенным препаратом этой группы - инфликсимаб, представляющий собой химерные IgG1 моноклональные антитела. Затем был предложен этанерцепт - димерный комбинированный белок, состоящий из человеческого рецептора p75 ФНО-альфа, соединенного с FcB фрагментом человеческого иммуноглобулина G1. В дальнейшем были синтезированы другие ингибиторы ФНО-альфа, состоящие из человеческого иммуноглобулина: голимумаб, адалимумаб и цертолизумаб пегол. По результатам многочисленных исследований первой декады XXI века была продемонстрирована высокая эффективность ингибиторов ФНО-альфа в лечении псориаза среднего и тяжелого течения, включая поражение суставов. Несмотря на наличие общей мишени, из-за структурных различий молекулы разных ингибиторов ФНО-альфа отличаются, что отражается в показателях эффективности и побочных эффектах. Ответы PASI75 на 10, 12 или 16 неделе, о которых сообщалось в исследованиях III фазы для группы ингибиторов ФНО-альфа, варьировались от 47% (этанерцепт) до 80% (инфликсимаб), при этом результаты эффективности адалимумаба близки к инфликсимабу. Клиническая эффективность адалимумаба значительно превосходит метотрексат: согласно результатам сравнительного исследования через 16 недель терапии показатель PASI75, достигнутый субъектами в группах лечения метотрексатом и адалимумабом, составил 35,5% и 79,6% соответственно. Важным аспектом длительного применения ингибиторов ФНО-альфа является эффект «ускользания» симптомов псориаза от терапии, связанный с выработкой нейтрализующих антител. По результатам исследований ремиссия на терапии ингибиторами ФНО-альфа в течение 2 лет сохраняется только у 46%, у остальных пациентов псориаз обостряется и требует замены терапии.

Еще один класс таргентной терапии псориаза и ПсА – препараты, ингибирующие IL-12 и IL-23 путем связывания с их общей субъединицей p40. Первым препаратом этого класса стал устекинумаб, показавший высокую эффективность в достижении PASI 75. Два исследования фазы III на пациентах с псориазом показали, что лечение устекинумабом 90 мг с 0 и 4 недели привело к ответу PASI75 на 12 неделе 66,4% и 75,7% соответственно, по сравнению с 3,1% и 3,7% в группе плацебо [75, 80]. При непрерывном лечении, 90 мг каждые 12 недель,

аналогичные ответы PASI75 были достигнуты в двух исследованиях, 78,5% и 78,6%, на 28-й неделе.

Следующим этапом развития генно-инженерной терапии стала ингибция ИЛ-17. Наибольший опыт применения при П накоплен в отношении секукиномаба. Секукиномаб представляет собой полностью человеческое антитело иммуноглобулин G1 (IgG1), таргетно воздействующее на провоспалительный интерлейкин-17А (ИЛ-17А) и снижающее степень его взаимодействия с клетками-мишенями, экспрессирующими рецепторы ИЛ-17: кератиноцитами, фибробластами, синовиоцитами, эпителиальными клетками. В исследованиях III фазы доля пациентов, которые достигли PASI75 на 12 неделе, составляла 75,9–86,7% у принимавших секукиномаб 300 мг (вводили один раз в неделю в течение 4 недель, начиная с 0 недели, затем каждые 4 недели) и 0–4,9% с плацебо [172]. Секукиномаб обладает более быстрым действием на кожный процесс по сравнению с препаратами первого поколения. Препарат является высокоэффективным, и по сравнению с устекинумабом секукиномаб имеет более высокие показатели ответа PASI 90 и PASI 100.

Отечественный ингибитор ИЛ-17А, нетакимаб, был зарегистрирован для применения в апреле 2018 года на территории РФ. По результатам III фазы исследования PLANETA препарат показал высокую эффективность: PASI 75 на неделе 12 достигали 77,65 % пациентов при использовании препарата 1 раз в 2 недели и 83,33 % пациентов при его использовании 1 раз в 4 недели. Согласно данным исследования BCD085-08/PATERA клиническая эффективность по критериям PASI90 сохранялся у 67% пациентов на протяжении 6 месяцев лечения, и у 76% на протяжении 12 месяцев лечения и сопровождался значительным эффектом в отношении купирования проявлений артрита, спондилита, энтезита и дактилита при отсутствии повышения частоты серьезных побочных явлений в сравнении с плацебо [15]. В связи с этим этот препарат можно рассматривать в качестве перспективного метода лечения больных псориазом с универсальным терапевтическим влиянием на многие проявления псориаза. Также препарат имеет ряд конкурентных преимуществ, таких как низкая иммуногенность и высокий профиль безопасности, позволяющим его эффективно использовать продолжительное время [7].

Таким образом, в настоящее время назрела необходимость оптимизации процесса лечения больных псориазом в аспекте раннего назначения таргетных препаратов и выделением групп пациентов с неэффективностью метотрексата на основе обоснования критериев мониторинга и прогностической оценки терапевтического ответа с использованием биомаркеров, характеризующих напряженность иммуновоспалительного процесса, в частности патологического ангиогенеза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование было выполнено на кафедре дерматовенерологии и косметологии Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» входящего в состав Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь. Проведено открытое проспективное нерандомизированное сравнительное исследование, протокол которого утвержден на заседании локального комитета по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» №4 12.04.2022. Все пациенты, включенные в состав основных и контрольной групп, предоставили письменное информированное согласие на участие в проводимом исследовании.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 70 лет на момент подписания информированного согласия;
- верифицированный диагноз вульгарного псориаза в стадии обострения;
- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- наличие среднетяжелая и тяжелая формы псориаза: BSA > 10%, PASI > 10;

Критерии невключения в исследование:

- комбинация вульгарного псориаза с другими клиническими формами псориаза (псориагическая эритродермия, пустулезный псориаз, каплевидный псориаз и т.д.);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- наличие первичных и вторичных иммунодефицитных состояний;
- активный вирусный гепатит;
- наличие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, и хронической сердечной недостаточности выше II функционального класса по классификации NYHA;
- наличие значительной степени нарушений функции почек и дыхательной системы;
- значительные отклонения в лабораторных анализах (повышение печеночных трансаминаз более, чем в 2,5 раза, снижение общего белка менее 50 г/л, снижение уровня гемоглобина ниже 90 г/л, лейкоцитов — ниже 3 тыс/мл, тромбоцитов — ниже 100 тыс/мл);
- психические заболевания, алкогольная и наркотическая зависимости;
- онкологические заболевания;
- установленный диагноз активного туберкулеза;

- реакция повышенной чувствительности на компоненты препаратов;
- беременность и кормление грудью;
- прием для лечения псориаза (псориатического артрита) системных препаратов (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, циклоспорин, ацитретин, ингибиторы янус-киназы и генно-инженерных биологических препаратов), применение топических препаратов (глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, аналоги витамина Д) в течение двух недель до обследования, прохождение фототерапии в течении последних двух месяцев.

Критерии исключения:

- нежелание пациента участвовать в исследовании.

2.1.1. Первый этап исследования

На первом этапе исследования проводился сбор анамнеза, осмотр, дерматоскопическое и лабораторное исследование 132 больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Клиническое обследование пациентов было дополнено проведением цифровой дерматоскопии и ультрасонографией с доплеровским исследованием кожи в области псориатических бляшек. Все больные псориазом, имевшие симптомы поражения опорно-двигательного аппарата, проходили обследование у ревматолога, которое дополнялось ультрасонографией болезненных и/или припухших при пальпации суставов, сухожилий и связок. В контрольную группу входили 20 практически здоровых пациентов без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы и отсутствием клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы.

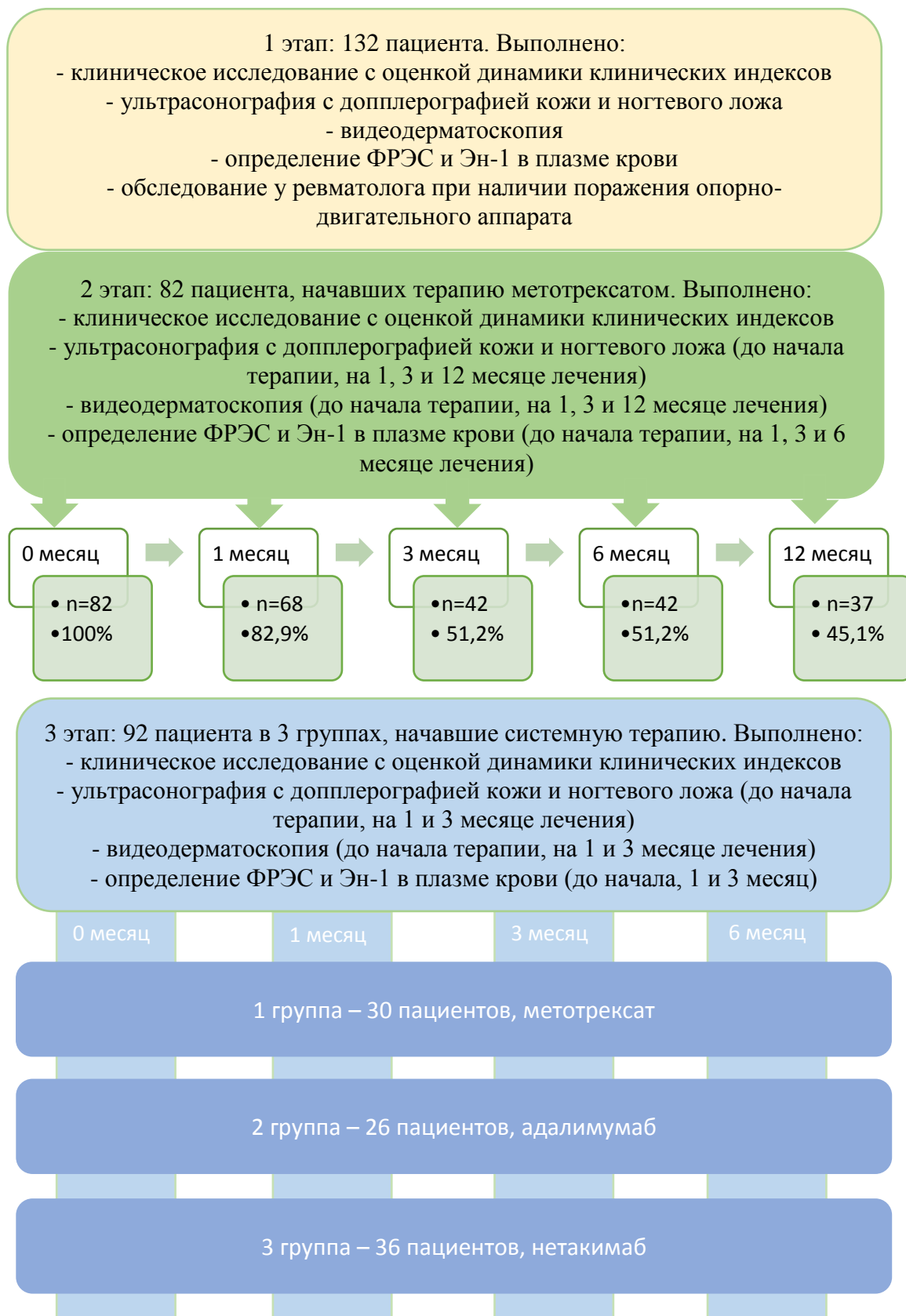
2.1.2. Второй этап исследования

На втором этапе исследования приняли участие 82 пациента с псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Их обследование включало сбор анамнеза, осмотр, проведение видеодерматоскопии и ультразвукового исследования кожи с доплерографией, а также исследование плазменных концентраций ФРЭС и ЕТ-1. В контрольную группу были включены 20 практически здоровых пациентов без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы и отсутствием клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы. После первичного исследования всем

пациентам был назначен метотрексат в виде подкожных инъекций в начальной дозе 10 мг в неделю в течение 1 месяца с повышением дозы до 15 мг в неделю при удовлетворительных показателях переносимости лечения по клиническим и лабораторным данным. Подкожные инъекции сочетались с приемом фолиевой кислоты 5 мг в неделю внутрь. У больных с болевым синдромом в суставах и позвоночнике использовались нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных суточных дозах. В течение 12 месяцев лечения у большинства пациентов сохранялась доза метотрексата 15 мг в неделю, у 12 больных доза метотрексата была снижена до 10 мг в неделю по причине неудовлетворительной переносимости, у 19 больных метотрексат был отменен из-за появления побочных явлений. При неэффективности метотрексата после оценки клинической эффективности во временных точках 3, 6 и 12 месяцев, проводилась его замена на другие препараты. Повторное клиническое исследование с оценкой динамики клинических индексов PASI, BSA, sPGA, DLQI, DAS28, LEI и BASDAI проводилось у наблюдавшихся больных в следующие сроки от начала применения метотрексата: через 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев. Повторное обследование маркеров ангиогенеза больным, принимавшим метотрексат, проводилось через 1, 3 и 12 месяцев от начала лечения с использованием следующих методов: видеодерматоскопии с измерением плотности и среднего диаметра капиллярных клубочков, оценки доплеровского кровотока в дерме в области псориатических бляшек и ногтевого ложа и определения параметров кровотока артерий ногтевого ложа.

2.1.3. Третий этап исследования

На третьем этапе исследования были сформированы три группы пациентов в зависимости от применяемого метода системной терапии. Больным 1 группы (30 пациентов) был впервые назначен метотрексат в виде подкожных инъекций в начальной дозе 10 мг в неделю с повышением дозы через 1 месяц до 15 мг в неделю при удовлетворительных показателях переносимости лечение по клиническим и лабораторным данным. Подкожные инъекции сочетались с приемом фолиевой кислоты 5 мг в неделю внутрь. Больным 2 группы (26 пациентов) был назначен адалимумаб в виде подкожных инъекций по 40 мг 1 раз в две недели. Больным 3 группы (36 пациентов) было назначена терапия нетакимабом в виде подкожных инъекций с разовой дозой препарата 120 мг по следующей схеме: неделя 0, 1 и 2, затем 1 раз в две недели до 14 недели, начиная с 14 недели 1 раз в 4 недели. Схематически все этапы исследования представлены на Рисунке 1.



- Количество больных, продолжающих принимать метотрексат — n (% от начавших терапию)

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Во 2 и 3 группы были включены больные, которым метотрексат ранее был отменен из-за неэффективности (соответственно 19 больных 2 группы и 24 больных 3 группы) или из-за непереносимости (соответственно 4 больных 2 группы и 8 больных 3 группы) или имевшие противопоказания к назначению метотрексата (соответственно 3 больных 2 группы и 4 больных 3 группы).

Кроме препаратов системной терапии у пациентов с болевым синдромом в суставах и позвоночнике использовались нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных суточных дозах.

Больные, включенные в различные группы не отличались между собой по значениям основных показателей активности псориатического поражения кожи, ногтей и суставов, а также по показателям распространенности патологических состояний сердечно-сосудистой системы.

2.2. Общая характеристика обследованных пациентов

В исследовании приняли участие 185 пациентов, больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Среди них было 122 женщины и 63 мужчины, средний возраст больных составил 44,9 [26,2; 57,1] лет. Дебют заболевания регистрировался в возрасте от 1 до 63 лет. Длительность псориаза варьировала в диапазоне от 1 до 35 лет, в среднем, составляя 11,6 [3,38; 16,1] лет (Рисунок 2).

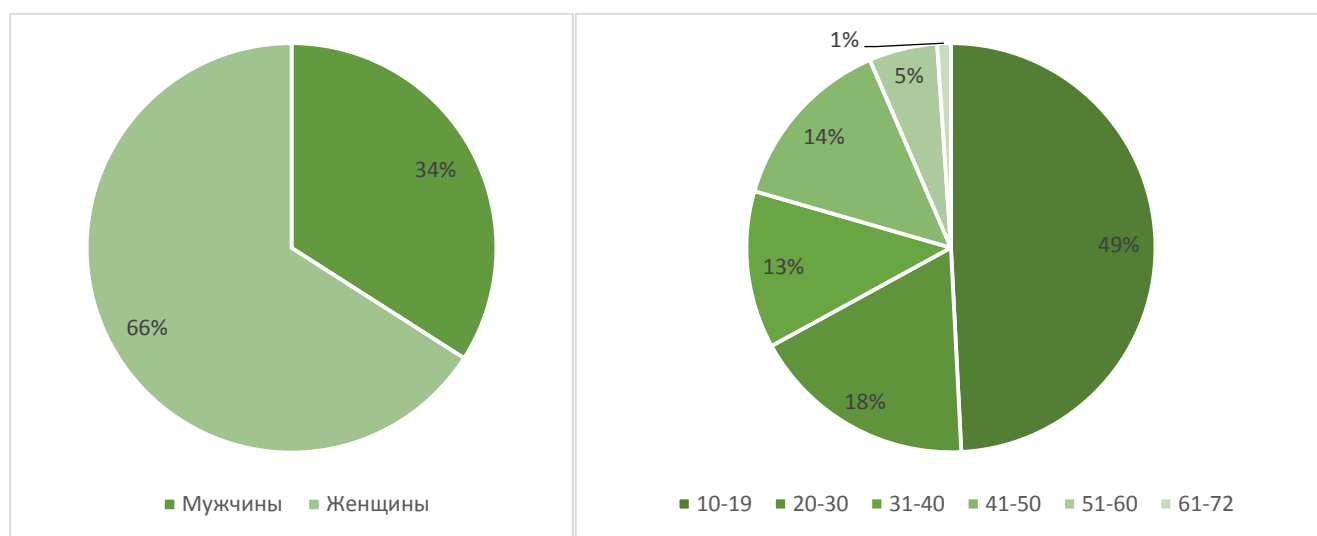


Рисунок 2 – Распределение пациентов по полу (А) и индексу PASI в баллах (Б)

Наследственный анамнез по псориазу отягощен у 51 (28%) пациента. Среди них наличие псориаза у родственников 1 линии регистрировалось у 38 (21%) больных (Рисунок 3).

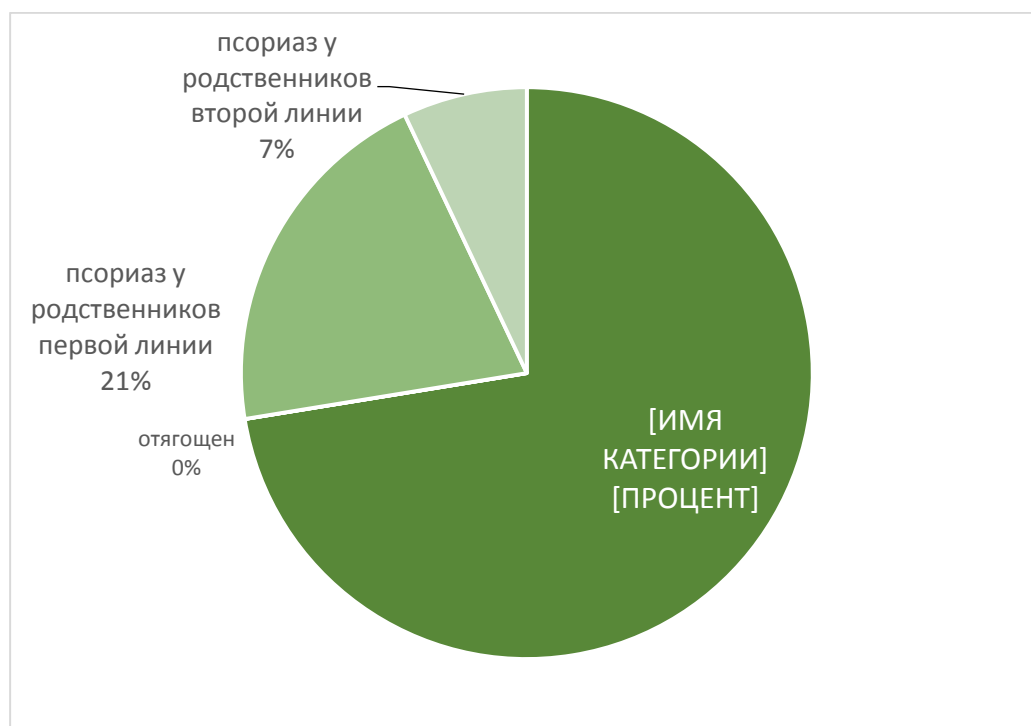


Рисунок 3 – Наследственный анамнез пациентов

Поражение ногтевых пластин отмечалось у (53%) пациентов, в виде подногтевого гиперкератоза, симптомов наперстка и масляного пятна.

У 77 пациентов, принявших участие в исследовании, были выявлены коморбидные патологические состояния, связанные с вовлечением сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия — у 60 пациентов, ишемическая болезнь сердца — у 27 больных, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I функционального класса по классификации NYHA,— у 12 больных, клапанная болезнь сердца с гемодинамически значимыми изменениями внутрисердечного кровотока — у 9 больных, диабетическая ангиопатия — у 6 больных (Рисунок 4).

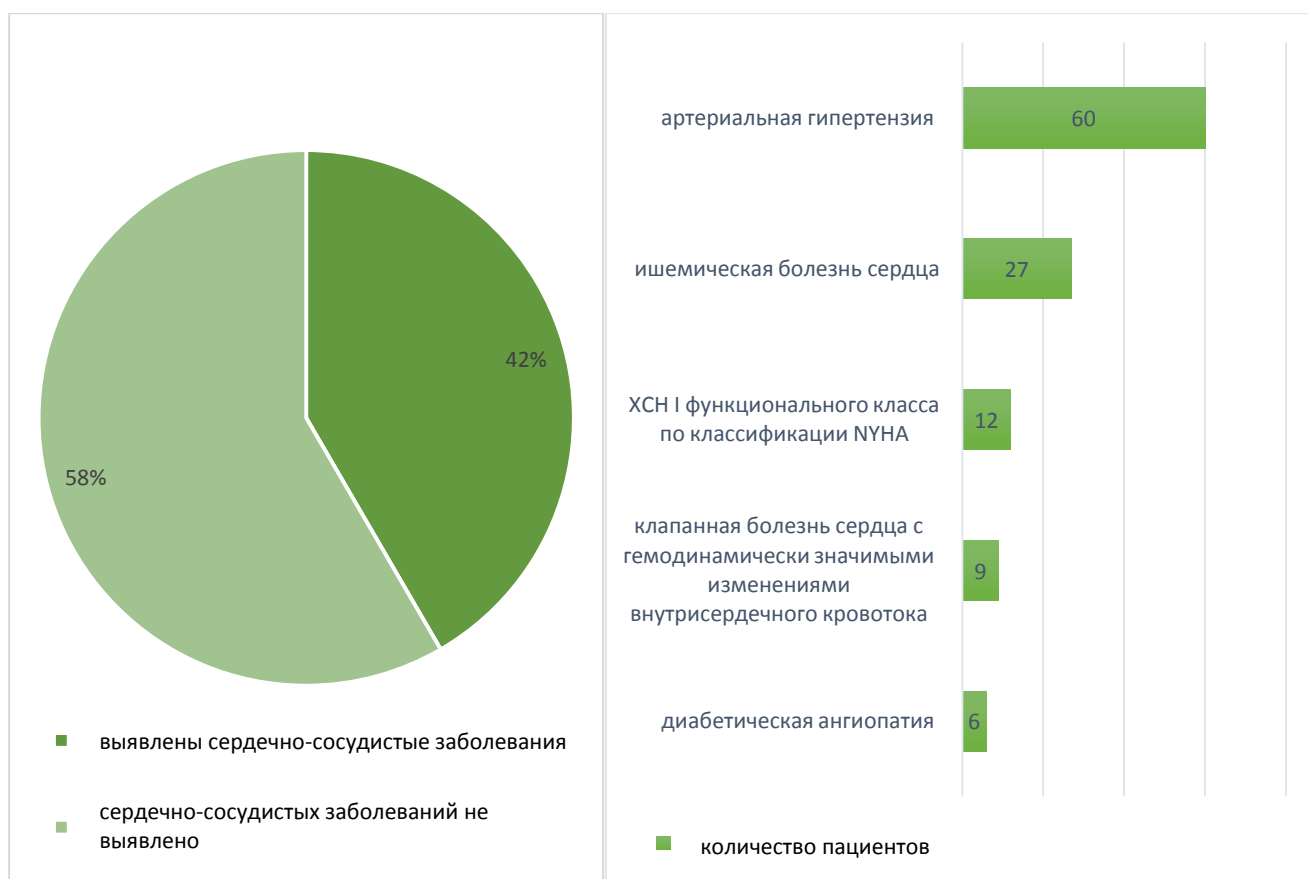


Рисунок 4 – Сердечно-сосудистая коморбидность у наблюдаемых пациентов

Диагноз псориатического артрита в соответствии с классификационными критериями CASPAR был установлен у 89 (48,1%) пациентов (Рисунок 5). Клинико-ультрасонографические признаки синовита наблюдались у 52 (28,1%) больных, энтезита — у 64 (28,8%) больных. У 30 (16,2%) больных отмечались клинические симптомы псориатического спондилита, подтвержденные данными рентгенографии и МРТ позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений.

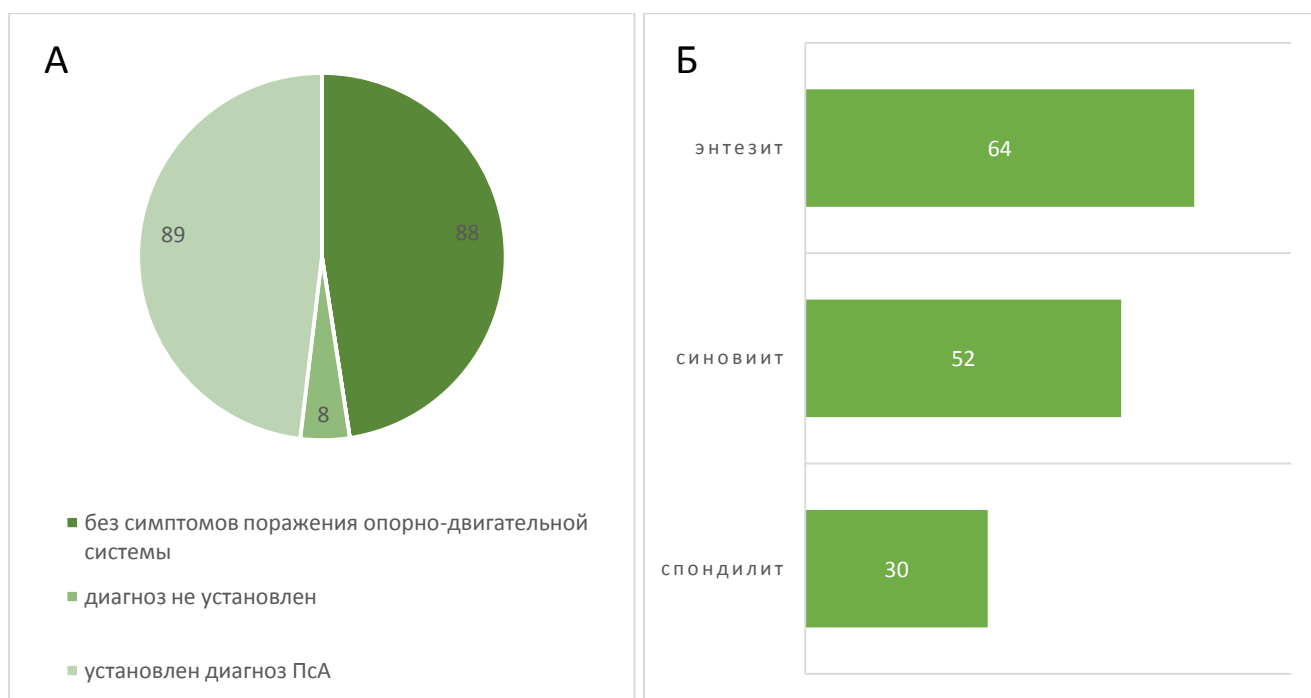


Рисунок 5 – Поражение опорно-двигательного аппарата у пациентов, включенных в исследование: пациенты в зависимости от наличия установленного диагноза псориатического артрита (ПсА) по критериям CASPAR (А), ультразвукографически подтвержденные симптомы поражения опорно-двигательного аппарата (Б)

Средние значения индексов активности псориатического артрита у обследованных больных были следующие: количество болезненных суставов - 3,8 [1,4; 6,4], припухших - 4,8 [2,8; 8,2], DAS28 - 3,9 [2,8; 4,8], энтезиального индекса LEI - 2,2 [1,3; 2,9], BASDAI - 2,9 [1,1; 5,8].

2.2.1. Общая характеристика пациентов на первом этапе исследования

На первом этапе исследования было обследовано 132 пациента. Среди больных было 86 женщин и 46 мужчин, средний возраст больных составил 45,3 [27,4; 57,8] лет. Длительность заболевания составила от 1 года до 19 лет. У 115 больных (87%) отмечались не менее 2-3 рецидивов в течение года. Средние значения показатели индексов PASI, BSA, sPGA и DLQI у обследованных больных составили соответственно 30,1 [15,1; 42,5], 33,7 [13,7; 47,5], 4,1 [3,8; 4,9] и 20,8 [13,9; 28,2]. У 83 (62,8%) больных значения индекса PASI (10-20) соответствовали средней степени тяжести псориаза, а у 49 (37,1%) больных — тяжелой степени (индекс PASI —

более 20). У больных с поражением ногтей среднее значение индекса NAPSI ставило 19,8 [12,5;32,4].

Диагноз псориатического артрита в соответствии с классификационными критериями CASPAR был установлен у 55 (41,6%) больных. Клинико-ультрасонографические признаки синовита наблюдались у 29 (21,9%) больных, энтезита — у 38 (28,8%) больных. У 17 (12,9%) больных отмечались клинические симптомы псориатического спондилита, подтвержденные данными рентгенографии и МРТ позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений. Средние значения индексов активности псориатического артрита у обследованных больных были следующие: количество болезненных суставов - 3,8 [1,4; 6,4], припухших - 4,8 [2,8; 8,2], DAS28 - 3,9 [2,8; 4,8], энтезиального индекса LEI - 2,2 [1,3; 2,9], BASDAI - 2,9 [1,1; 5,8].

При обследовании у 58 наблюдаемых больных псориазом были выявлены коморбидные патологические состояния, связанные с вовлечением сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия — у 52 больных, ишемическая болезнь сердца — у 20 больных, хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по классификации NYHA, — у 8 больных, клапанная болезнь сердца с гемодинамически значимыми изменениями внутрисердечного кровотока — у 9 больных, диабетическая ангиопатия — у 6 больных.

2.2.2. Общая характеристика пациентов на втором этапе исследования

Во втором этапе исследования приняли участие 82 больных псориазом, в контрольную группу вошли 20 практически здоровых пациентов без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы и отсутствием клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Среди обследованных больных было 58 женщин и 24 мужчины, возраст больных составил 43,8 [27,8; 55,2] лет. Длительность заболевания составила от 1 года до 19 лет. Средние значения индексов PASI, BSA, sPGA, NAPSI и DLQI у обследованных больных составили соответственно 31,7 [19,4; 40,3], 32,9 [15,2; 47,2], 4,2 [3,9; 4,7], 21,7 [14,5; 34,8] и 20,5 [15,8; 27,4]. Индекс NAPSI рассчитывался на основании исследования ногтей кистей и стоп.

При обследовании у ревматолога диагноз псориатического артрита в соответствии с классификационными критериями CASPAR [24] был установлен у 45 (54,9%) больных. Клинико-ультрасонографические признаки синовита наблюдались у 22 (26,8%) больных, энтезита — у 30 (36,6%) больных. У 12 (14,6%) больных отмечались клинические симптомы псориатического спондилита, подтвержденные данными рентгенографии и МРТ позвоночника

и крестцово-подвздошных сочленений. Средние значения индексов активности псориатического артрита у обследованных больных были следующие: DAS28 - 3,8 [2,9; 4,3], энтезиального индекса LEI - 2,2 [1,5; 2,6], BASDAI - 3,1 [2,0; 5,4].

При обследовании у 37 наблюдаемых больных псориазом были выявлены коморбидные патологические состояния, связанные с вовлечением сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия — у 23 больных, ишемическая болезнь сердца — у 10 больных, хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по классификации NYHA — у 3 больных, клапанная болезнь сердца с гемодинамически значимыми изменениями внутрисердечного кровотока — у 4 больных, диабетическая ангиопатия — у 3 больных.

2.2.3. Общая характеристика пациентов на третьем этапе исследования

В основу третьего этапа положены данные динамического наблюдения за 92 больными псориазом. В исследование включались больные вульгарным псориазом средне-тяжелой и тяжелой степени тяжести при значении показателей PASI > 10 и BSA > 10%. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых пациентов без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы и отсутствием клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Среди обследованных больных было 66 женщин и 26 мужчин, средний возраст больных составил 45,2 [26,4; 57,8] лет. Длительность заболевания составила от 1 года до 19 лет. Средние значения показатели индексов PASI, BSA, sPGA, NAPSИ и DLQI у обследованных больных составили соответственно 31,5 [19,2; 40,7], 32,9 [15,3; 48,2], 4,2 [3,8; 4,5], 22,4 [14,9; 35,2] и 21,1 [16,7; 29,5].

2.3. Методы исследования

Комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования включал:

- клинико-anamнестическую характеристику согласно индивидуальной регистрационной карте пациента;
- оценка динамики клинических индексов PASI, BSA, sPGA, DLQI, DAS28, LEI и BASDAI
- клинический анализ крови с определением уровня С-реактивного белка

- цифровая дерматоскопия с использованием видеодерматоскопа Dr. Camscope DCS-105 PRO (Sometech, Южная Корея) с увеличением объектива 100x
- обследование у ревматолога, дополненное ультразвукографией болезненных и/или припухших при пальпации суставов, сухожилий и связок с применением линейного датчика (частота - 12-18 МГц) с использованием аппарата Esaote MyLab 50
- ультразвукография кожи в области пораженной бляшки, ногтевого ложа (в случае поражения ногтей) с применением линейного датчика (частота - 22 МГц) с использованием аппарата Esaote MyLab One с частотой энергетического доплера 14,3 МГц и частотой повторения импульсов 750 КГц.

2.3.1. Клинико-anamnestическая характеристика

Для анализа анамнестических данных использовались индивидуальные регистрационные карты пациентов, включающая данные анамнеза жизни и заболевания.

В ходе исследования были применены следующие индексы: PASI (Psoriasis area severity index – индекс распространенности и тяжести псориаза), BSA (Body Surface Area – площадь пораженной псориазом кожи), DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологический индекс качества жизни), sPGA (static Physician Global Assessment – общая оценка тяжести псориаза врачом), LEI (Leeds Enthesitis Index – Лидский энтезиальный индекс), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита) и DAS28 (Disease Activity Score – счет активности болезни).

В качестве основного критерия оценки тяжести псориаза на этапе включения в исследование и последующего мониторинга клинического течения и эффективности терапии применялся индекс PASI, который совмещает в себе количественные оценки выраженности трех основных клинических проявлений (эритема, инфильтрация и шелушение) и оценку площади поражения кожи. Индекс PASI является целым числом от 0 баллов (отсутствие кожных проявлений) до 72 баллов (наиболее тяжелое течение). Значения PASI от 0 до 10 баллов расцениваются как легкое течение заболевания; от 10 до 20 баллов – средняя тяжесть псориаза; от 20 до 72 баллов (максимально выраженные кожные проявления) – тяжелое течение псориаза.

Для подсчета индекса PASI оценивается площадь поражения каждой отдельной анатомической области тела, каждой из которых в формуле соответствует определенный коэффициент: 0,1 — для головы, 0,2 — для верхних конечностей, 0,3 — для туловища, 0,4 — для нижних конечностей. Площадь каждой области обозначается буквой А и оценивается от 0

до 6: 0 — отсутствие поражения кожи; 1 — поражение от 1 до 9% поверхности кожи анатомической области; 2 — от 10 до 29%; 3 — от 30 до 49%; 4 — от 50 до 69%; 5 — от 70 до 89%; 6 — от 90 до 100%. Также оценивается степень выраженности эритемы, инфильтрации и шелушения по шкале от 0 до 4, где 0 — отсутствие изменений, 1 — незначительно выраженные, 2 — умеренно выраженные, 3 — выраженные, 4 — очень выраженные изменения. Для получения индекса PASI коэффициент каждой анатомической области умножается на сумму баллов выраженности трех псориатических проявлений псориаза, а затем на площадь пораженной кожи анатомической области; в последствии индексы анатомических областей суммируются (Рисунок 6).

$$\begin{aligned}
 PASI = & 0,1 \cdot (\mathcal{E}_{\text{Голова}} + I_{\text{Голова}} + Ш_{\text{Голова}}) \cdot A_{\text{Голова}} + \\
 & + 0,3 \cdot (\mathcal{E}_{\text{Туловище}} + I_{\text{Туловище}} + Ш_{\text{Туловище}}) \cdot A_{\text{Туловище}} + \\
 & + 0,2 \cdot (\mathcal{E}_{\text{Верхние конечности}} + I_{\text{Верхние конечности}} + Ш_{\text{Верхние конечности}}) \cdot A_{\text{Верхние конечности}} + \\
 & + 0,4 \cdot (\mathcal{E}_{\text{Нижние конечности}} + I_{\text{Нижние конечности}} + Ш_{\text{Нижние конечности}}) \cdot A_{\text{Нижние конечности}}
 \end{aligned}$$

где \mathcal{E} — числовое значение выраженности эритемы, I — инфильтрации, $Ш$ — шелушения, A — числовой показатель площади поражения.

Рисунок 6 – Формула расчета индекса PASI

Клиническая эффективность терапии с помощью индекса PASI оценивается по величине снижения его значений, выраженном в процентах по формуле:

$$\frac{PASI_{\text{до лечения}} - PASI_{\text{после лечения}}}{PASI_{\text{до лечения}}} \times 100$$

В качестве критериев эффективности терапии в проведенном исследовании применялись показатели PASI50, PASI75 и PASI90, означающие снижение индекса PASI не менее чем на 50%, 75% и 90% соответственно.

Площадь поражения кожи у пациентов оценивалась с помощью индекса BSA. При оценке индекса BSA считали, что одна ладонь пациента до средних фаланг пальцев соответствует 1% площади тела. При вовлечении <3% площадь поражения кожи считали незначительной, 3–10% – умеренной и >10% – распространенной.

Качество жизни пациентов с псориазом оценивали с помощью индекса DLQI. Опросник DLQI состоит из 10 пунктов и включает в себя оценочные показатели от 0 до 3 баллов с максимальной суммой 30 баллов. Критерии оценки результатов были следующие: от 1 до 10

баллов - легкая степень снижения качества жизни, от 11 до 20 баллов – средняя степень, от 21 до 30 баллов – тяжелая степень.

Также для оценки тяжести течения псориаза применяли шкалу sPGA, учитывающую степень выраженности проявлений псориаза (инфильтрация, шелушение и эритема) в баллах от 0 до 5, где 0 – отсутствие проявления заболевания, а 5 – очень тяжелая степень проявления псориаза.

Тяжесть псориатической ониходистрофии оценивалась с помощью индекса NAPSI после исключения онихомикоза. Для расчета индекса каждый ноготь условно делился на 4 квадранта, в каждом из которых оценивалось наличие симптомов поражения ногтевого матрикса (симптом «наперстка», лейконихии, красные пятна в лунке, крошение) и ногтевого ложа (симптом «масляного пятна», онихолизис, подногтевой гиперкератоз, продольные геморрагии). При отсутствии вышеперечисленных признаков выставялось 0 баллов, а наличие каждого отдельного признака оценивалось в 1 балл. Суммарная оценка одного ногтя может достигать 8 баллов, а максимальные значения индекса NAPSI составляют 80 баллов для кистей и 160 баллов для кистей и стоп.

Выраженность энтезитов у пациентов оценивалась с помощью энтезиального индекса LEI, который вычисляли простым суммированием уровня болезненности при пальпации в 6 парных точках прикрепления энтезисов: ахиллово сухожилие, медиальный мышцелок бедренной кости и латеральный надмышцелок плечевой кости. В случае отсутствия болевых ощущений при пальпации точки выставялось 0 баллов, при их наличии – 1 балл, суммарная максимальная оценка – 6 баллов.

Активность спондилита у пациентов оценивалась с помощью опросника BASDAI. Он включал в себя 6 вопросов, на которые пациент отвечал самостоятельно, отмечая выраженность утомляемости, болевых ощущений, дискомфорта и скованности на визуальной аналоговой шкале длиной 10 см. После подсчета индекса BASDAI его величина может колебаться от 0 до 10. Значения BASDAI менее 4 без нарушения функции соответствует низкой активности псориатического спондилита; BASDAI более 4 без нарушения функции и BASDAI менее 4 в сочетании с нарушением функции – умеренной активности; BASDAI более 4 с сопутствующим нарушением функции – высокой активности.

Также для оценки активности псориатического артрита применялся индекс активности болезни DAS28, который рассчитывали по формуле:

$$DAS28 = 0,56\sqrt{ЧБС28} + 0,28\sqrt{ЧПС28} + 0,7\ln(COЭ) + 0,01403П$$

где ЧБС28 – число болезненных суставов из 28, ЧПС28 – число припухших суставов из 28, СРБ – С-реактивный белок, ln – натуральный логарифм, СОЭ определялось по Вестергрену.

Диагноз псориатического артрита у наблюдаемых пациентов устанавливался в соответствии с классификационными критериями CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis - Классификационные критерии псориатического артрита), согласно которым диагноз псориатического артрита был выставлен в случае, когда воспалительные поражения суставов (продолжительная утренняя или индуцированная неподвижностью скованность, болезненность и припухлость суставов) сочетаются с 3 и более критериями из 5 перечисленных ниже.

1. Наличие псориаза в анамнезе или наследственная отягощенность по псориазу (родственники в первом и втором поколениях).

2. Обнаружение при осмотре псориатического поражения ногтей: онихолизис, точечные вдавления, гиперкератоз.

3. Отсутствие ревматоидного фактора (кроме реакции латекс-агглютинации).

4. Дактилит в анамнезе или на данный момент, подтвержденный ревматологом.

5. Рентгенологическое подтверждение внесуставного остеогенеза (пролиферации кости), проявляющееся паравертебральной оссификацией (исключая образование остеофитов), выявляемое на обычной рентгенограмме кистей или стоп.

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Клинико-лабораторное обследование пациентов включало общий анализ крови, биохимический анализ крови и определение уровня С-реактивного белка. Концентрация ФРЭС в плазме крови оценивалась с помощью определения концентрации ФРЭС-А, как доминирующего фактора в семействе ФРЭС. Плазменные уровни ФРЭС и Эн-1 определяли в плазме крови больных псориазом и в контрольной группе сэндвич-методом иммуноферментного анализа с помощью микропланшетного фотометра Thermo Scientific Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием стандартных наборов реактивов («Cloud-Clone Corp», США). Концентрацию ФРЭС и эндотелина-1 определяли в сыворотке крови исходно до проведения терапии, а также на первом, третьем, шестом и двенадцатом месяцах после начала приема препарата. Забор образцов сыворотки крови больных псориазом и людей контрольной группы производили из кубитальной вены в пробирки с ЭДТА К3, натошак, в период с 7.00 до 8.00 часов. В течение 20 минут с момента взятия кровь центрифугировали в течение 15 мин при 1100xg, полученную плазму переливали в пробирки без наполнителя и хранили в течение не более 2-х месяцев при температуре -70 С до проведения исследования.

Концентрацию ФРЭС определяли в плазме крови сэндвич-методом ИФА с использованием стандартного набора реактивов «ELISA Kit for VEGFA» («Cloud-Clone Corp., США). Для определения концентрации эндотелина-1 в плазме крови использовали «ELISA Kit for Endothelin 1» («Cloud-Clone Corp., США). ИФА проводился на базе центральной научно-исследовательской лаборатории медицинской академии КФУ им. В.И. Вернадского.

2.3.3. Инструментальные методы исследования

Для проведения цифровой дерматоскопии использовался видеодерматоскоп Dr. Samscope DCS-105 PRO (Sometech, Южная Корея) с увеличением объектива 100-400 крат. Перед проведением дерматоскопии каждый пациент акклиматизировался в течение 30 минут в помещении с регулируемой температурой при $24 \pm 1^\circ\text{C}$. У каждого пациента выбирали самую крупную псориазическую бляшку на верхних конечностях (в случае отсутствия таковых – на нижних) и определяли ее центр. После контакта линзы дерматоскопа с кожей пациента настраивали резкость изображения и производили фотофиксацию с помощью устройства захвата, получая изображение в формате 1920 x 1080 (2 млн. пикселей) (Рисунок 7).

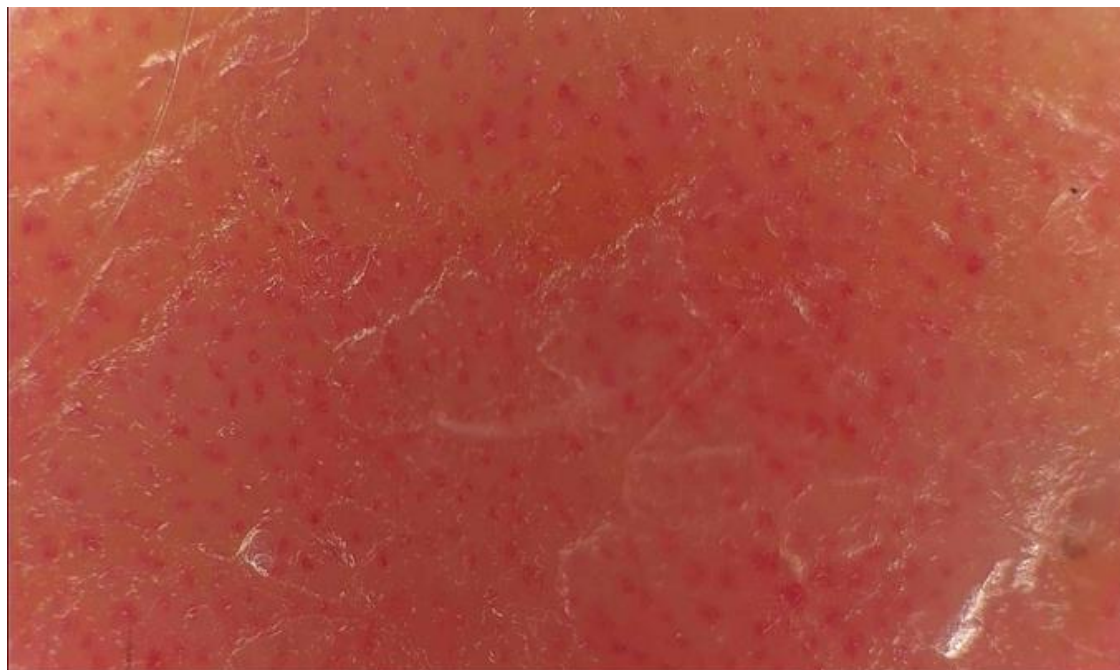


Рисунок 7 – Множественные сосудистые локусы при видеодерматоскопии x100

С помощью программ Multi Doctor 3.5 и TourView 3.7 в каждом дерматоскопическом изображении центра бляшки подсчитывали количество расширенных капилляров в пересчете

на 1 мм^2 (Рисунок 8). Затем измеряли диаметр 10 различных капиллярных локусов и рассчитывали среднее значение его диаметра. Результаты дерматоскопии кожи в области псориатических бляшек сравнивались с результатами исследования неповрежденной кожи той же анатомической области. Для стандартизации техники исследование всегда проводилось одним и тем же исследователем.

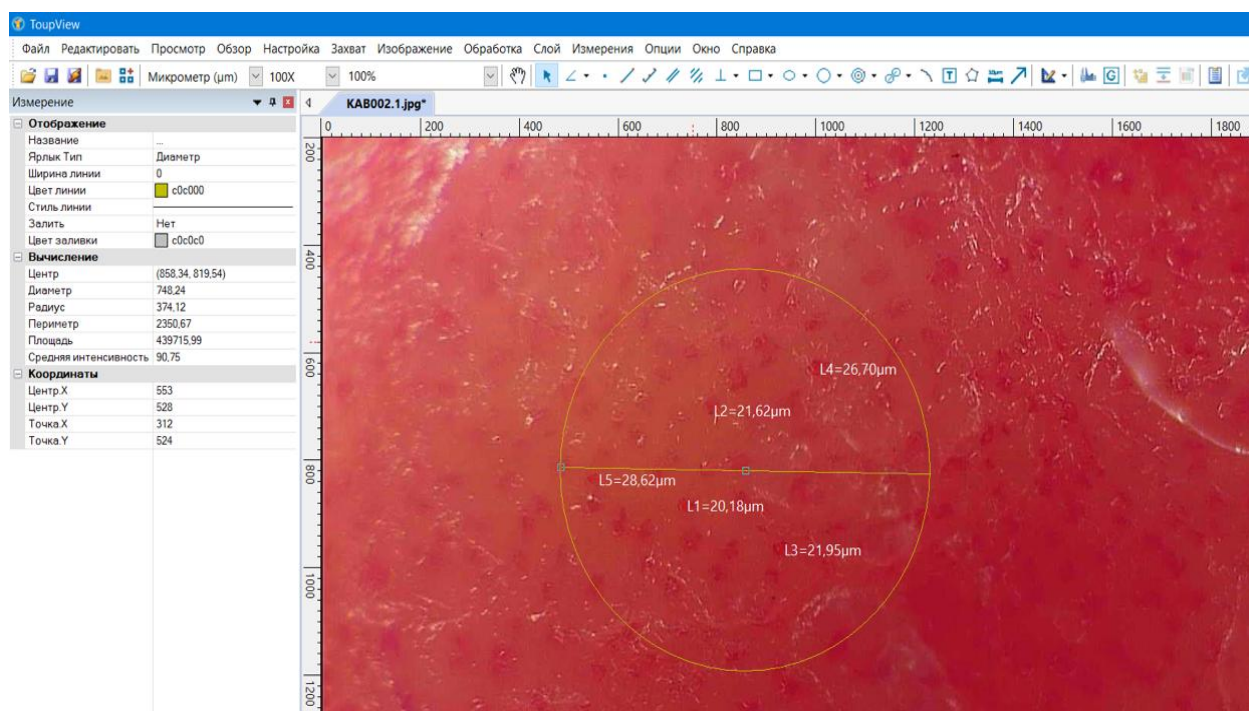


Рисунок 8 – Обработка видеодерматоскопического изображения псориатической бляшки в программе TourView и измерение количества и диаметра сосудистых локусов

Для более точного расчета количества сосудистых локусов в 1 мм^2 на каждом дерматоскопическом изображении центра псориатической бляшки выбирали участок с наименьшим количеством участков гиперкератоза.

Проведению цифровой дерматоскопии предшествовала дерматоскопия с помощью ручного дерматоскопа DermLite 3 (3Gen, США) с 10-кратным увеличением (Рисунок 9).

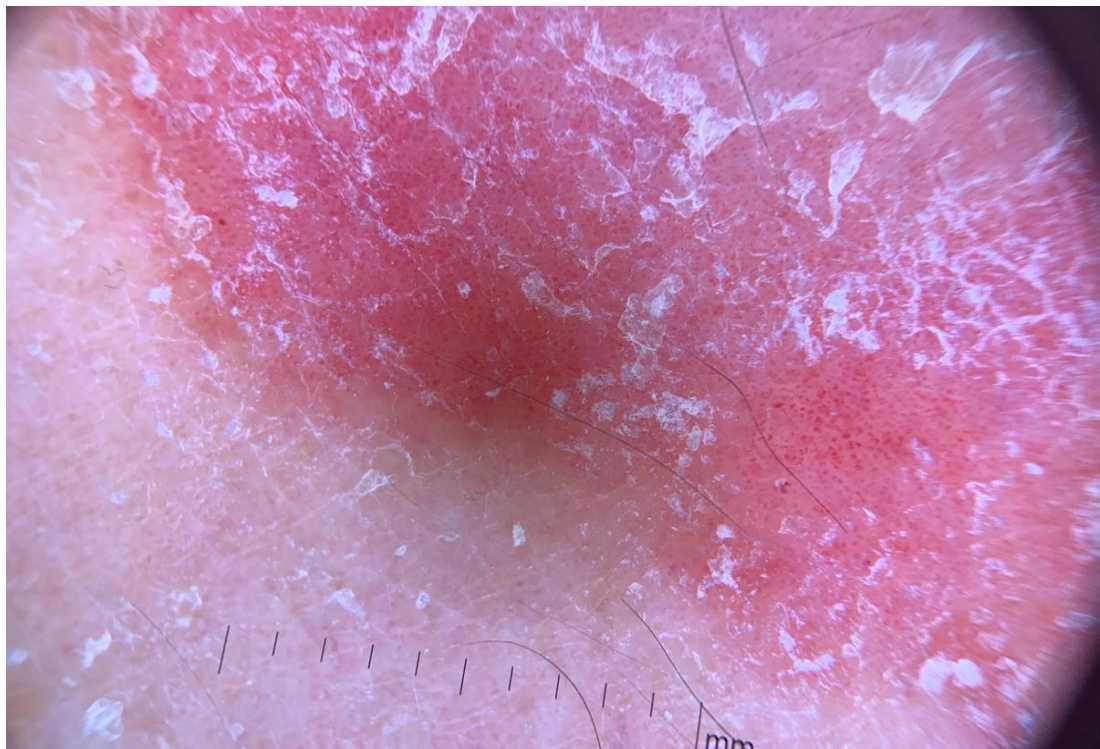


Рисунок 9 – Ручная дерматоскопия псориатической бляшки (DermLite 3, x10)

Всем обследованным больным проводилась ультрасонография кожи в области пораженной бляшки, ногтевого ложа (в случае поражения ногтей) с применением линейного датчика (частота - 22 МГц) с использованием аппарата Esaote MyLab One с частотой энергетического доплера 14,3 МГц и частотой повторения импульсов 750 КГц. Все исследуемые перед ультрасонографическим исследованием находились в состоянии покоя в течение 30 минут для стабилизации кровотока кожи. Датчик помещался перпендикулярно над центром псориатической бляшки, а также в области рядом расположенных участках здоровой кожи. У каждого больного исследовалось несколько бляшек, учитывались наиболее выраженные показатели кровотока у больного.

У пациентов с поражением ногтей после нанесения слоя геля линейный ультразвуковой датчик устанавливался над ногтевой пластиной. Исследование проводилось в двух перпендикулярных осях.

Для оценки степени повышения доплеровского кровотока в коже и ногтевом ложе применялась полуколичественная шкала: 0 — отсутствие доплеровских сигналов в дерме, 1 степень (минимальный кровоток) — обнаружение 3 и менее изолированных доплеровских сигналов в поле зрения, 2 степень (умеренный кровоток) — обнаружение более 3 изолированных сигналов или одного и более сливающихся сигналов, занимающих менее половины площади поля зрения, 3 степень (выраженный кровоток) — обнаружение изолированных и сливных доплеровских сигналов, покрывающих более половины поля зрения (Рисунок 10, 11). В статистическом анализе учитывались наибольшие показатели кровотока, измеренные у определенного больного.

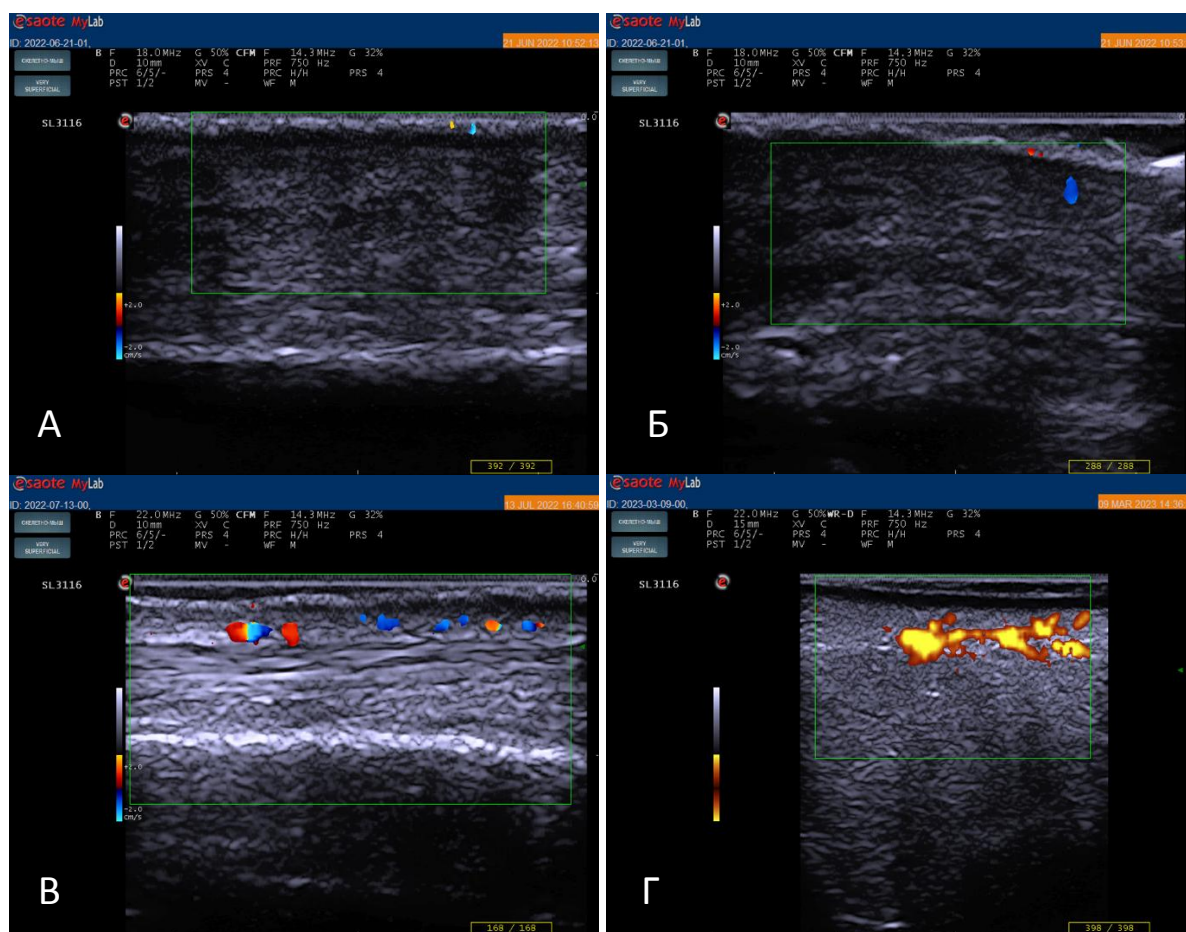


Рисунок 10 – Ультрасонография с применением датчика 22 МГц (частота доплера - 14,3 МГц, частота повторения импульсов – 750 КГ сигналов), А. Псориатическая бляшка в стадии разрешения, 0 степень повышения кровотока. Б. Единичные дискретные доплеровские сигналы в дерме в области псориатической бляшки, соответствующие 1 степени повышения кровотока. В. Крупные доплеровские сигналы сливного характера в дерме в области псориатической бляшки, соответствующие 2 степени повышения кровотока. Г. Сливные доплеровские сигналы, соответствующие 3 степени повышения кровотока



Рисунок 11 – Множественные сливные доплеровские сигналы, соответствующие 3 степени повышения кровотока при проведении доплеровской ультразвуковой ангиографии артериальных сосудов ногтевого ложа

У больных с псориатической ониходистрофией с помощью спектрального доплера проводили измерение скоростных параметров кровотока в артериальных сосудах ногтевого ложа с определением пиковой скорости кровотока, диастолической скорости и индекса резистивности.

Спектральный доплер позволяет оценить периферическое сопротивление ногтевой артерии путем измерения скорости движения эритроцитов. Периферическое сопротивление численно выражается индексом резистентности (ИР), который высчитывали по формуле:

$$\text{ИР} = \frac{Q_c - Q_d}{Q_c}$$

где Q_s – максимальная скорость потока в систолу, а Q_d - конечная диастолическая скорость.

ИР колеблется от 0 (сопротивление кровотоку отсутствует вообще: нет изменений циркуляции крови в систолу и диастолу) до 1 (максимальное сопротивление кровотоку: циркуляция крови только в систолу). Повышение индекса резистивности свидетельствует о патологической реакции сосудистой стенки на усиление кровотока.

Для расчета ИР линейный ультразвуковой датчик устанавливался продольно вдоль ногтевой пластинки, в режиме спектрального доплера выполнялись 3 последовательных измерения максимальной систолической и конечной диастолической скоростей кровотока, после чего среднее арифметическое каждой подставлялось в формулу расчета.

Пациенты с симптомами поражения опорно-двигательной системы проходили ультразвуковое исследование болезненных суставов, сухожилий и связок. Исследование

проводилось с помощью аппарата Esaote MyLab 50 с использованием линейного датчика (частота - 12-18 МГц).

2.3.4. Статистические методы анализа

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Базы данных были сформированы с помощью программ MS Excel. Статистический анализ данных проводили при помощи специализированных программ SPSS Statistics v. 11.0 и «STATISTICA® for Windows 10.0» (StatSoft Inc).

Полученные количественные данные были проверялись на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Колмагорова-Смирнова (в случаях, если выборка более 50 человек) и Шапиро-Уилка (в случаях, если выборка менее 50 человек). При $p > 0,05$ считалось, что выборка подчиняется нормальному закону распределения; при $p < 0,05$ выборка не соответствует нормальному закону распределения. В абсолютном большинстве параметры в исследовании имели распределение, отличное от нормального, и были представлены в формате $Me (Q 25\%; Q 75\%)$, где Me – медиана, а $Q 25\%$ и $Q 75\%$ – верхний и нижний квартили. Сравнительный анализ двух выборок проводили при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. В случаях, когда выборка подчинялась нормальному закону распределения, ее описывали при помощи среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а сравнительный анализ проводили при помощи параметрического t-критерия Стьюдента.

Оценку степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной шкале, осуществляли с помощью ранговой корреляции Spearman. При определении прогностической значимости отдельных биомаркеров ангиогенеза силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов (ОШ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анализ показателей ангиогенеза у больных псориазом

3.1.1. Оценка данных видеодерматоскопии у больных псориазом

При проведении цифровой дерматоскопии псориатических бляшек у пациентов определялись множественные, регулярно расположенные расширенные, удлинненные и извитые капилляры в форме клубочков или корзиночек (Рисунок 12). По результатам анализа данных видеодерматоскопии плотность капиллярных клубочков варьировала от 29/мм² до 77/мм², а средний диаметр от 12 мкм до 40 мкм. В то же время при цифровой дерматоскопии неповрежденной кожи определялись единичные в поле зрения капилляры, диаметр которых не превышал 8 мкм. При сравнительном анализе не было отмечено различий в значениях показателей плотности капиллярных клубочков и среднего диаметра клубочка у больных разной степенью тяжести и длительности псориаза, а также в зависимости от поражения ногтей и суставов. Коэффициенты корреляции между средним количеством клубочков в 1 мм² и средним диаметром капиллярного клубочка и значением индекса PASI составили соответственно 0,22 (p=0,02) и 0,46 (p=0,005).

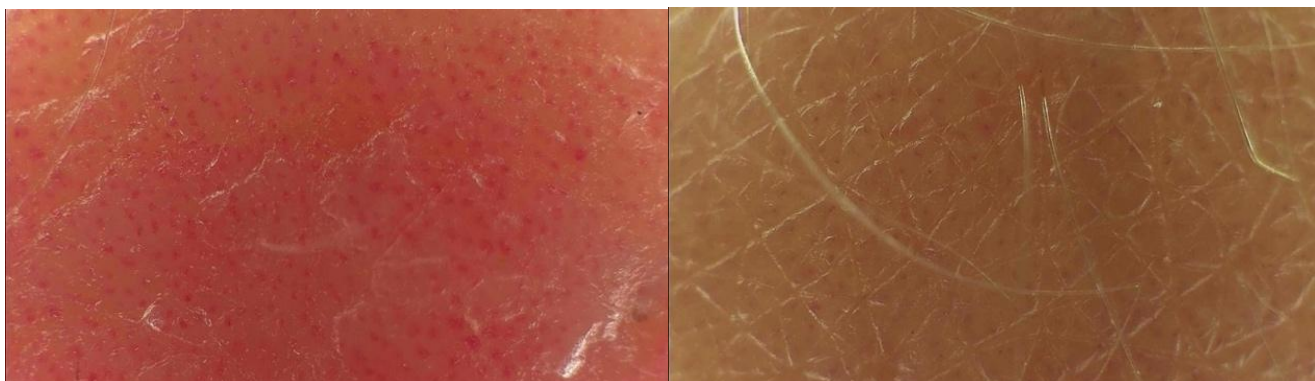


Рисунок 12 – Видеодерматоскопия x100. А. Множественные сосудистые клубочки в сосочковом слое дермы в области псориатической бляшки, Б. Единичные мелкие капилляры в сосочковом слое в области неповрежденной кожи у больных псориазом

3.1.2. Оценка плазменных концентраций фактора роста эндотелия сосудов и эндотелина-1 в зависимости от особенностей клинических проявлений псориаза и дерматоскопических характеристик локусов ангиогенеза в псориатических бляшках

При оценке данных иммуноферментного анализа было установлено, что у обследованных больных псориазом была повышена концентрация ФРЭС и Эн-1 в плазме крови по сравнению с контрольной группой (соответственно 19,5 [4,7; 48,1] пг/мл и 274,5 [146; 439] пг/мл против 5,2 [0,5; 9,8] пг/мл и 96,5 [32; 188] пг/мл, $p=0,004$ и $p=0,002$).

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ значений сывороточной концентрации ФРЭС и Эн-1 в сыворотке больных псориазом в зависимости от различных клинических особенностей течения заболевания (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительный анализ плазменных концентраций ФРЭС и Эн-1 у больных псориазом в зависимости от клинических особенностей течения заболевания

Клинический параметр	ФРЭС, концентрация в сыворотке, пг/мл	p	Эн-1, концентрация в сыворотке, пг/мл	p
Больные со значениями индекса PASI 10—20, n-83	16,3 [4,4; 35,6]	0,005	262,6 [132; 445]	0,13
Больные со значениями индекса PASI выше 20, n-49	30,4 [23,8; 55,8]		302,8 [126; 472]	
Больные со значениями индекса sPGA менее 4, n-86	15,9 [5,6; 43,4]	0,003	271,9 [120; 169]	0,25
Больные со значениями индекса sPGA 4 и выше, n-46	33,4 [5,9; 51,6]		301,0 [131; 499]	
Больные с длительностью болезни до 10 лет, n-71	18,8 [4,1; 47,8]	0,78	178,8 [134; 376]	0,04
Больные с длительностью болезни 10 и более лет, n-61	21,9 [5,8; 56,5]		312,8 [190; 459]	
Больные с поражением ногтей, n-48	29,8 [8,6; 56,9]	0,017	315,8 [158; 573]	0,11
Больные без поражения ногтей, n-84	17,3 [4,7; 38,4]		265,4 [132; 439]	
Больные псориатическим артритом, n-55	27,6 [7,4; 51,2]	0,024	225,5 [132; 489]	0,04
Больные без вовлечения костно-мышечной системы, n-77	15,8 [3,9; 36,7]		307,1 [156; 489]	

Продолжение Таблицы 1

Больные с признаками синовита, n-29	33,9 [10,2; 58,6]	0,002	210,7 [125,7; 348]	0,02
Больные без поражения синовиальных оболочек суставов, n-103	14,3 [4,4; 38,5]		326,2 [146; 480]	
Больные с признаками энтезита, n-38	24,5 [7,8; 51,6]	0,08	303,0 [169; 512]	
Больные без поражения энтезисов, n-94	18,9 [4,5; 42,7]		268,3 [138; 412]	
Больные с признаками спондилита, n-17	23,3 [4,7; 56,9]	0,11	298,3 [190; 502]	
Больные без поражения позвоночника, n-115	19,3 [4,3; 45,9]		270,1 [146; 415]	

p - достоверность различий между значениями плазменных концентраций между группами больных в зависимости от наличия определенного клинического параметра

Согласно данным этого анализа, более выраженные повышение плазменных уровней ФРЭС и Эн-1 было отмечено у больных с псориатическим артритом и у пациентов при наличии синовита. Уровень ФРЭС был выше у больных с тяжелым течением псориаза: при значениях индекса PASI выше 20, индекса sPGA — 4 и выше, а также у больных с поражением ногтей. Более выраженное повышение сывороточной концентрации Эн-1 наблюдалось у больных с длительностью течения заболевания 10 и более лет.

При проведении корреляционного анализа между показателями, характеризующими степень тяжести и активность отдельных доменов псориаза и псориатического артрита, и плазменными концентрациями лабораторных маркеров ангиогенеза (Таблица 2) сильная и средняя степени корреляционной связи был отмечена между следующими показателями (в убывающем порядке): концентрацией ФРЭС и значениями DAS28, DLQI, PASI и NAPSИ, концентрацией Эн-1 и значениями PASI, BSA и DLQI.

Таблица 2 – Показатели корреляционной связи (r) между плазменными концентрациями ФРЭС и Эн-1 у больных псориазом и значениями клинических индексов

Клинический индекс	ФРЭС	p	Эн-1	p
Индекс PASI	0,68	0,001	0,62	0,001
Индекс sPGA	0,54	0,002	0,46	0,008
Индекс BSA	0,29	0,08	0,54	0,006
Индекс DLQI	0,69	0,002	0,61	0,001
Индекс NAPSИ	0,61	0,003	0,48	0,006

Продолжение Таблицы 2

Индекс DAS28	0,73	0,001	0,53	0,003
Энтезиальный индекс LEI	0,34	0,02	0,28	0,05
Индекс BASDAI	0,26	0,04	0,21	0,05

Данные корреляционного анализа значений лабораторных и дерматоскопических показателей ангиогенеза у обследованных больных псориазом представлены в Таблице 3. Согласно результатам данного анализа наибольшая сила корреляционной связи выявлена между концентрацией ФРЭС и средним значением диаметра капиллярных клубочков – $r=0,72$ ($p=0,001$).

Таблица 3 – Показатели корреляционной связи (r) между концентрациями ФРЭС и Эн-1 в плазме крови у больных псориазом и морфометрическими показателями видеодерматоскопии

Показатели дерматоскопии	ФРЭС	p	Эн-1	p
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм ²	0,63	0,001	0,57	0,004
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм.	0,72	0,001	0,56	0,005

При сравнительном анализе значений концентраций в плазме крови лабораторных маркеров ангиогенеза в зависимости от наличия у больных коморбидных состояний было отмечено повышение уровня Эн-1 только у больных с ишемической болезнью сердца (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительный анализ концентраций ФРЭС и Эн-1 в плазме крови у больных псориазом в зависимости наличия коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой системы

Клинический параметр	ФРЭС, концентрация в плазме, пг/мл	p	Эн-1, концентрация в плазме, пг/мл	p
Больные с артериальной гипертензией, n-52	21,3 [5,7; 54,8]	0,14	298,7, [178; 516]	0,38
Больные с нормальным артериальным давлением, n-80	18,6 [3,2; 48,5]		258,8 [148; 467]	

Продолжение Таблицы 4

Больные с ишемической болезнью сердца, n-20	23,7 [8,0; 54,8]	0,08	389,7 [312; 580]	0,028
Больные без ишемической болезни сердца, n-112	19,2 [4,6; 46,3]		256,1 [142; 406]	
Больные с хронической сердечной недостаточностью, n-8	23,8 [11,3; 56,7]	0,09	401,5 [275; 605]	0,19
Больные без признаков хронической сердечной недостаточности, n-124	19,2 [4,7; 47,3]		272,5 [142,6; 442,7]	
Больные с патологией клапанного аппарата сердца, n-9	18,2 [4,2; 56,7]	0,45	298 [167; 605]	0,72
Больные без признаков поражения клапанного аппарата сердца, n-123	19,8 [4,5; 45,3]		273,7 [146; 439]	

p - достоверность различий между значениями плазменных концентраций между группами больных в зависимости от наличия заболевания.

3.1.3. Оценка данных ультразвуковой доплерографии у больных псориазом в зависимости от клинической активности псориаза и дерматоскопических характеристик локусов ангиогенеза в псориазных бляшках

При оценке первичного энергетического доплерографического ультразвукового исследования кожи в области псориазных бляшек было отмечено повышение кровотока в сосочковом и сетчатом слоях кожи в виде множественных изолированных и сливных доплеровских сигналов по сравнению с отсутствием подобных сигналов в неповрежденной коже (Рисунок 13, 14).

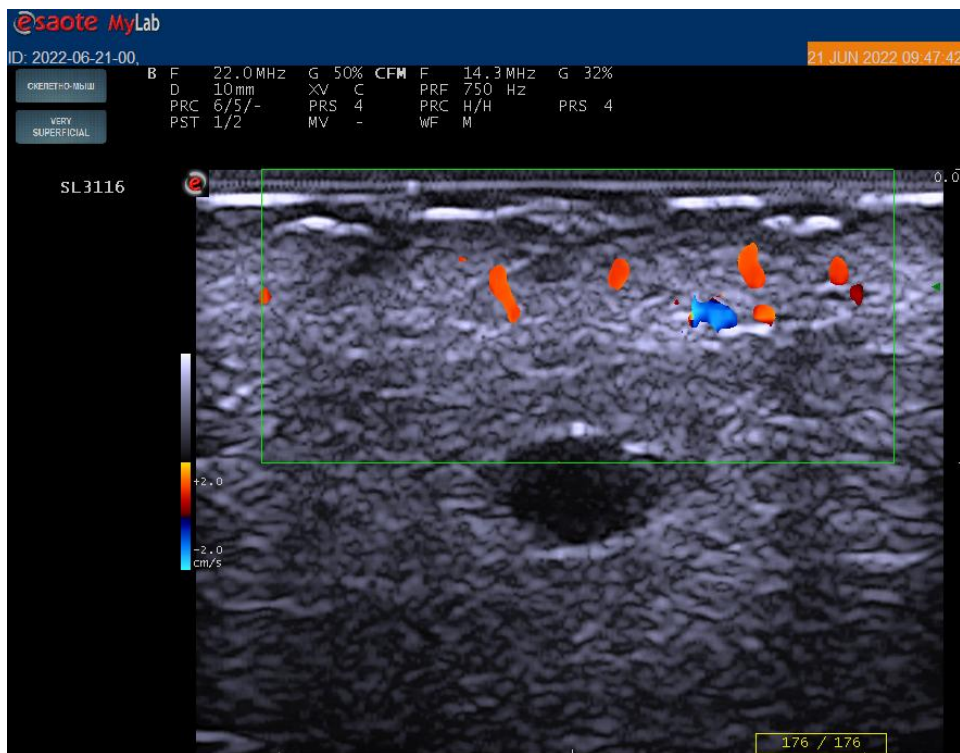


Рисунок 13 – Крупные доплеровские сигналы сливного характера в утолщенной дерме в области псориатической бляшки, соответствующие 2 степени повышения кровотока. Ультрасонография с применением датчика 22 МГц (частота доплера - 14,3 МГц, частота повторения импульсов – 750 КГц сигналов)

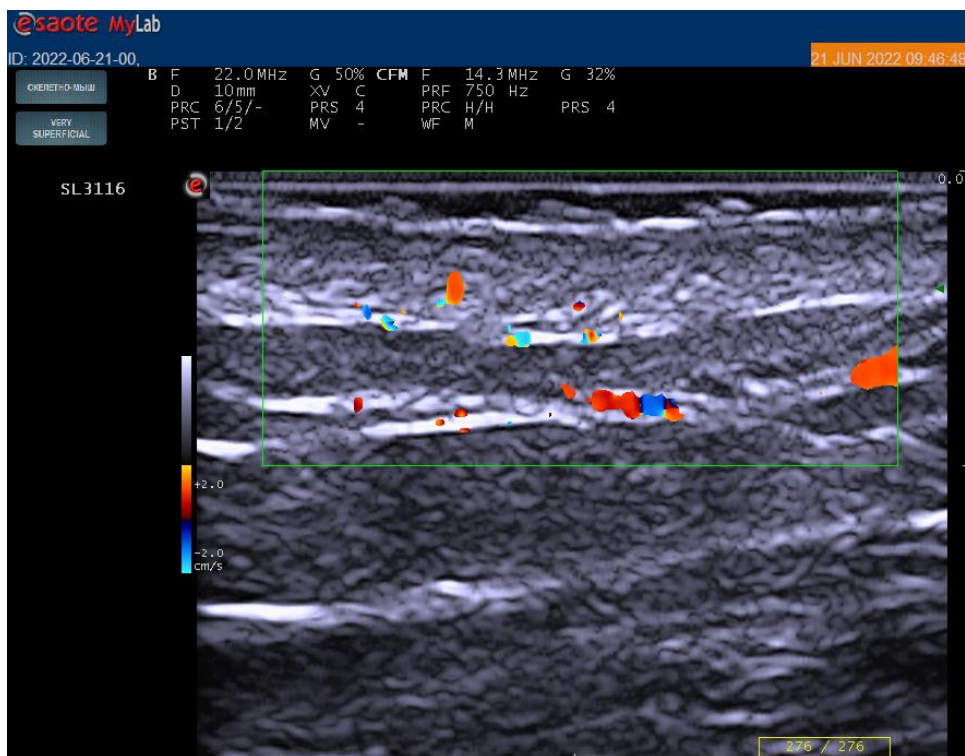


Рисунок 14 – Единичные дискретные доплеровские сигналы в дерме в области псориатической бляшки, соответствующие 1-ой степени повышения кровотока. Ультрасонография с

применением датчика 22 МГц (частота доплера - 14,3 МГц, частота повторения импульсов – 750 КГц сигналов)

При сопоставлении данных доплерографии кожи и клинических признаков активности псориаза было установлено, что у больных значения индекса PASI у больных с 3-ей степенью повышения доплеровского кровотока (33,8 [22,5; 39,7], $p=0,01$) и 2-ой степенью (31,3 [20,2; 40,3], $p=0,03$) превышали значения у больных с 1-ой (минимальной) степенью (27,4 [19,1; 31,9]). Коэффициент корреляции между индексом PASI и степенью повышения доплеровского кровотока у больных составил 0,41 ($p=0,03$).

При оценке данных доплерографии ногтевого ложа у больных с псориатическим поражением ногтей ($n=48$) признаки повышения кровотока 1-ой степени наблюдалась у 18 (37,5%) больных, 2-ой – у 22 (45,8%), 3-ей — у 8 (16,6%) (Рисунок 15). Среднее значение степени повышения кровотока составило 1,77. При сравнении суммарных значений индекса NAPI в зависимости от степени повышения доплеровского кровотока отличий в его значениях между больными с 1-ой степенью повышения кровотока (19,6 [11,3; 28,4]) и 2-ой степенью повышения кровотока (21,5 [14,7; 33,9]) не наблюдалось ($p=0,09$).

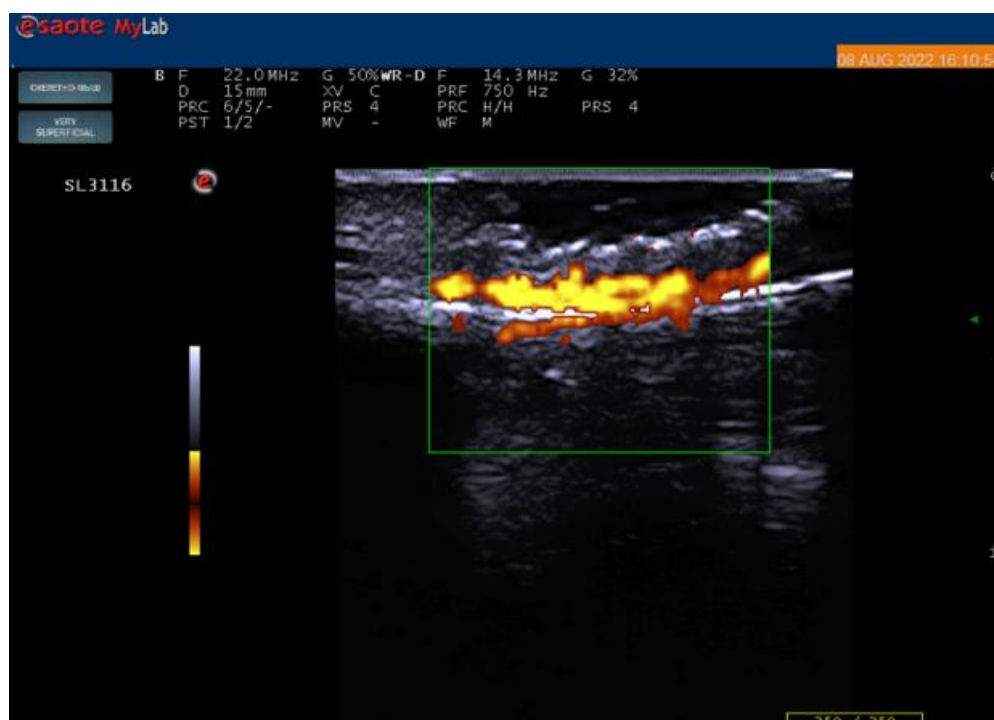


Рисунок 15 – Множественные сливные доплеровских сигналы, соответствующие 3 степени повышения кровотока при проведении доплеровского исследования артериальных сосудов ногтевого ложа

У 45 из 48 обследованных больных, имеющих признаки поражения ногтей, удалось провести спектральное доплеровское исследование артериальных сосудов ногтевого ложа в

сравнении с характеристиками кровотока в здоровых ногтях. Количественные параметры доплеровского кровотока сосудов ногтевого ложа представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Скоростные показатели кровотока сосудов ногтевого ложа у больных псориазом

Объект исследования	Пиковая систолическая скорость, см/сек	Диастолическая скорость, см/сек	Индекс резистивности	Р
Пораженные псориазом ногти больных, n=48	8,5 [7,0; 10,6]	3,8 [2,5; 4,5]	0,55 [0,50; 0,66]	0,01
Здоровые ногти больных (контроль), n=39	7,6 [7,2; 8,9]	2,9 [2,0; 3,8]	0,63 [0,52; 0,74]	
Ногти с признаками повышения кровотока 1-ой степени, n=18	8,3 [7,1; 9,0]	3,8 [2,4; 4,1]	0,53 [0,51; 0,65]	0,12
Ногти с признаками повышения кровотока 2-ой степени, n=22	8,2 [7,5; 9,1]	3,5 [2,5; 4,0]	0,57 [0,50; 0,64]	

Примечание: Р - достоверность различий между значениями индекса резистивности

Согласно данным этого анализа у больных псориазом индекс резистивности в артериях ногтевого ложа пораженных ногтей был ниже, чем в ногтях, не пораженных псориазом. В то же время различия в значениях индекса резистивности между больными с разной степенью повышения доплеровского кровотока в капиллярных сосудах ногтевого ложа отсутствовали.

3.1.4. Оценка взаимосвязи между дерматоскопическими, доплерографическими и лабораторными показателями ангиогенеза и клиническими особенностями течения заболевания

При проведении корреляционного анализа между показателями, характеризующими степень выраженности отдельных клинических проявлений псориаза и псориатического артрита, и сывороточными концентрациями лабораторных маркеров ангиогенеза (Таблица 6) сильная и средняя степени корреляционной связи был отмечена между следующими

показателями (в убывающем порядке): концентрацией ФРЭС и значениями DAS28, DLQI, PASI и NAPSI, концентрацией ET-1 и значениями PASI, BSA и DLQI.

Таблица 6 – Показатели корреляционной связи (r) между концентрациями ФРЭС и ЭН-1 в плазме крови у больных псориазом и значениями клинических индексов

Клинический индекс	ФРЭС	p	Эн-1	p
Индекс PASI	0,68	0,001	0,62	0,001
Индекс sPGA	0,54	0,002	0,46	0,008
Индекс BSA	0,29	0,08	0,54	0,006
Индекс DLQI	0,69	0,002	0,61	0,001
Индекс NAPSI	0,61	0,003	0,48	0,006
Индекс DAS28	0,73	0,001	0,53	0,003
Энтезиальный индекс LEI	0,34	0,02	0,28	0,05
Индекс BASDAI	0,26	0,04	0,21	0,05

3.2 Влияние различных методов системной терапии на показатели ангиогенеза у больных псориазом

3.2.1 Динамика клинических показателей у больных псориазом при лечении метотрексатом на протяжении 12 месяцев наблюдения

При оценке результатов лечения больных в группах больных через три месяца от начала терапии было установлено, что системная терапия псориаза приводила к улучшению основных клинических показателей болезни (Таблица 7). При этом во всех наблюдаемых группах больных снижение значений с уровнем достоверности с $p < 0,05$ индексов, характеризующих активность кожных проявлений (PASI, BSA), определялось уже в течение 3 месяцев терапии, в то время как позитивная динамика значений индекса функциональных нарушений (DLQI), поражения ногтей (NAPSI), активности артрита (DAS28) и энтезита (LEI) отмечалась только через 6 месяцев терапии. Достигнутый эффект системной терапии сохранялся в течение года ее применения.

Таблица 7 – Динамика клинических параметров у больных, принимавших метотрексат в течение 12 месяцев наблюдения

Клинический параметр		Период времени от начала приема метотрексата				
		До начала приема	Месяц 1	Месяц 3	Месяц 6	Месяц 12
Количество больных, продолжающих принимать метотрексат — n (% от начавших терапию)	n	82	75	68	42	37
	%	100%	91,5%	82,9%	51,2%	45,1%
Индекс PASI		31,7 [19,4; 40,3]	25,8 [20,4;34,5]	15,7 [9,2; 25,7] p=0,021	5,7 [2,3; 9,1] p=0,001	5,1 [2,9; 7,9] p=0,001
Индекс BSA		32,9 [15,2; 47,2]	26,7 [20,4;34,5]	18,8 [13,5; 23,7] p=0,029	6,2 [2,4; 11,5] p=0,001	3,2 [1,5; 5,9] p=0,001
Индекс DLQI		20,5 [15,8; 27,4]	16,5 [20,4;34,5]	12,9 [8,3; 17,1] p=0,034	7,8 [5,2; 12,8] p=0,014	9,5 [6,4; 17,2] p=0,028
Клиническое улучшение по критериям PASI50	n		20	32	37	33
	%		24,4	39,0	45,1	40,2
Клиническое улучшение по критериям PASI75	n		11	21	27	23
	%		13,4	25,6	32,9	28,0
Клиническое улучшение по критериям PASI90	n		3	8	13	10
	%		3,6	9,8	15,9	12,2
Индекс NAPSI		21,7 [14,5; 34,8]	0	18,3 [13,2; 23,7] p=0,27	9,1 [5,9; 15,1] p=0,02	7,1 [4,0; 12,2] p=0,005
Клиническое улучшение по критериям NAPSI50 (n=34)	n		0	3	18	20
	%		0	8,8	52,9	58,9
Индекс DAS28 (n=45)		3,8 [2,9; 4,3]	3,6 [2,8; 4,1]	2,8 [2,2; 3,7] p=0,018	2,5 [1,9; 3,2] p=0,004	2,7 [2,1; 3,5] p=0,006

Клиническое улучшение по критериям ACR50	n		2	18	23	21
	%		2,4	40,0	51,1	46,7

Продолжение Таблицы 7

Индекс LEI (n=30)	2,2 [1,5; 2,6]	2,1 [1,5; 2,4]	1,9 [1,2; 2,3] p=0,18	1,2 [0,7; 1,7] p=0,02	1,0 [0,6; 1,6] p=0,04
Индекс BASDAI (n=12)	3,1 [2,0; 5,4]	3,1 [1,9; 5,4]	2,9 [1,7; 5,5] p=0,34	2,7 [1,7; 3,8] p=0,16	2,8 [1,9; 3,6] p=0,23
C-реактивный белок, мг/л	10,3 [3,4; 14,7]	9,4 [2,8; 13,8]	9,5 [2,9; 13,8] p=0,56	4,6 [2,1; 8,7] p=0,045	2,8 [1,2; 3,7] p=0,015

Примечание: 1) p — достоверность различий показателей клинического параметра в сравнении с исходным значением у больных до начала терапии метотрексатом

2) процент клинического улучшения рассчитывался от общего количества больных, начавших терапию метотрексатом

3) средние значения индексов рассчитывались у больных, продолжавших принимать терапию метотрексатом

3.2.2. Оценка динамики показателей ангиогенеза у больных псориазом при лечении метотрексатом

Наблюдавшееся у обследованных больных клиническое улучшение на фоне терапии метотрексатом сопровождалось снижением выраженности экспрессии маркеров ангиогенеза и признаков доплеровского кровотока (Таблица 8).

Таблица 8 – Динамика значений биомаркеров ангиогенеза у больных, принимавших метотрексат в течение 12 месяцев наблюдения

Показатель	Период времени от начала приема метотрексата			
	До начала приема	Месяц 1	Месяц 3	Месяц 12
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм ²	53,5 [34,6; 67,4]	51,9 [31,2; 63,8] p=0,78	44,6 [31,6; 53,3] p=0,04	35,2 [28,2; 42,5] p=0,003
Средний диаметр сосудистого	25,2 [17,1;	18,9 [14,8;	16,2 [12,9;	14,2 [12,9;

клубочка, мкм.	33,7]	23,8] p=0,02	22,5] p=0,002	22,5] p=0,001
----------------	-------	-----------------	------------------	------------------

Продолжение Таблицы 8

Степень повышения кровотока в коже в области псориатической бляшки (энергетический ультразвуковой доплер)	0 (отсутствие сигналов), %	0	31,7 p=0,001	35,3 p=0,001	56,8 p=0,001
	1-ая (минимальная), %	28,1	28,0 p=0,78	30,3 p=0,53	32,4 p=0,25
	2-ая (умеренная), %	57,3	30,5 p=0,003	27,9 p=0,001	10,8 p=0,001
	3-я (выраженная), %	14,6	9,7 p=0,11	5,9 p=0,043	0,0 p=0,001
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в коже		1,87	1,18 p=0,003	1,04 p=0,001	0,54 p=0,001
Степень повышения кровотока в ногтевом ложе у больных с поражением ногтей (n=34) по данным энергетической ультразвуковой доплерографии	0 (отсутствие сигналов), %	0	20,6 p=0,003	35,3 p=0,001	61,3 p=0,001
	1-ая (минимальная), %	35,3	32,4 p=0,78	30,3 p=0,56	29,0 p=0,72
	2-ая (умеренная), %	52,9	35,3 p=0,045	27,9 p=0,001	9,7 p=0,001
	3-я (выраженная), %	11,8	11,7 p=0,76	5,9 p=0,001	0,0 p=0,001
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в ногтевом ложе		1,76	1,38 p=0,042	1,04 p=0,001	0,48 p=0,001
Индекс резистивности артериальных сосудов ногтевого ложа по данным спектральной ультразвуковой доплерографии		0,56 [0,50; 0,65]	0,59 [0,52; 0,65] p=0,32	0,61 [0,55; 0,69] p=0,08	0,67 [0,61; 0,72] p=0,006
Концентрация ФРЭС в плазме крови, пг/мл		19,5 [4,7; 48,1]	15,1 [8,2; 31,2] p=0,041	12,5 [6,7; 26,8] p=0,002	–

Концентрация Эп-1 в плазме крови, пг/мл	274,5 [146; 439]	248,6 [192; 404] p=0,27	168,2 [97; 319] p=0,003	–
---	------------------	-------------------------	-------------------------	---

Примечание: 1) p — достоверность различий показателей ангиогенеза в сравнении с исходным значением у больных до начала терапии метотрексатом

2) средние значения показателей и процентные величины рассчитывались у больных, продолжавших принимать терапию метотрексатом

При этом некоторые статистически достоверные изменения значений маркеров ангиогенеза наблюдались уже через месяц после начала лечения метотрексатом: при дерматоскопии было зафиксировано снижение диаметре сосудистых клубочков в коже с 25,2 [17,1; 33,7] мкм до 18,9 [14,8; 23,8] мкм ($p=0,02$), при ультразвуковом энергетическом доплеровском исследовании кожи отмечено исчезновение доплеровских сигналов в коже в области наиболее активных бляшек у 31,7% больных и в ногтевом ложе в наиболее пораженных ногтях у 20,6% больных (до лечения у всех обследованных больных определялись признаки повышенного доплеровского кровотока в коже и ногтевом ложе, соответственно $p=0,001$ и $p=0,003$), снижение среднего значения степени повышения доплеровского кровотока в коже с 1,87 до 1,18 и в ногтевом ложе с 1,76 до 1,38 (соответственно $p=0,003$ и $p=0,042$). Также при иммуноферментном анализе были получены данные о снижении концентрации ФРЭС в плазме крови с 19,5 [4,7; 48,1] пг/мл до лечения до 15,1 [8,2; 31,2] пг/мл ($p=0,041$) и Эп-1 с 274,5 [146; 439] пг/мл до лечения до 248,6 [192; 404] пг/мл ($p=0,27$). В дальнейшем, через 3 и 12 месяцев тенденция к снижению значений исследуемых дерматоскопических и доплерографических показателей ангиогенеза сохранялась. Через 12 месяцев большинство показателей имели достоверные различия по сравнению с исходным уровнем.

3.2.3. Оценка клинико-прогностического значения биомаркеров ангиогенеза при лечении больных псориазом метотрексатом

В дальнейшем с целью определения прогностического значения изучаемых биомаркеров ангиогенеза была проведена оценка возможной взаимосвязи между изменениями их значений в ранних сроках от начала лечения метотрексатом (через 1 и 3 месяца) и показателями эффективности лечения через 6 и 12 месяцев.

Согласно результатам корреляционного анализа динамики значений биомаркеров ангиогенеза и показателей клинической эффективности метотрексата в отношении псориазического поражения кожи (Таблица 9), корреляционная связь сильной и средней силы была отмечена между следующими показателями: значениями среднего диаметра сосудистого

клубочка и степенью повышения кровотока в коже в области псориазической бляшки через 1 месяц от начала лечения метотрексатом и значениями индекса PASI через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения, а также между значениями среднего диаметра сосудистого клубочка и степенью повышения кровотока в коже через 3 месяца и индексами PASI и BSI через 6 и 12 месяцев.

Таблица 9 – Коэффициент корреляционной связи (r) между значениями клинических индексов псориазического поражения кожи через 3, 6 и 12 месяцев и динамикой значений биомаркеров ангиогенеза

Биомаркеры ангиогенеза		PASI			BSI		
		3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм ²	исходн.	0,11 p=0,028	0,11 p=0,038	0,21 p=0,031	0,16 p=0,052	0,18 p=0,041	0,13 p=0,027
	1 мес.	0,16 p=0,036	0,12 p=0,065	0,26 p=0,035	0,10 p=0,032	0,19 p=0,055	0,14 p=0,027
	3 мес	0,12 p=0,022	0,21 p=0,034	0,20 p=0,027	0,16 p=0,017	0,15 p=0,025	0,17 p=0,037
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм.	исходн.	0,28 p=0,042	0,30 p=0,035	0,32 p=0,002	0,16 p=0,026	0,15 p=0,04	0,11 p=0,048
	1 мес.	0,54 p=0,002	0,65 p=0,003	0,76 p=0,005	0,26 p=0,013	0,30 p=0,025	0,29 p=0,038
	3 мес	0,27 p=0,017	0,63 p=0,007	0,69 p=0,004	0,23 p=0,026	0,37 p=0,036	0,38 p=0,007
Степень повышения кровотока в коже (0-3)	исходн.	0,30 p=0,026	0,35 p=0,005	0,28 p=0,004	0,19 p=0,019	0,19 p=0,034	0,15 p=0,041
	1 мес.	0,64 p=0,002	0,66 p=0,003	0,75 p=0,003	0,28 p=0,037	0,31 p=0,021	0,39 p=0,043
	3 мес	0,24 p=0,037	0,69 p=0,002	0,74 p=0,001	0,29 p=0,045	0,36 p=0,004	0,36 p=0,005

При оценке зависимости достижения клинического эффекта в отношении псориазической ониходистрофии от значений ультразвуковых параметров ангиогенеза были получены данные о существовании корреляционной связи средней силы между степенью повышения доплеровского кровотока в ногтевом ложе, значением индекса резистивности артериальных

сосудов в ногтевом ложе через три месяца от начала лечения и значениями индекса NAPSI через 6 и 12 месяцев лечения (Таблица 10).

Таблица 10 – Коэффициент корреляционной связи (r) между значениями клинических индексов псориазического поражения ногтей через 6 и 12 месяцев и динамикой значений биомаркеров ангиогенеза

Биомаркеры ангиогенеза		NAPSI	
		6 мес	12 мес
Степень повышения кровотока в ногтевом ложе (0-3)	исходн.	0,19 p=0,045	0,23 p=0,038
	1 мес.	0,25 p=0,035	0,28 p=0,056
	3 мес	0,71 p=0,006	0,73 p=0,006
Индекс резистивности артериальных сосудов	исходн.	0,15 p=0,043	0,19 p=0,034
	1 мес.	0,27 p=0,047	0,22 p=0,036
	3 мес	0,53 p=0,003	0,55 p=0,002

При сравнении значений ряда показателей ангиогенеза, отражающих их изменения через 1 месяц от начала лечения, у наблюдаемых больных в зависимости от факта достижения больными клинического улучшения по критериям PASI50 через 3 месяца (Таблица 11) достоверные различия определялись только между значениями процентной доли больных с отсутствием доплеровского кровотока и значением среднего диаметра сосудистого клубочка через 1 месяц от начала лечения и достижением PASI50 через 3 месяца.

Таблица 11 – Сравнительный анализ значений показателей ангиогенеза у больных в зависимости от достижения PASI50

Показатели дерматоскопии и спектральной доплерографии	Больные с достигнутым клиническим улучшением по критериям PASI50 (n=32)	Больные с отсутствием клинического улучшения по критериям PASI50 (n=36)	p
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм ²	49,2 [30,5; 57,6]	52,8 [32,7; 65,3]	0,09
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм.	17,1 [13,2; 21,5]	20,8 [16,2; 25,1]	0,04

Продолжение Таблицы 11

Удельная доля больных с отсутствием доплеровских сигналов в коже в области псориатической бляшки, %	53,1	19,4	0,04
Удельная доля больных с 1-ой степенью повышения доплеровского кровотока, %	12,5	41,7	0,07
Удельная доля больных с 2-ой степенью повышения доплеровского кровотока, %	25,0	27,8	0,83
Удельная доля больных с 3-ей степенью повышения доплеровского кровотока, %	9,4	11,1	0,27
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока	0,91	1,3	0,06

Примечание: p - достоверность различий между значениями показателя в группах больных с достижением клинического улучшения по критериям PASI50 и больных, не достигших улучшения.

В дальнейшем был проведен расчет вероятности достижения клинического эффекта метотрексата на основании изменений значений изучаемых показателей ангиогенеза за три месяца до оценки клинической эффективности. Значения отношения шансов достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 3 месяца составили у больных псориазом при наличии следующих критериев, оцениваемых через 1 месяц от начала лечения метотрексатом:

- отсутствие кровотока при доплеровском исследовании уровня кровотока кожи в области активных псориатических бляшек — 1,76 [1,38; 2,30],

- снижение среднего диаметра сосудистого клубочка кожи в области активных псориатических бляшек на 25% и более — 1,30 [1,08; 2,10].

Значения отношения шансов достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 6 месяцев составили у больных со следующими критериями, оцениваемыми через 3 месяца от начала лечения метотрексатом:

- отсутствие кровотока при доплеровском исследовании кожи в области активных псориатических бляшек — 2,37 [1,82; 2,56],

- снижением среднего диаметра сосудистого клубочка в области активных псориатических бляшек на 25% и более — 2,46 [2,12; 2,98],

Значения отношения шансов достижения клинического улучшения по критериям NAPS150 через 6 месяцев составили у больных с отсутствием кровотока в ногтевом ложе через 1 и 3 месяца: 1,46 [1,18; 1,96] и 2,65 [2,06; 2,97] соответственно.

3.2.4. Сравнительная оценка влияния на биомаркеры ангиогенеза и клинические проявления псориаза адалимумаба и метотрексата

На третьем этапе исследования было проведено изучение влияния адалимумаба и нетакимаба на изучаемые биомаркеры ангиогенеза во взаимосвязи с динамикой показателей клинической эффективности. С этой целью был проведен сравнительный анализ результатов лечения в течение 6 месяцев наблюдения в попарных группах: адалимумаб - метотрексат и нетакимаб — метотрексат.

В группу сравнения были включены 30 больных, которым был впервые назначен метотрексат в виде подкожных инъекций в начальной дозе 10 мг в неделю с повышением дозы через 1 месяц до 15 мг в неделю при удовлетворительных показателях переносимости лечения по клиническим и лабораторным данным. Подкожные инъекции сочетались с приемом фолиевой кислоты 5 мг в неделю внутрь. Адалимумаб в виде подкожных инъекций по 40 мг 1 раз в две недели был назначен 26 пациентам. Кроме препаратов системной терапии у пациентов с болевым синдромом в суставах и позвоночнике использовались нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных суточных дозах. Больные, включенные в различные группы, не отличались между собой по значениям основных показателей активности псориатического поражения кожи, ногтей и суставов, а также по показателям распространенности патологических состояний сердечно-сосудистой системы (Таблица 12).

Таблица 12 – Клиническая характеристика больных, принимавших различные виды системной терапии

Показатель		Больные, принимающие метотрексат (n = 30)	Больные, принимающие адалимумаб (n = 26)
Средний возраст больных		45,2 [26,4; 57,8]	42,7 [23,0; 56,1]
Женщины	n	21	19
	%	70,0	73,1

Продолжение Таблицы 12

Мужчины	n	9	7
	%	30,3	26,9
Сердечно-сосудистые заболевания	n	14	8
	%	46,7	30,8
Средний возраст, лет		49,6 [27,4; 59,8]	42,0 [25,8; 55,2]
Индекс PASI		27,6 [16,6; 35,2]	31,7 [23,8; 42,8]
Индекс BSI		33,2 [18,7; 46,5]	30,2 [19,2; 39,5]
Поражение ногтей	n	14	12
	%	46,7	46,2
Индекс NAPSI		22,1 [15,4; 36,1]	21,6 [14,5; 32,7]
Артрит	n	20	19
	%	66,7	73,1
Индекс DAS28		4,2 [2,7; 4,5]	4,1 [2,8; 4,5]
Энтезит	n	16	14
	%	53,3	53,8

Примечание: показатель достоверности (p) различий между значениями всех показателей между группами больных был выше 0,5

При оценке результатов лечения больных через три месяца от начала терапии было установлено, что системная терапия псориаза адалимумабом приводила к улучшению основных клинических показателей болезни (Таблица 13). При этом снижение значений с уровнем

достоверности с $p < 0,05$ индексов, характеризующих активность кожных проявлений (PASI, BSA), определялось уже в течение 3 месяцев терапии, в то время как позитивная динамика значений индекса функциональных нарушений (DLQI), поражения ногтей (NAPSI), активности артрита (DAS28) и энтезита (LEI) отмечалась только через 6 месяцев терапии. Достигнутый эффект системной терапии сохранялся в течение года ее применения.

Таблица 13 – Динамика клинических параметров у больных, принимавших адалимумаб в течение 6 месяцев наблюдения

Клинический параметр		Период времени от начала приема адалимумаба		
		До начала приема	Месяц 3	Месяц 6
Индекс PASI		31,7 [23,8; 42,8]	9,5 [3,5; 23,6] p=0,045	4,8 [2,5; 6,7] p=0,036
Индекс BSA		30,2 [19,2; 39,5]	9,6 [3,2; 24,5] p=0,052	4,7 [3,0; 8,2] p=0,038
Индекс DLQI		21,6 [13,2; 29,5]	6,5 [3,2; 11,7] p=0,037	4,5 [2,1; 9,6] p=0,036
Клиническое улучшение по критериям PASI50	n		10	16
	%		38,5	61,5
Клиническое улучшение по критериям PASI75	n		8	14
	%		30,8	53,8
Клиническое улучшение по критериям PASI90	n		5	10
	%		19,2	38,5
Индекс NAPSI (n=12)		21,6 [14,5; 32,7]	18,2 [13,2; 26,5] p=0,57	8,2 [3,4; 15,8] p=0,032
Клиническое улучшение по критериям NAPSI50 (n=12)	n		1	7
	%		8,3	58,3
Индекс DAS28 (n=19)		4,1 [2,8; 4,5]	2,9 [2,0; 3,8] p=0,044	2,3 [1,5; 3,0] p=0,034
Индекс LEI (n=14)		2,2 [1,2; 2,5]	1,1 [0,5; 2,0] p=0,09	0,25 [0,0; 1,0] p=0,045
С-реактивный белок, мг/л		12,4 [4,2; 17,0]	2,5 [0,2; 4,5] p=0,041	1,5 [0,3; 4,0] p=0,038

Примечание: 1) p — достоверность различий показателей клинического параметра в сравнении с исходным значением у больных до начала терапии адалимумабом

- 2) процент клинического улучшения рассчитывался от общего количества больных, начавших терапию адалимумабом
 3) средние значения индексов рассчитывались у больных, продолжавших принимать терапию адалимумабом

При проведении сравнительного анализа показателей клинической эффективности адалимумаба и метотрексата было установлено, что через 3 месяца от начала терапии в группе больных, принимавших адалимумаб, наблюдалась более выраженная динамика значений индексов DLQI (-15,1 [10,3; 23,4] против -6,9 [4,9; 8,5] у больных, принимавших метотрексат, $p=0,045$) и DAS28 (-0,5 [0,1; 0,8] против -1,2 [0,8; 1,6], $p=0,046$) и снижение уровня С-реактивного белка (-9,9 [6,3; 11,3] мг/л против -2,0 [0,5; 5,4] мг/л, $p=0,039$) (Таблица 14). Через 6 месяцев от начала терапии у больных, принимавших адалимумаб, был достигнут больший процент клинического улучшения по критериям PASI90 (38,5% против 13,3%, $p=0,048$) и более выраженное снижение индекса LEI (-1,95 [1,2; 2,2] против -0,8 [0,3; 1,0], $p=0,039$) (Таблица 15).

Таблица 14 – Динамика клинических параметров у больных, принимавших метотрексат и адалимумаб в течение 3 месяцев

Клинический параметр	Группы больных в зависимости от вида системной терапии	
	Метотрексат (n = 30)	Адалимумаб (n = 26)
Индекс PASI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-10,8 [6,5; 14,3]	-22,2 [16,2; 26,2] $p=0,054$
Индекс BSA (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-13,6 [5,8; 19,2]	-20,6 [11,2; 27,3] $p=0,062$
Индекс DLQI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-6,9 [4,9; 8,5]	-15,1 [10,3; 23,4] $p=0,045$
Клиническое улучшение по критериям PASI50, %	36,7	38,5 $p=0,48$
Клиническое улучшение по критериям PASI75 %	23,3	30,8 $p_1=0,14$
Клиническое улучшение по критериям PASI90, %	10,0	19,2 $p_1=0,094$
Индекс NAPSI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-2,6 [1,7; 3,3]	-3,4 [2,1; 4,8] $p=0,23$
Клиническое улучшение по критериям NAPSI50, %	7,1	8,3 $p=0,62$

Индекс DAS28 (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	- 0,5 [0,1; 0,8]	-1,2 [0,8; 1,6] p=0,046
Индекс LEI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	- 0,5 [0,3; 0,7]	- 1,1 [0,6; 1,5] p=0,059
C-реактивный белок, (динамика значений по сравнению с исходным уровнем, мг/л)	-2,0 [0,5; 5,4]	-9,9 [6,3; 11,3] p=0,039

Примечание: p — достоверность различий значений у больных, принимавших адалимумаб по сравнению с больными, принимавшими метотрексат

Таблица 15 – Динамика клинических параметров у больных, принимавших метотрексат и адалимумаб в течение 6 месяцев

Клинический параметр	Группы больных в зависимости от вида системной терапии	
	Метотрексат (n = 30)	Адалимумаб (n = 26)
Индекс PASI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-21,4 [16,5; 25,5]	-26,2 [17,5; 27,4] p ₁ =0,44
Индекс BSA (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-26,4 [21,2; 30,8]	-25,5 [22,7; 29,0] p ₁ =0,27
Индекс DLQI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-12,9 [8,8; 15,1]	-17,1 [14,8; 19,8] p ₁ =0,067
Клиническое улучшение по критериям PASI50, %	46,7	61,5 p ₁ =0,092
Клиническое улучшение по критериям PASI75 %	36,7	53,8 p=0,65
Клиническое улучшение по критериям PASI90, %	13,3	38,5 p=0,048
Индекс NAPSI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-12,8 [8,8; 16,8]	-13,4 [10,3; 16,3] p=0,35
Клиническое улучшение по критериям NAPSI50, %	42,8	58,3 p=0,082
Индекс DAS28 (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	- 1,0 [0,6; 1,3]	-1,2 [0,8; 1,6] p=0,046
Индекс LEI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	- 0,8 [0,3; 1,0]	- 1,95 [1,2; 2,2] p=0,037

С-реактивный белок, (динамика значений по сравнению с исходным уровнем, мг/л)	-6,5 [3,5; 9,5]	-10,9 [7,2; 11,8] p=0,064
---	-----------------	------------------------------

Примечание: p — достоверность различий значений у больных, принимавших адалимумаб по сравнению с больными, принимавшими метотрексат

У больных обеих групп проводилось исследование биомаркеров ангиогенеза в сроки 0, 1 и 3 месяцев от начала терапии. Данные исследования динамики биомаркеров ангиогенеза у больных, принимавших адалимумаб, представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Динамика значений биомаркеров ангиогенеза у больных, принимавших адалимумаб

Показатель	Период времени от начала приема адалимумаба		
	До начала приема	Месяц 1	Месяц 3
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм ²	55,2 [34,7; 67,8]	38,5 [27,6; 45,5] p=0,039	31,3 [27,6; 45,5] p=0,03
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм.	24,9 [19,0; 36,7]	15,5 [10,6; 17,0] p=0,047	12,4 [10,6; 17,0] p=0,035
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в коже	1,94	1,13 p=0,043	0,5 p=0,03
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в ногтевом ложе (n=43)	2,29	1,89 p=0,034	0,35 p=0,029
Концентрация ФРЭС в плазме крови, пг/мл	19,6 [6,9; 42,8]	13,6 [8,3; 18,2] p=0,071	12,2 [8,3; 18,2] p=0,05
Концентрация Эн-1 в плазме крови, пг/мл	278,6 [142; 440]	289,5 [156; 458] p=0,78	289,5 [156; 458] p=0,58

Примечание: p — достоверность различий показателей ангиогенеза в сравнении с исходным значением у больных до начала терапии

При анализе динамики показателей биомаркеров ангиогенеза было установлено, что под влиянием адалимумаба через 1 и 3 месяца терапии наблюдается снижение плотности и среднего

диаметра сосудистых клубочков в зоне псоаритической бляшки, снижение средних значений степени повышения доплеровского кровотока в зоне псоариатической бляшки и ногтевого ложа за счет уменьшения процентной доли больных с выраженной (3-ей) степени доплеровского кровотока и увеличения процентной доли с отсутствием доплеровского кровотока, а также снижение плазменной концентрации ФРЭС.

При проведении сравнительного анализа динамики биомаркеров ангиогенеза у больных, принимавших адалимумаб и метотрексат (Таблицы 17 и 18), было установлено, что применение адалимумаба характеризовалось однонаправленным с метотрексатом влиянием на биомаркеры ангиогенеза и сопровождалось к концу первого месяца терапии более выраженным снижением плотности сосудистых клубочков в коже активных псоариатических бляшек: на 16,7 [11,7; 23,2] в мм² по сравнению с 1,6 [0,7; 6,2] в мм² (p=0,003). Через 3 месяца от начала лечения у больных, принимавших подкожные инъекции адалимумаба, по сравнению с лечением метотрексатом определялось более выраженное снижение плотности сосудистых клубочков (-23,9 [19,6; 26,5] в мм² против -13,0 [27,6; 34,8] в мм², p=0,039) и среднего значения степени повышения ультразвукового доплеровского кровотока в коже (-1,44 против -0,87, p=0,451) и ногтевом ложе пораженный ногтей (-1,94 против -0,15, p=0,018). Следует отметить, что в отличие от метотетрексата адалимумаб не приводил снижению концентрации Эн-1.

Таблица 17 – Динамика значений биомаркеров ангиогенеза у больных, принимавших метотрексат и адалимумаб в течение 1 месяца лечения по сравнению с исходным уровнем

Показатель	Группы больных в зависимости от вида системной терапии	
	Метотрексат (n = 30)	Адалимумаб (n = 26)
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм ²	-1,6 [0,7; 6,2]	-16,7 [11,7; 23,2] p=0,003
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм.	-6,3 [7,1; 11,6]	-9,4 [6,5; 13,2] p=0,65
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в коже	-0,69	-0,81 p=0,12
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в ногтевом ложе (n=43)	-0,38	-0,48 p=0,086
Концентрация ФРЭС в плазме крови, пг/мл	-4,4 [5,6; 11,7]	-6,0 [4,1; 8,4] p=0,271
Концентрация Эн-1 в плазме крови, пг/мл	-25,9 [97; 136]	10,9 [-6,7; 24,5] p=0,009

Примечание: p — достоверность различий значений у больных, принимавших метотрексат и адалимумаб

Таблица 18 – Динамика значений биомаркеров ангиогенеза у больных, принимавших метотрексат и адалимумаб в течение 3 месяцев по сравнению с исходным уровнем

Показатель	Группы больных в зависимости от вида системной терапии	
	Метотрексат (n = 30)	Адалимумаб (n = 26)
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм ²	-13,0 [9,7; 16,2]	-23,9 [19,6; 26,4] p ₁ =0,012
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм.	-9,9 [7,1; 11,6]	-12,5 [10,9; 14,4] p ₁ =0,114

Продолжение Таблицы 18

Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в коже	-0,87	-1,44 p ₁ =0,451
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в ногтевом ложе (n=43)	-1,15	-1,94 p ₁ =0,018
Концентрация ФРЭС в плазме крови, пг/мл	-7,0 [5,6; 11,7]	-7,4 [4,9; 10,8] p ₁ =0,271
Концентрация Эн-1 в плазме крови, пг/мл	-112,7 [97; 136]	10,9 [-6,7; 24,5] p ₁ =0,009

Примечание: p — достоверность различий значений у больных, принимавших метотрексат и адалимумаб

3.2.5. Сравнительная оценка влияния на биомаркеры ангиогенеза и клинические проявления псориаза нетакимаба и метотрексата

Нетакимаб в виде подкожных инъекций был назначен 30 больным с разовой дозой препарата 120 мг по следующей схеме: неделя 0, 1 и 2, затем 1 раз в две недели до 14 недели, начиная с 14 недели 1 раз в 4 недели. Клиническая характеристика больных, принимавших нетакимаб, представлена в Таблице 19.

Таблица 19 – Клиническая характеристика больных, принимавших различные виды системной терапии

Показатель		Больные, принимающие метотрексат (n = 30)	Больные, принимающие нетакимаб (n = 36)
Средний возраст больных		45,2 [26,4; 57,8]	41,5 [22,1; 55,7]
Женщины	n	21	26
	%	70,0	72,2
Мужчины	n	9	10
	%	30,3	38,5
Сердечно-сосудистые заболевания	n	14	15
	%	46,7	41,7
Средний возраст, лет		49,6 [27,4; 59,8]	46,1 [23,7; 60,2]

Продолжение Таблицы 19

Индекс PASI		27,6 [16,6; 35,2]	38,5 [29,5; 54,2]
Индекс BSI		33,2 [18,7; 46,5]	35,3 [22,9; 49,5]
Поражение ногтей	n	14	17
	%	46,7	47,2
Индекс NAPSИ		22,1 [15,4; 36,1]	24,5 [15,5; 34,5]
Артрит	n	20	19
	%	66,7	52,8
Индекс DAS28		4,2 [2,7; 4,5]	3,6 [3,1; 4,4]
Энтезит	n	16	18
	%	53,3	50,0

Примечание: показатель достоверности (p) различий между значениями всех показателей между группами больных был выше 0,5

При оценке результатов лечения в группах больных через три месяца от начала терапии было установлено, что системная терапия нетакимабом приводила к улучшению основных клинических показателей болезни (Таблица 20). Снижение активности кожных проявлений по индексам PASI и BSA определялось уже в течение 3 месяцев терапии, а позитивная динамика значений индекса функциональных нарушений (DLQI), поражения ногтей (NAPSИ), активности артрита (DAS28) и энтезита (LEI) отмечалась только через 6 месяцев терапии.

Таблица 20 – Динамика клинических параметров у больных, принимавших нетакимаб в течение 6 месяцев наблюдения

Клинический параметр		Период времени от начала приема нетакимаба		
		До начала приема	Месяц 3	Месяц 6
Индекс PASI		38,5 [29,5; 54,2]	5,5 [0,5; 15,8] p=0,021	3,8 [0,2; 8,5] p=0,017
Индекс BSA		35,3 [22,9; 49,5]	5,1 [2,2; 11,9] p=0,041	4,0 [2,2; 7,5] p=0,032
Индекс DLQI		20,2 [12,5; 31,5]	2,8 [1,0; 4,2] p=0,032	2,5 [1,0; 7,2] p=0,026
Клиническое улучшение по критериям PASI50	n		19	24
	%		52,8	66,7

Продолжение Таблицы 20

Клиническое улучшение по критериям PASI75	n		15	19
	%		41,7	52,8
Клиническое улучшение по критериям PASI90	n		9	14
	%		25,0	38,9
Индекс NAPSI (n=17)		24,5 [15,5; 34,5]	14,8 [10,5; 22,7] p=0,08	4,5 [1,5; 12,5] p=0,026
Клиническое улучшение по критериям NAPSI50 (n=17)	n		2	11
	%		11,7	64,7
Индекс DAS28 (n=19)		3,6 [3,1; 4,4]	2,9 [2,0; 3,5] p=0,058	2,7 [1,8; 3,5] p=0,041
Индекс LEI (n=18)		2,4 [1,0; 3,0]	0,5 [0,0; 1,5] p=0,041	0,25 [0,0; 1,0] p=0,034
С-реактивный белок, мг/л		11,8 [4,0; 16,2]	4,7 [2,0; 6,5] p=0,040	4,5 [1,7; 6,0] p=0,032

Примечание: 1) p — достоверность различий показателей клинического параметра в сравнении с исходным значением у больных до начала терапии нетакимабом;

2) процент клинического улучшения рассчитывался от общего количества больных, начавших терапию нетакимабом;

3) средние значения индексов рассчитывались у больных, продолжавших принимать терапию нетакимабом

При проведении анализа результатов лечения у больных, принимавших нетакимаб, было отмечено снижение значений основных клинических индексов, отражающих клинические проявления, связанные с поражением кожи, суставов и энтезисов, а также С-реактивного белка к концу 3 месяца лечения и снижение значений индекса NAPSI к концу 6 месяца лечения.

При проведении сравнительного анализа показателей клинической эффективности нетакимаба и метотрексата было установлено, что через 3 месяца от начала терапии в группе больных, принимавших нетакимаб, наблюдалась более выраженная динамика значений многих клинических индексов: PASI (-33,0 [24,5; 37,4] против -10,8 [6,5; 14,3], $p=0,023$), BSA (-30,2 [22,8; 36,1] против -13,6 [5,8; 19,2], $p=0,036$), DLQI (-17,4 [13,5; 26,7] против -6,9 [4,9; 8,5], $p=0,038$), NAPSI (-9,7 [5,5; 11,4] против -2,6 [1,7; 3,3], $p=0,031$), LEI (-1,9 [0,7; 2,4] против -0,5 [0,8; 5,4], $p=0,048$) и снижение уровня С-реактивного белка (-7,1 [3,5; 10,2] мг/л против -2,0 [0,5; 5,4] мг/л, $p=0,041$) (Таблица 21). К концу третьего месяца у больных на терапии нетакимабом был выше процент достижения клинического улучшения по критериям PASI75 (41,7% против 23,3% у больных, принимавших метотрексат, $p=0,044$) и PASI90 (25,0% против 10,0%, $p=0,032$). Через 6 месяцев от начала терапии у больных, принимавших нетакимаб, сохранялись более высокие показатели клинической эффективности по сравнению с метотрексатом (Таблица 22). Наблюдалась большая удельная доля пациентов, достигших клинического улучшения по критериям PASI75 (52,8% против 36,7% у больных, принимавших метотрексат, $p=0,047$) и PASI90 (38,9% против 13,3%, $p=0,041$), что сопровождалось более выраженной динамикой индексов PASI (-34,7 [28,7; 38,0] против -21,4 [16,5; 25,5], $p=0,048$), NAPSI (-20,0 [17,2; 28,0] против -12,8 [8,8; 16,8], $p=0,035$), LEI (-2,15 [1,8; 2,4] против -0,8 [0,3; 1,0], $p=0,024$).

Таблица 21 – Динамика клинических параметров у больных, принимавших метотрексат и нетакимаб в течение 3 месяцев

Клинический параметр	Группы больных в зависимости от вида системной терапии	
	Метотрексат (n = 30)	Нетакимаб (n = 36)
Индекс PASI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-10,8 [6,5; 14,3]	-33,0 [24,5; 37,4] $p_1=0,023$
Индекс BSA (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-13,6 [5,8; 19,2]	-30,2 [22,8; 36,1] $p_1=0,036$
Индекс DLQI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-6,9 [4,9; 8,5]	-17,4 [13,5; 26,7] $p_1=0,038$
Клиническое улучшение по критериям PASI50, %	36,7	52,8 $p_1=0,064$
Клиническое улучшение по критериям PASI75 %	23,3	41,7

		$p_1=0,044$
Клиническое улучшение по критериям PASI90, %	10,0	25,0 $p_1=0,032$
Индекс NAPSI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-2,6 [1,7; 3,3]	-9,7 [5,5; 11,4] $p_1=0,031$
Клиническое улучшение по критериям NAPSI50, %	7,1	11,7 $p_1=0,12$
Индекс DAS28 (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	- 0,5 [0,1; 0,8]	-0,7 [0,8; 1,6] $p_1=0,091$

Продолжение Таблицы 21

Индекс LEI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	- 0,5 [0,3; 0,7]	- 1,9 [0,7; 2,4] $p_1=0,036$
С-реактивный белок, (динамика значений по сравнению с исходным уровнем, мг/л)	-2,0 [0,5; 5,4]	-7,1 [3,5; 10,2] $p_1=0,041$

Примечание: p — достоверность различий значений у больных, принимавших метотрексат и нетакимаб

Таблица 22 – Динамика клинических параметров у больных, принимавших метотрексат и нетакимаб в течение 6 месяцев

Клинический параметр	Группы больных в зависимости от вида системной терапии	
	Метотрексат (n = 30)	Нетакимаб (n = 36)
Индекс PASI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-21,4 [16,5; 25,5]	-34,7 [28,7; 38,0] $p_1=0,039$
Индекс BSA (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-26,4 [21,2; 30,8]	-31,3 [26,7; 34,0] $p_1=0,043$
Индекс DLQI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-12,9 [8,8; 15,1]	-17,7 [15,1; 19,0]
Клиническое улучшение по критериям	46,7	66,7

PASI50, %		$p_1=0,084$
Клиническое улучшение по критериям PASI75 %	36,7	52,8 $p_1=0,047$
Клиническое улучшение по критериям PASI90, %	13,3	38,9 $p_1=0,041$ $p_2=0,67$
Индекс NAPI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	-12,8 [8,8; 16,8]	-20,0 [17,2; 13,0] $p_1=0,035$
Клиническое улучшение по критериям NAPI50, %	42,8	64,7 $p_1=0,059$
Индекс DAS28 (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	- 1,0 [0,6; 1,3]	-0,9 [0,6; 1,3] $p_1=0,25$
Индекс LEI (динамика значения по сравнению с исходным уровнем)	- 0,8 [0,3; 1,0]	- 2,15 [1,8; 2,4] $p_1=0,024$

Продолжение Таблицы 22

С-реактивный белок, (динамика значений по сравнению с исходным уровнем, мг/л)	-6,5 [3,5; 9,5]	-7,3 [3,8; 10,0] $p_1=0,46$
---	-----------------	--------------------------------

Примечание: p — достоверность различий значений у больных, принимавших метотрексат и нетакимаб

Данные динамики изучаемых биомаркеров ангиогенеза под влиянием терапии нетакимабом представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Динамика значений биомаркеров ангиогенеза у больных, принимавших нетакимаб

Показатель	Период времени от начала приема нетакимаба		
	До начала приема	Месяц 1	Месяц 3
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм^2	56,2 [35,3; 69,2]	34,8 [22,5; 41,1] $p=0,037$	24,8 [19,2; 35,2] $p=0,032$
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм.	25,7 [17,2; 36,1]	13,9 [11,2; 14,9] $p=0,043$	11,8 [9,2; 14,0] $p=0,037$
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в коже	1,9	0,85 $p=0,041$	0,43 $p=0,026$

Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в ногтевом ложе (n=43)	2,29	1,34 p=0,029	0,64 p=0,03
Концентрация ФРЭС в плазме крови, пг/мл	19,3 [4,4; 34,4]	9,1 [5,6; 12,8] p=0,036	9,1 [5,4; 10,9] p=0,032
Концентрация Эн-1 в плазме крови, пг/мл	271,8 [140; 427]	112,8 [96; 189] p=0,033	87,2 [65; 132] p=0,015

Примечание: p — достоверность различий показателей ангиогенеза в сравнении с исходным значением у больных до начала терапии

Достижение более выраженной позитивной динамики клинических проявлений псориаза и псориатического артрита у наблюдаемых больных сопровождалось увеличением скорости снижения исходно повышенных значений биомаркеров ангиогенеза. К концу первого месяца терапии у больных, принимавших подкожные инъекции нетакимаба, по сравнению с пациентами, находящимися на терапии метотрексатом, наблюдались более выраженные изменения следующих биомаркеров ангиогенеза: снижение плотности сосудистых клубочков (-21,4 [15,5; 29,8] в мм² против -1,6 [0,7; 6,2] в мм², p=0,002), среднего диаметра сосудистых клубочков (-21,4 [15,5; 29,8] мкм против -6,3 [4,1; 11,6] мкм, p=0,036), плазменной концентрации ФРЭС (-10,2 [7,1; 13,7] пг/мл против -4,4 [5,6; 11,7] пг/мл, p=0,045) и снижении степени повышения ультразвукового доплеровского кровотока в активных псориатических бляшках (-1,05 против -0,69, p=0,022) и ногтевом ложе пораженных ногтей (-0,95 против -0,38, p=0,032) (Таблица 24). Различия в значениях некоторых показателей у больных, принимавших нетакимаб и метотрексат, сохранялись и через 6 месяцев: при применении нетакимаба отмечалось большее снижение плотности сосудистых клубочков (-31,4 [27,6; 34,8] в мм² против -13,0 [9,7; 16,2] в мм², p=0,025) и среднего значения повышения доплеровского кровотока в коже в области псориатической бляшки (-1,47 против -0,87, p=0,035) и ногтевом ложе пораженных ногтей (-1,65 против -1,15, p=0,047) (Таблица 25).

Таблица 24 – Динамика значений биомаркеров ангиогенеза у больных, принимавших метотрексат и нетакимаб в течение 1 месяца по сравнению с исходным уровнем

Показатель	Группы больных в зависимости от вида системной терапии	
	Метотрексат (n = 30)	Нетакимаб (n = 36)
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм ²	-1,6 [0,7; 6,2]	-21,4 [15,5; 29,8] p ₁ =0,002
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм.	-6,3 [7,1; 11,6]	-11,8 [7,3; 14,5] p ₁ =0,036

Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в коже	-0,69	-1,05 p ₁ =0,042
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в ногтевом ложе (n=43)	-0,38	-0,95 p ₁ =0,032
Концентрация ФРЭС в плазме крови, пг/мл	-4,4 [5,6; 11,7]	-10,2 [7,1; 13,7] p ₁ =0,045
Концентрация Эн-1 в плазме крови, пг/мл	-25,9 [97; 136]	-159,0 [134; 182] p ₁ =0,087

Примечание: p — достоверность различий значений у больных, принимавших метотрексат и нетакимаб

Таблица 25 – Динамика значений биомаркеров ангиогенеза у больных, принимавших метотрексат, адалимумаб и нетакимаб в течение 3 месяцев по сравнению с исходным уровнем

Показатель	Группы больных в зависимости от вида системной терапии	
	Метотрексат (n = 30)	Нетакимаб (n = 36)
Плотность сосудистых клубочков, среднее количество в 1 мм ²	-13,0 [9,7; 16,2]	-31,4 [27,6; 34,8] p ₁ =0,025
Средний диаметр сосудистого клубочка, мкм.	-9,9 [7,1; 11,6]	-13,9 [11,7; 16,4] p ₁ =0,092
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в коже	-0,87	-1,47 p ₁ =0,035
Среднее значение степени повышения доплеровского кровотока в ногтевом ложе (n=43)	-1,15	-1,65 p ₁ =0,047
Концентрация ФРЭС в плазме крови, пг/мл	-7,0 [5,6; 11,7]	-10,2 [8,4; 13,7] p ₁ =0,085
Концентрация Эн-1 в плазме крови, пг/мл	-112,7 [97; 136]	-184,6 [167; 202] p ₁ =0,046

Примечание: p — достоверность различий значений у больных, принимавших метотрексат и нетакимаб

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество применяемых в настоящее время методов системной терапии псориаза, проводимая терапия не всегда приводит к полноценной ремиссии этого заболевания с разрешением как кожных проявлений заболевания, так и клинических проявлений поражения ногтей и костно-мышечной системы. В связи с этим сохраняет актуальность поиск прогностических критериев терапевтического эффекта, применение которых в процессе лечения может способствовать оптимизации лечения больных со средним и тяжелым течением псориаза, требующих применения системной терапии.

Перспективным направлением этого поиска является изучение возможности использования в качестве маркеров напряженности аутовоспалительного процесса при лечении больных псориазом показателей ангиогенеза, который играет важную роль в патогенезе многих клинических проявлений псориаза. С одной стороны, патологический ангиогенез является следствием гиперпродукции провоспалительных цитокинов и факторов роста сосудов в результате активации иммунных клеток, а с другой стороны, способствует инициации и поддержанию иммунного воспаления, рекрутизации мононуклеарных лейкоцитов в очаги воспаления кожи, ногтей, энтезисов и синовиальных оболочек суставов, а также усилению митогенеза кератиноцитов и развитию эндотелиальной дисфункции.

В исследовании была исследована динамика некоторых биомаркеров ангиогенеза в процессе лечения больных псориазом различными методами системной терапии (метотрексат, адалимумаб и нетакимаб) в сопоставлении с данными о клинической эффективности этих препаратов с целью поиска и обоснования предикторов клинического течения псориаза и терапевтического ответа больных на проводимое лечение.

Научная новизна исследования заключается в проведении комплексной оценки динамики нарушений ангиогенеза с изучением плазменной концентрации ФРЭС и Эн-1, дерматоскопических характеристик сосудистых клубочков в области псориазных бляшек и энергетического ультразвукового доплеровского исследования степени васкуляризации кожи и ногтевого ложа в зоне псориазного поражения в динамике лечения больных метотрексатом, адалимумабом и нетакимабом во взаимосвязи с показателями клинической эффективности по динамике значений индексов PASI, BSA, NAPSI, DAS28, LEI и DLQI в течение одного года. Практическая значимость исследования состоит в обосновании возможности использования в качестве дополнительных критериев активности псориаза и предикторов достижения клинического эффекта системной терапии изменений некоторых биомаркеров ангиогенеза: плазменной концентрации ФРЭС и Эн-1, значений среднего диаметра

сосудистых клубочков и степени повышения доплеровского кровотока кожи в области псориатической бляшки и ногтевого ложа пораженных ногтей.

На первом этапе исследования было проведено комплексное обследование 132 больных вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, которые не принимали для лечения псориаза системные препараты в течение последних 6 месяцев до включения в исследование, топические препараты в течение последних двух недель и фототерапию в течение последних двух месяцев. Среди обследованных больных средние значения индексов PASI, BSA, sPGA и DLQI у обследованных больных составили соответственно 30,1 [15,1; 42,5], 33,7 [13,7; 47,5], 4,1 [3,8; 4,9] и 20,8 [13,9; 28,2]. Поражение ногтей наблюдалось у 48 (36,4%) больных (среднее значение индекса NAPSI ставило 19,8 [12,5;32,4]), диагноз псориатического артрита был установлен у 55 (41,6%) больных. В контрольную группу входили 20 практически здоровых пациентов без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы и отсутствием клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Было установлено, что у обследованных больных псориазом была повышена концентрация ФРЭС и Эн-1 в плазме крови по сравнению с контрольной группой (соответственно 19,5 [4,7; 48,1] пг/мл и 274,5 [146; 439] пг/мл против 5,2 [0,5; 9,8] пг/мл и 96,5 [32; 188] пг/мл, $p=0,004$ и $p=0,002$). При проведении цифровой дерматоскопии у обследованных больных в наиболее активных псориатических бляшках наблюдались дилатированные, извитые капиллярные сосуды в виде клубочков в удлинённых дермальных сосочках. Плотность сосудистых скоплений в виде клубочков варьировала от $29/\text{мм}^2$ до $77/\text{мм}^2$, а их средний диаметр от 12 мкм до 40 мкм. В то же время при дерматоскопии неповрежденной кожи определялись единичные в поле зрения капилляры, диаметр которых не превышал 8 мкм.

При оценке первичного энергетического доплерографического ультразвукового исследования кожи в области псориатических бляшек и ногтевого ложа пораженных ногтей было отмечены признаки повышения кровотока в виде множественных изолированных и сливных доплеровских сигналов по сравнению с отсутствием подобных сигналов в неповрежденной коже и ногтях, а также снижение индекса резистентности артериальных сосудов ногтевого ложа (0,56 против 0,63 в не пораженных ногтях, $p=0,014$).

Полученные данные настоящем исследовании соответствуют результатам других работ [127, 123, 84, 29] и демонстрируют патологическую активизацию ангиогенеза у больных псориазом средней и тяжелой степени. Была установлена корреляция между морфометрическими показателями дерматоскопии, отражающих ангиогенез на локальном уровне, и плазменными концентрациями ФРЭС и Эн-1, демонстрирующими системную активацию биомаркеров ангиогенеза (коэффициент корреляции варьировал от 0,56 до 0,74). В

исследовании была установлена прямая корреляционная зависимость между значениями среднего диаметра выявляемых при дерматоскопии сосудистых клубочков, средним значением степени повышения доплеровского энергетического кровотока и индексом PASI (соответственно $r=0,46$ и $r=0,41$). Между значениями концентрации ФРЭС и Эп-1 в плазме крови и клиническими индексами, оценивающими степень поражения различных доменов псориатической болезни, была выявлена корреляционная связь большей силы: значения коэффициента корреляции для индексов PASI, DLQI, NAPSИ и DAS28 варьировали от 0,53 до 0,73. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования исследуемых показателей, характеризующий ангиогенез в пораженной коже, в качестве маркеров в оценке активности псориаза.

На втором этапе исследования было проведено проспективное динамическое наблюдение в течение 12 месяцев за 82 пациентами с псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, которым был назначен метотрексат в виде подкожных инъекций в начальной дозе 10 мг в неделю в течение 1 месяца с повышением дозы до 15 мг в неделю при удовлетворительных показателях переносимости лечения по клиническим и лабораторным данным. Подкожные инъекции сочетались с приемом фолиевой кислоты 5 мг в неделю внутрь. У больных с болевым синдромом в суставах и позвоночнике использовались нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных суточных дозах. Клиническое исследование больных с оценкой динамики клинических индексов PASI, BSA, sPGA, DLQI, DAS28, LEI и BASDAI проводилось у наблюдавшихся больных перед началом лечения и через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии. Видеодерматоскопия активных псориатических бляшек, ультразвуковое доплеровское исследование кожи и ногтей и определение плазменных концентраций ФРЭС и Эп-1 проводилось больным перед началом лечения и через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии.

Показатели клинической эффективности метотрексата у наблюдаемых больных были сопоставимы с результатами многих других исследований и характеризовались достижением клинического улучшения через 3 месяца лечения по критериям PASI50 у 39,5% больных, PASI75 - у 25,6%, PASI90 - у 9,8%, NAPSИ50 — 8,8%, ACR50 — 40,0%. Через 6 месяцев от начала терапии метотрексатом процентная доля больных с клиническим улучшением составила: по критериям PASI50 - 45,1%, PASI75 - 32,9%, PASI90 - 15,9%, NAPSИ50 — 52,9%, ACR50 — 51,1%. В дальнейшем (через 12 месяцев) прирост показателей эффективности метотрексата не отмечался. В сравнении с исходными значениями достоверные различия в значениях индексов PASI, BSA, DLQI, DAS28 определялись только через 3 месяца от начала лечения, индексов NAPSИ и LEI — только через 6 месяцев от начала лечения. Терапию метотрексатом на протяжении 3 месяцев продолжали принимать 82,9% больных из числа

начавших лечение, через 6 месяцев — 51,2% больных, а через 12 месяцев — 45,1%. Остальным больным терапия метотрексатом была прекращена из-за неэффективности или непереносимости.

В ряде ранее опубликованных исследований было показано, что под влиянием системной терапии псориаза ацитретином, циклоспорином, адалимумабом и этанарцептом происходит уменьшение плотности и размеров сосудистых клубочков и снижение уровня доплеровского кровотока в коже и ногтях больных псориазом, а также продемонстрировано влияние системной терапии на плазменные концентрации ФРЭС [40127, 190]. Следует отметить, что большинство из этих работ выполнены на небольшой выборке больных, в них использовался только один из методов визуализации ангиогенеза кожи (либо видеодерматоскопия либо ультразвуковая доплерография). Особенностью нашего исследования было проведение комплексной оценки динамики значений различных биомаркеров ангиогенеза с параллельным применением дерматоскопии, ультразвуковой доплерографии и иммуноферментного анализа плазменных концентраций ФРЭи Эн-1 у наблюдаемых нами больных со средним и тяжелым течением псориаза в течение 12 месяцев системной терапии. Было установлено, что применение метотрексата приводит к ограничению выраженности ангиогенеза: снижению плазменной концентрации ФРЭС и Эн-1, уменьшению плотности и размеров сосудистых клубочков, обнаруживаемых в псориазических бляшках при видеодерматоскопии и уменьшению степени повышения кровотока в коже области псориазической бляшки и ногтевых ложах пораженных ногтей при ультразвуковой доплерографии. Достаточное количество наблюдаемых больных (82 пациента) позволило провести сравнительный анализ данных биомаркеров в разные сроки от начала лечения больных. Было отмечено, что статистически достоверные изменения значений некоторых маркеров ангиогенеза наблюдались уже через 1 месяц от начала лечения метотрексатом. Так к концу первого месяца от начала терапии метотрексатом при дерматоскопии было зафиксировано снижение диаметра сосудистых клубочков в коже с 25,2 [17,1; 33,7] мкм до 18,9 [14,8; 23,8] мкм ($p=0,02$), при ультразвуковом энергетическом доплеровском исследовании кожи отмечено исчезновение доплеровских сигналов в коже в области наиболее активных бляшек у 31,7% больных и в ногтевом ложе в наиболее пораженных ногтях у 20,6% больных (до лечения у всех обследованных больных определялись признаки повышенного доплеровского кровотока в коже и ногтевом ложе, соответственно $p=0,001$ и $p=0,003$), снижение среднего значения степени повышения доплеровского кровотока в коже с 1,87 до 1,18 и в ногтевом ложе с 1,76 до 1,38 (соответственно $p=0,003$ и $p=0,042$). Также при иммуноферментном анализе были получены данные о снижении концентрации ФРЭС в плазме крови с 19,5 [4,7; 48,1] пг/мл до лечения до 15,1 [8,2; 31,2] пг/мл ($p=0,041$) и Эн-1 с 274,5 [146; 439] пг/мл до лечения до 248,6 [192; 404]

пг/мл ($p=0,27$). В дальнейшем, через 3 и 12 месяцев тенденция к снижению значений исследуемых дерматоскопических, доплерографических и лабораторных показателей ангиогенеза сохранялась. Через 12 месяцев большинство показателей имели достоверные различия по сравнению с исходным уровнем.

Таким образом, через 1 месяц от начала терапии метотрексатом были отмечено снижение некоторых биомаркеров ангиогенеза по сравнению с исходным уровнем, в то время как первые статистически значимые изменения клинических индексов активности псориаза регистрировались только к концу 3 месяца. Этот факт послужил основой для проведения корреляционного анализа между значениями индексов PASI, BSA, NAPSI, DAS28, регистрируемых у наблюдаемых больных через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии метотрексатом и значениями изучаемых биомаркеров ангиогенеза, оцениваемых в ранние сроки лечения (через 1 и 3 месяца от начала лечения). Согласно результатам корреляционного анализа динамики значений биомаркеров ангиогенеза и показателями клинической эффективности метотрексата в отношении кожных проявлений заболевания корреляционная связь сильной и средней силы была отмечена между следующими показателями: значениями индекса PASI через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения метотрексата и значениями следующих биомаркеров, определяемых через 1 месяц от начала терапии метотрексатом: средний диаметр сосудистого клубочка ($r=0,54$, $p=0,002$; $r=0,65$, $p=0,002$ и $r=0,76$, $p=0,005$ соответственно), степень повышения кровотока в коже в области псориазической бляшки ($r=0,64$, $p=0,002$; $r=0,66$, $p=0,002$ и $r=0,75$, $p=0,003$ соответственно). Также была отмечена ассоциация между динамикой плазменной концентрации ФРЭС и Эп-1 к концу 3 месяца лечения и определяемыми через 6 и 12 месяцев значениями индексов PASI (r — от 0,62 до 0,78) и BSA (r — от 0,54 — 0,67). При оценке клинической эффективности метотрексата в отношении поражения ногтей были получены данные о существовании корреляционной связи средней силы между значениями индекса NAPSI, определяемыми через 6 и 12 месяцев и значениями биомаркеров, определяемых к концу 3 месяца терапии: степенью повышения доплеровского кровотока в ногтевом ложе ($r=0,71$, $p=0,006$ и $r=0,73$, $p=0,006$ соответственно), значением индекса резистентности артериальных сосудов в ногтевом ложе ($r=0,53$, $p=0,003$ и $r=0,55$, $p=0,002$ соответственно) и плазменной концентрацией ФРЭС ($r=0,61$, $p=0,002$ и $r=0,65$, $p=0,002$ соответственно). При проведении корреляционного анализа динамики значений индекса DAS28 была установлена зависимость средней силы между значениями этого индекса через 6 и 12 месяцев от назначения метотрексата и плазменной концентрацией ФРЭС ($r=0,57$, $p=0,001$ и $r=0,59$, $p=0,001$ соответственно) и Эп-1 ($r=0,53$, $p=0,002$ и $r=0,59$, $p=0,002$ соответственно), измеряемой через 3 месяца от начала лечения.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения данных динамики биомаркеров ангиогенеза на ранних сроках лечения в прогностической оценке терапевтического эффекта метотрексата в отношении клинических проявлений поражения кожи, ногтей и суставов. Значения отношения шансов достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 3 месяца составили у больных псориазом при наличии следующих критериев, оцениваемых через 1 месяц от начала лечения метотрексатом:

- отсутствие кровотока при доплеровском исследовании уровня кровотока кожи в области активных псориатических бляшек — 1,76 [1,38; 2,30],
- снижение среднего диаметра сосудистого клубочка кожи в области активных псориатических бляшек на 25: и более — 1,30 [1,08; 2,10].

Значения отношения шансов достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 6 месяцев составили у больных со следующими критериями, оцениваемыми через 3 месяца от начала лечения метотрексатом:

- отсутствие кровотока при доплеровском исследовании уровня кровотока кожи в области активных псориатических бляшек — 2,37 [1,82; 2,56],
- снижением среднего диаметра сосудистого клубочка кожи в области активных псориатических бляшек на 25% и более — 2,46 [2,12; 2,98],
- снижением сывороточной концентрации ФРЭС на 50% от исходного уровня - 2,97 [2,52; 3,45],
- снижением сывороточной концентрации Эн-1 на 50% от исходного уровня - 2,05 [1,82; 3,25].

Значения отношения шансов достижения клинического улучшения по критериям NAPS150 через 6 месяцев составили у больных с отсутствием кровотока в ногтевом ложе через 1 и 3 месяца: 1,46 [1,18; 1,96] и 2,65 [2,06; 2,97] соответственно.

Значения отношения шансов достижения клинического улучшения по критериям ACR50 через 6 месяцев от начала лечения у больных со снижением сывороточной концентрации ФРЭС и Эн-1 на 50% от исходного уровня — соответственно 2,13 [1,82; 2,77] и 1,86 [1,37; 2,15].

На третьем этапе исследования было проведено изучение влияния адалимумаба и нетакимаба на изучаемые биомаркеры ангиогенеза во взаимосвязи с динамикой показателей клинической эффективности. С этой целью был проведен сравнительный анализ результатов лечения в течение 6 месяцев наблюдения в попарных группах: адалимумаб - метотрексат и нетакимаб - метотрексат.

В группу сравнения были включены 30 больных, которым был впервые назначен метотрексат в виде подкожных инъекций в начальной дозе 10 мг в неделю с повышением дозы через 1 месяц до 15 мг в неделю при удовлетворительных показателях переносимости лечения по клиническим и лабораторным данным. Подкожные инъекции сочетались с приемом

фолиевой кислоты 5 мг в неделю внутрь. Адалимумаб в виде подкожных инъекций по 40 мг 1 раз в две недели был назначен 26 пациентам. Нетакимаб в виде подкожных инъекций был назначен 30 больным с разовой дозой препарата 120 мг по следующей схеме: неделя 0, 1 и 2, затем 1 раз в две недели до 14 недели, начиная с 14 недели 1 раз в 4 недели. Адалимумаб и нетакимаб назначались больным, которым метотрексат был отменен из-за неэффективности и непереносимости и тем пациентам, имевшим противопоказания к назначению метотрексата. Кроме препаратов системной терапии у пациентов с болевым синдромом в суставах и позвоночнике использовались нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных суточных дозах. Больные, включенные в различные группы, не отличались между собой по значениям основных показателей активности псориатического поражения кожи, ногтей и суставов, а также по показателям распространенности патологических состояний сердечно-сосудистой системы.

При проведении сравнительного анализа показателей клинической эффективности адалимумаба и метотрексата было установлено, что через 3 месяца от начала терапии в группе больных, принимавших адалимумаб, наблюдалась более выраженная динамика значений индексов DLQI (-15,1 [10,3; 23,4] против -6,9 [4,9; 8,5] у больных, принимавших метотрексат, $p=0,045$) и DAS28 (-0,5 [0,1; 0,8] против -1,2 [0,8; 1,6], $p=0,046$) и снижение уровня С-реактивного белка (-9,9 [6,3; 11,3] мг/л против -2,0 [0,5; 5,4] мг/л, $p=0,039$). Через 6 месяцев от начала терапии у больных, принимавших адалимумаб, был достигнут больший процент клинического улучшения по критериям PASI90 (38,5% против 13,3%, $p=0,048$) и более выраженное снижение индекса LEI (-1,95 [1,2; 2,2] против -0,8 [0,3; 1,0], $p=0,039$).

Применение адалимумаба характеризовалось однонаправленным с метотрексатом влиянием на биомаркеры ангиогенеза и сопровождалось к концу первого месяца терапии более выраженным снижением плотности сосудистых клубочков в коже активных псориатических бляшек: на 16,7 [11,7; 23,2] в мм^2 по сравнению с 1,6 [0,7; 6,2] в мм^2 ($p=0,003$). Через 3 месяца от начала лечения у больных, принимавших подкожные инъекции адалимумаба, по сравнению с лечением метотрексатом определялось более выраженное снижение плотности сосудистых клубочков (-23,9 [19,6; 26,5] в мм^2 против -13,0 [27,6; 34,8] в мм^2 , $p=0,039$) и среднего значения степени повышения ультразвукового доплеровского кровотока в коже (-1,44 против -0,87, $p=0,451$) и ногтевом ложе пораженный ногтей (-1,94 против -0,15, $p=0,018$). Следует отметить, что в отличие от метотрексата адалимумаб не приводил снижению концентрации Эп-1.

При проведении сравнительного анализа показателей клинической эффективности нетакимаба и метотрексата было установлено, что через 3 месяца от начала терапии в группе больных, принимавших нетакимаб, наблюдалась более выраженная динамика значений многих

клинических индексов: PASI (-33,0 [24,5; 37,4] против -10,8 [6,5; 14,3], $p=0,023$), BSA (-30,2 [22,8; 36,1] против -13,6 [5,8; 19,2], $p=0,036$), DLQI (-17,4 [13,5; 26,7] против -6,9 [4,9; 8,5], $p=0,038$), NAPSI (-9,7 [5,5; 11,4] против -2,6 [1,7; 3,3], $p=0,031$), LEI (-1,9 [0,7; 2,4] против -0,5 [0,8; 5,4], $p=0,048$) и снижение уровня С-реактивного белка (-7,1 [3,5; 10,2] мг/л против -2,0 [0,5; 5,4] мг/л, $p=0,041$). К концу третьего месяца у больных на терапии нетакимабом был выше процент достижения клинического улучшения по критериям PASI75 (41,7% против 23,3% у больных, принимавших метотрексат, $p=0,044$) и PASI90 (25,0% против 10,0%, $p=0,032$). Через 6 месяцев от начала терапии у больных, принимавших нетакимаб, сохранялись более высокие показатели клинической эффективности по сравнению с метотрексатом. Наблюдалась большая удельная доля пациентов, достигших клинического улучшения по критериям PASI75 (52,8% против 36,7% у больных, принимавших метотрексат, $p=0,047$) и PASI90 (38,9% против 13,3%, $p=0,041$), что сопровождалось более выраженной динамикой индексов PASI (-34,7 [28,7; 38,0] против -21,4 [16,5; 25,5], $p=0,048$), NAPSI (-20,0 [17,2; 28,0] против -12,8 [8,8; 16,8], $p=0,035$), LEI (-2,15 [1,8; 2,4] против -0,8 [0,3; 1,0], $p=0,024$).

Полученные данные о клинической эффективности нетакимаба и адалимумаба согласуются с данными многоцентровых клинических исследований [15, 170], демонстрирующих терапевтический эффект этих препаратов у пациентов, у которых эффект не был достигнут при применении метотрексата, ацитретина и циклоспорина, а также способность этих препаратов оказывать лечебное воздействие на поражение ногтей, суставов и энтезисов.

Достижение более выраженной позитивной динамики клинических проявлений псориаза и псориатического артрита у наблюдаемых больных сопровождалось увеличением скорости снижения исходно повышенных значений биомаркеров ангиогенеза. К концу первого месяца терапии у больных, принимавших подкожные инъекции нетакимаба, по сравнению с пациентами, находящимися на терапии метотрексатом, наблюдались более выраженные изменения биомаркеров ангиогенеза: снижение плотности сосудистых клубочков (-21,4 [15,5; 29,8] в мм^2 против -1,6 [0,7; 6,2] в мм^2 , $p=0,002$), среднего диаметра сосудистых клубочков (-21,4 [15,5; 29,8] мкм против -6,3 [4,1; 11,6] мкм, $p=0,036$), плазменной концентрации ФРЭС (-10,2 [7,1; 13,7] пг/мл против -4,4 [5,6; 11,7] пг/мл, $p=0,045$) и снижении степени повышения ультразвукового доплеровского кровотока в активных псориатических бляшках (-1,05 против -0,69, $p=0,022$) и ногтевом ложе пораженных ногтей (-0,95 против -0,38, $p=0,032$). Различия в значениях некоторых показателей у больных, принимавших нетакимаб и метотрексат, сохранялись и через 6 месяцев: при применении нетакимаба отмечалось большее снижение плотности сосудистых клубочков (-31,4 [27,6; 34,8] в мм^2 против -13,0 [9,7; 16,2] в мм^2 , $p=0,025$) и среднего значения повышения доплеровского кровотока в коже в области

псориатической бляшки (-1,47 против -0,87, $p=0,035$) и ногтевом ложе пораженных ногтей (-1,65 против -1,15, $p=0,047$).

Таким образом, применение адалимумаба и нетакимаба в качестве методов системной терапии больных псориазом характеризовалось более выраженным супрессивным влиянием на показатели патологического ангиогенеза у больных псориазом и ассоциировалось с клинической эффективностью их применения у пациентов со среднетяжелым течением псориаза, многие из которых имели признаки предшествующей рефрактерности к терапии метотрексатом. Скорость снижения значений биомаркеров ангиогенеза была сопоставима с клинической эффективностью лечения. Это позволяет говорить о том, что изучаемые биомаркеры ангиогенеза отражают общие для методов системной терапии с различными мишенями механизмы терапевтического действия и могут использоваться в качестве универсальных маркеров в создании систем раннего прогноза ответа пациента на терапию.

ВЫВОДЫ

1. У больных псориазом определяется повышение концентрации ФРЭС и Эп-1 (19,5 [4,7; 48,1] пг/мл и 274,5 [146; 439] пг/мл против 5,2 [0,5; 9,8] пг/мл и 96,5 [32; 188] пг/мл в контрольной группе, $p=0,004$ и $p=0,002$), что сопровождается выявлением при ультразвуковом доплеровском исследовании нескольких (более 3) изолированных сигналов или одного и более сливающихся сигналов в псориазных бляшках у 71,9% больных и ногтевом ложе пораженных ногтей у 64,7% больных, определением при дерматоскопии псориазных бляшек сосудистых локусов ангиогенеза с средним диаметром от 12 мкм до 40 мкм и плотностью от 29/мм² до 77/мм² (в неповрежденной коже диаметр единичных обнаруживаемых сосудистых локусов не превышает 8 мкм).

2. У больных псориазом установлена прямая корреляционная зависимость (r — от 0,46 до 0,73) между тяжестью и распространенностью поражения кожи (значениями индексов PASI и BSA), ногтей (значениями индекса NAPSI), степенью нарушения качества жизни (значениями индекса DLQI), тяжести поражения суставов (значениями индекса DAS28) и повышением ФРЭС и Эп-1 в плазме крови, показателями повышения доплеровского кровотока в псориазных бляшках и ногтевом ложе пораженных ногтей и увеличением плотности и среднего диаметра сосудистых клубочков.

3. Под влиянием терапии метотрексатом происходит снижение значений плотности и среднего диаметра сосудистых клубочков, частоты обнаружения в псориазных бляшках повышенного доплеровского кровотока, плазменной концентрации ФРЭС и Эп-1, что наблюдается уже в течение 3 месяцев от начала лечения и коррелирует с динамикой снижения индексов PASI, BSI и DAS28 через 6 и 12 месяцев и NAPSI через 12 месяцев от начала терапии (r — от 0,53 до 0,79).

4. Вероятность достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 3 месяца от начала терапии метотрексатом выше у больных с отсутствием доплеровского кровотока и снижением среднего диаметра сосудистых клубочков, наблюдаемом через 1 месяц от начала терапии; вероятность достижения клинического улучшения поражения ногтей по критериям NAPSI50 через 6 месяцев выше при отсутствии доплеровского кровотока в ногтевом ложе через 3 месяца от начала терапии.

5. У больных псориазом под влиянием терапии наталиумабом, адалимумабом и метотрексатом наблюдались однонаправленные изменения значений биомаркеров ангиогенеза, отличия в выраженности которых в наибольшей степени проявлялись в течение первых трех месяцев терапии. Под влиянием наталиумаба отмечалось более выраженное снижение плотности и среднего диаметра сосудистых клубочков, адалимумаба - плотности сосудистых клубочков по

сравнению с метотрексатом, что сопровождалось большей процентной долей достижения клинического улучшения по критериям PASI и ACR. У больных, принимавших адалимумаб, не наблюдалось снижение уровня Эп-1, в отличие от больных, принимавших метотрексат и нетакимаб.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью уточнения активности воспалительного процесса при мониторинге больных псориазом во время проведения системной терапии рекомендовано исследование биомаркеров ангиогенеза с применением видеодерматоскопии, ультразвуковой доплерографии и иммуноферментного анализа с определением ФРЭС и Эн-1.

2. С целью оценки прогноза достижения клинической эффективности метотрексата рекомендовано исследование следующих биомаркеров ангиогенеза: среднего диаметра сосудистых клубочков, наличия доплеровских сигналов в области наиболее активной псориатической бляшки и ногтевого ложа пораженных псориазом ногтей, плазменной концентрации ФРЭС и Эн-1.

3. Диапазонами значений биомаркеров ангиогенеза, ассоциирующиеся с низкой вероятностью достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 3 месяца являются: сохранение повышенного доплеровского кровотока в псориатических бляшках и снижение среднего диаметра сосудистых клубочков менее, чем на 25%, через 1 месяц от начала терапии метотрексатом. Прогностически неблагоприятными показателями в отношении достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 6 месяцев являются: сохранение повышенного доплеровского кровотока в псориатических бляшках и снижение среднего диаметра сосудистых клубочков менее, чем на 25%, плазменных концентраций ФРЭС и Эн-1 менее, чем на 50%.

4. Сохранение кровотока в ногтевом ложе через 3 месяца от начала лечения метотрексатом ассоциируется со снижением вероятности достижения клинического улучшения псориатической ониходистрофии по критериям NAPS150 через 6 месяцев. Снижение плазменной концентрации ФРЭС и Эн-1 менее, чем на 50%, ассоциируется с снижением вероятности достижения клинического улучшения псориатического артрита по критериям ACR50 через 6 месяцев.

5. При наличии значений биомаркеров ангиогенеза, ассоциирующихся с низкой вероятностью достижения под влиянием метотрексата клинического улучшения поражений кожи, ногтей и суставов у больных псориазом, рекомендован перевод больных на другие виды системной терапии с включением нетакимаба и адалимумаба. При повышении плазменной концентрации Эн-1 препаратом выбора является нетакимаб.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ФРЭС – фактор роста эндотелия сосудов

Эн-1 – эндотелин-1

АМП – антимикробные пептиды

ДК – дендритные клетки

ФНО – фактор некроза опухоли

АМП – антимикробные пептиды

ДК – дендритные клетки

ИЛ – интерлейкин

МТ - метотрексат

CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) – критерии псориатического артрита

DLQI (Dermatology Life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни

ЧБС – число болезненных суставов

ЧПС – число припухших суставов

BSA (Body Surface Area) – площадь поражения кожи псориазом

DAS28 (Disease Activity Score) – оценка активности периферического артрита.

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс определения площади поражения и оценки тяжести течения псориаза

NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) – оценка тяжести поражения ногтевых пластин

sPGA (static Physician Global Assessment) — статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К вопросу о классификации псориаза / Олисова О.Ю., Бакулев А.Л., Кохан М.М. [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97. – № 5. – С. 18-25.
2. Коротаяева, Т.В. Ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии / Т.В. Коротаяева // Современная ревматология. – 2014. – Т. 8. – № 2. – С. 71-75.
3. Круглова, Л.С. Парадоксальная псориазиформная воспалительная реакция на фоне применения блокаторов фактора некроза опухоли-альфа у пациентов с болезнью Крона (обзор литературы, описание двух клинических наблюдений) / Л.С. Круглова, О.Б. Щукина // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 5. – С. 522-530.
4. Кубанов, А.А. Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита / А.А. Кубанов, А.Э. Карамова, О.Г. Артамонова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 6. – С. 722-726.
5. Кубанов, А.А. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра) / А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – № 2. – С. 33-41.
6. Муравьев, Ю.В. Какие неблагоприятные реакции на генно-инженерные биологические препараты относят к парадоксальным? / Ю.В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 4. – С. 531-534.
7. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом / А.А. Кубанов, А.Л. Бакулев, А. В. Самцов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95. – № 2. – С. 15-28.
8. Олисова, О.Ю. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов / О.Ю. Олисова, Е.М. Анпилогова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96. – № 3. – С. 7-26.
9. Притуло, О.А. Динамика данных инструментальных методов визуализации ангиогенеза у больных псориазом при терапии метотрексатом: клинико-прогностическое значение показателей дерматоскопии и ультразвуковой доплерографии / О.А. Притуло, А.А. Петров, Д.В. Бородавкин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26. – № 2. – С. 119-130.
10. Притуло, О.А. Клинико-прогностическое значение лабораторных маркеров ангиогенеза у больных псориазом при применении системной терапии метотрексатом: 12-месячное

проспективное исследование / О.А. Притуло, А.А. Петров // Таврический медико-биологический вестник. – 2023. – Т. 26. – № 1. – Р. 40-46.

11. Притуло, О.А. Клиническое значение плазменных маркеров ангиогенеза у больных псориазом / О.А. Притуло, А.А. Петров, М.Я. Мараках // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25. – №5. – С. 409-418.

12. Притуло, О.А. Комплексная оценка динамики показателей ангиогенеза у больных псориазом при лечении метотрексатом / О.А. Притуло, А.А. Петров // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т. 99. – №1. – С. 37-47.

13. Самцов, А. В. Метотрексат в терапии псориаза и псориатического артрита / А. В. Самцов, В. Р. Хайрутдинов // Opinion Leader. – 2020. – Т. 39. – № 10. – С. 74-79.

14. Эффективность и безопасность двухлетней терапии нетакимабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-085-7/PLANETA / А.Л. Бакулев, А.В. Самцов, Е.В. Соколовский [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – №2. – С. 42-52.

15. Эффективность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориатического артрита. Результаты 54 недель клинического исследования III фазы PATERA / Т.В. Коротаева, В.И. Мазуров, А.М. Лиля [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59. – № 1. – С. 47-55.

16. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis / G.G. Krueger, R.G. Langley, C. Leonardi [et al.] // New England journal of Medicine. – 2007. – Vol. 356. – P. 580-592.

17. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes / M. Cargill, S.J. Schrodi, M. Chang [et al.] // American journal of human genetics. – 2007. – Vol. 80. – № 2. – P. 273-290.

18. A multinational assessment of work-related productivity loss and indirect costs from a survey of patients with psoriasis / R. Villacorta, A. Teeple, S. Lee [et al.] // The British journal of dermatology. – 2020. – Vol. 183. – № 3. – P. 548-558.

19. A sonographic spectrum of psoriatic arthritis: "the five targets" / M. Gutierrez, E. Filippucci, R. De Angelis [et al.] // Clinical Rheumatology. – 2010. – Vol. 29. – № 2. – P. 133-142.

20. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial / A. Menter, S.K. Tying, K. Gordon [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2008. – Vol. 58. – P. 106-115.

21. Aldara-induced skin inflammation: Studies of patients with psoriasis / H. Vinter, L. Iversen, T. Steiniche [et al.] // The British journal of dermatology. – 2015. – Vol. 172. – P. 345-353.

22. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses / L.C. Zaba, I. Cardinale, P. Gilleaudeau [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. – 2007. – Vol. 204. – P. 3183-3194.
23. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): A 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / R.B. Warren, U. Mrowietz, R. von Kiedrowski [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – P. 528-537.
24. Angiogenesis in psoriatic skin and its modifications after administration of etanercept: videocapillaroscopic, histological and immunohistochemical evaluation / A. Campanati, G. Goteri, O. Simonetti [et al.] // *International journal of immunopathology and pharmacology*. – 2009. – Vol. 22. – № 2. – P. 371-377.
25. Angiogenic activity in patients with psoriasis is significantly decreased by Goeckerman's therapy / C. Andrys, L. Borska, D. Pohl [et al.] // *Archives of dermatological research*. – 2007. – Vol. 298. – № 10. – P. 479-483.
26. Angiogenic cytokines can reflect the synovitis severity and treatment response to biologics in rheumatoid arthritis / J. Kim, J.S. Kong, S. Lee [et al.] // *Experimental and molecular medicine*. – 2020. – Vol. 52. – P. 843-853.
27. Anti-CD4 monoclonal antibody treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: results of a pilot, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study / A.B. Gottlieb, M. Lebwohl, S. Shirin [et al.] *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2000. – Vol. 43. – P. 595-604.
28. Antibodies towards high-density lipoprotein components in patients with psoriasis / M.J. Paiva-Lopes, J.R. Batuca, S. Gouveia [et al.] // *Archives of dermatological research*. – 2020. – Vol. 312. – №2. – P. 93-102.
29. Antivascular endothelial growth factor-A therapy: a novel personalized treatment approach for psoriasis / A. Luengas-Martinez, R. Paus, H.S. Young [et al.] // *The British journal of dermatology*. – 2022. – Vol. 186. – № 5. – P. 782-791.
30. Armstrong, A.W. The association between psoriasis and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies / A.W. Armstrong, C.T. Harskamp, E.J. Armstrong // *Nutrition and diabetes*. – 2012. – Vol. 12. – № 2. – P. 54.
31. Aspects concerning patient adherence to anti-TNF α therapy in psoriasis: A decade of clinical experience / M. Mocanu, M.P. Toader, E. Rezus [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2019. – Vol. 18. – № 2. – P. 4987-4992.
32. Association among noncalcified coronary burden, fractional flow reserve, and myocardial injury in psoriasis / W. Zhou, K.M. Abdelrahman, A.K. Dey [et al.]. *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 22. – № 9.

33. Association of atherosclerosis prevalence with age, race, and traditional risk factors in patients with psoriasis / K.A. Arnold, A.D. Treister, P.A. Lio, F.J. // *Alenghat. JAMA dermatology*. – 2019. – Vol. 155. – № 5. – P. 622-623.
34. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes / J. Fuentes-Duculan, K.M. Bonifacio, J.E. Hawkes [et al.] // *Experimental dermatology*. – 2017. – Vol. 26. – № 11. – P. 1075-1082.
35. Ballara, S.C. New vessels, new approaches: angiogenesis as a therapeutic target in musculoskeletal disorders. / S.C. Ballara, J.M. Miotla, E.M. Paleolog // *International journal of experimental pathology*. – 1999. – Vol. 80. – № 5. – P. 235-250.
36. Belasco, J. Psoriatic Arthritis: What is Happening at the Joint? / J. Belasco, N. Wei // *Rheumatology and therapy*. – 2019. – Vol. 6. – № 3. – P. 305-315.
37. Benhadou, F. Psoriasis: keratinocytes or immune cells-which is the trigger? / D. Mintoff, V. Del Marmol // *Dermatology*. – 2019. – Vol. 235. – № 2. – P. 91-100.
38. Body mass index, abdominal fatness, weight gain and the risk of psoriasis: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune, I. Snekvik, S. Schlesinger [et al.] // *European Journal of Epidemiology*. – 2018. – Vol. 33. – № 12. – P. 1163-1178.
39. Boehncke W.H. Etiology and pathogenesis of psoriasis / W.H. Boehncke // *Rheumatic diseases clinics of North America*. – 2015. – Vol. 41. – № 4. – P. 665-675.
40. Borska, A. Roles of miR-31 and endothelin-1 in psoriasis vulgaris: pathophysiological functions and potential biomarkers / A. Borska, C. Andrys // *Physiological research*. – 2017. – Vol. 66. – № 6. – P. 987-992.
41. Bu, J. Epidemiology of psoriasis and comorbid diseases: a narrative review / J. Bu, R. Ding, L. Zhou [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 665-675.
42. Büchau, A.S. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis / A.S. Buchau, R.L. Gallo // *Clinics in dermatology*. – 2007. – Vol. 25. – № 6. – P. 616-624.
43. Butt, C. VEGF, FGF1, FGF2 and EGF genepoly - morphisms and psoriatic arthritis / C. Butt, S. Lim, C. Greenwood, P. Rahman // *BMC Musculoskeletal disorders*. – 2007. – Vol. 8. – № 1.
44. Cai, Y. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis / Y. Cai., C. Fleming, J. Yan // *Cellular and molecular immunology*. – 2012. – Vol. 9. – № 4. – P. 302-309.
45. Cantatore, F. P. Anti-angiogenic effects of biotechnological therapies in rheumatic diseases / F.P. Cantatore, N. Maruotti, A. Corrado, D. Ribatti // *Biologics*. – 2017. – Vol. 11. – P. 123-128.
46. Carmeliet, P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis / P. Carmeliet, R.K. Jain // *Nature*. – 2011. – Vol. 473. – P. 298-307.

47. Carmeliet, P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer / P. Carmeliet // *Oncology*. – 2005. – Vol. 69. – № 3. – P. 4-10.
48. Carmeliet, P. VEGF gene therapy: stimulating angiogenesis or angioma-genesis? / P. Carmeliet // *Nature medicine*. – 2000. – Vol. 10. – № 6. – P. 1102-1103.
49. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands / S. Morizane, K. Yamasaki, B. Mühleisen [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2012. – Vol. 132. – № 1. – P. 135-143.
50. Cellular features of psoriatic skin: imaging and quantification using in vivo reflectance confocal microscopy / E.A. Wolberink, P.E. van Erp, M.M. Teussink [et al.] // *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*. – 2011. – Vol. 80. – № 3. – P. 141-149.
51. Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials / A. Blauvelt, K. Reich, M. Lebwohl [et al.] *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2019. – Vol. 33. – № 3. – P. 546-552.
52. Chen, L. HLA-Cw6 and psoriasis / L. Chen, T.F. Tsai // *The British journal of dermatology*. 178:854–862. 2018. – 2015. – Vol. 41. – № 4. – P. 665-675.
53. Chronic inflammation in psoriasis promotes visceral adiposity associated with noncalcified coronary burden over time / A. Sajja, K.M. Abdelrahman, A.S. Reddy [et al.] // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 22. – № 5.
54. Clinical and capillaroscopic modifications of the psoriatic plaque during therapy: Observations with oral acitretin / G. Stinco, C. Buligan, E. Errichetti [et al.] // *Dermatology Research and Practice*. – 2015. – Vol. 2.
55. Clinical, power Doppler sonography and histological assessment of the psoriatic plaque: short-term monitoring in patients treated with etanercept / M. Gutierrez, R. De Angelis, M.L. Bernardini [et al.] // *The British journal of dermatology*. – 2011. – Vol. 164. – № 1. – P. 33-37.
56. Complete remission of psoriasis following bevacizumab therapy for colon cancer / A. Akman, E. Yilmaz, H. Mutlu [et al.] // *Clinical and experimental dermatology*. – 2009. – Vol. 34. – № 5. – P. 202-204.
57. Control of the immune response by pro-angiogenic factors / T. Voron, E. Marcheteau, S. Pernot [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2014. – Vol. 4. – № 2. – P. 70.
58. Coronary artery disease assessed by computed tomography in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis / H. Kaiser, J. Abdulla, K.M. Henningsen [et al.] *Dermatology*. – 2019. – Vol. 235. – № 6. – P. 478-487.

59. Correlation between microRNA-143 in peripheral blood mononuclear cells and disease severity in patients with psoriasis vulgaris / Y.Z. Zheng, C.F. Chen, L.Y. Jia [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 31. – № 8. – P. 51288-51295.
60. Cutaneous expression of a disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) in psoriasis goes beyond melanocytes / K.M. Bonifacio, N. Kunjravia, J.G. Krueger, J.F. Duculan // *Journal of pigmentary disorders*. – 2016. – Vol. 3. – № 3. – P. 244.
61. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis / G.Tonel, C. Conrad, U. Laggner, [et al.] // *Journal of immunology*. – 2010. – Vol. 185. – № 10. – P. 5688-5691.
62. Datta-Mitra A. Remission of psoriasis and psoriatic arthritis during bevacizumab therapy for renal cell cancer / A. Datta-Mitra, N.K. Riar, S.P. Raychaudhuri // *Indian journal of dermatology*. – 2014. – Vol. 59. – № 6. – P. 632.
63. Detmar, M. The role of VEGF and thrombospondins in skin angiogenesis / M. Detmar // *Journal of dermatological science*. – 2000. – Vol. 24. – № 1. – P. 78-84.
64. Development of a preliminary US power Doppler composite score for monitoring treatment in PsA / M. Gutierrez, L. Di Geso, F. Salaffi [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – Vol. 51. – № 7. – P. 1261-1268.
65. Di Cesare, A. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis / A. Di Cesare, P. Di Meglio, F.O. Nestle // *The journal of investigative dermatology*. – 2009. – Vol. 129. – № 6. – P. 1339-1350.
66. Differential expression of the angiogenesis growth factors in psoriasis vulgaris / S.C. Liew, E. Das-Gupta, S. Chakravarthi [et al.] // *BMC research notes*. – 2012. – Vol. 5. – P. 201.
67. Discrepant levels of vascular endothelial growth factor in psoriasis patients treated with PUVA, Re-PUVA and narrow-band UVB / A. Akman, O. Dicle, F. Yilmaz [et al.] // *Discrepant levels of vascular endothelial growth factor in psoriasis patients treated with PUVA, Re-PUVA and narrow-band UVB. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. – 2008. – Vol. 24. – № 3. – P. 123-127.
68. Disparate effects of adalimumab and fumaric acid esters on cardiovascular risk factors in psoriasis patients: results from a prospective, randomized, observer-blinded head-to-head trial / G. Holzer, M. Hoke, S. Sabeti-Sandor [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2021. – Vol. 35. – № 2. – P. 441-449.
69. Does Weight Loss Reduce the Severity and Incidence of Psoriasis or Psoriatic Arthritis? A Critically Appraised Topic / S.K. Mahil, S.M. McSweeney, E. Kloczko // *The British journal of dermatology*. – 2019. – Vol. 181. – № 5. – P. 946-953.

70. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial / K.A. Papp, J.F. Merola, A.B. Gottlieb [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2018. – Vol. 79. – № 2. – P. 277-286.
71. Dynamic changes in resident and infiltrating epidermal dendritic cells in active and resolved psoriasis / E. Martini, M. Wiken, S. Cheuk [et al.] // *The journal of investigative dermatology*. – 2017. – Vol. 137. – № 4. – P. 865-873.
72. Effect of a family history of psoriasis and age on comorbidities and quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: results from the ARIZONA study. J.L. López-Estebarez, J.L. Sánchez-Carazo, S. Sulleiro [et al.] // *The Journal of dermatology*. – 2016. – Vol. 43. – № 4. – P. 395-401.
73. Effect of psoriasis activity on VEGF and its soluble receptors concentrations in serum and plaque scales / I. Flisiak, P. Zaniewski, M. Rogalska [et al.] // *Cytokine*. – 2010. – Vol. 52. – № 3. – P. 225-229.
74. Effect of weather and environmental factors on the clinical course of psoriasis / N. Balato, L. Di Costanzo, C. Patrino [et al.] // *Occupational and environmental medicine*. – 2013. – Vol. 70. – № 8. – P. 600.
75. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Phoenix 1) / C.L. Leonardi, A.B. Kimball, K.A. Papp [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 1665-1674.
76. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Phoenix 2) / K.A. Papp, R.G. Langley, M. Lebwohl [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 1675-1684.
77. Elder, J. T. Expanded genome-wide association study meta-analysis of psoriasis expands the catalog of common psoriasis-associated variants / J.T. Elder // *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings*. – 2018. – Vol. 19. – № 2. – P. 77-78.
78. Enamandram, M. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment / M. Enamandram, A.B. Kimball // *The journal of investigative dermatology*. – 2013. – Vol. 133. – № 2. – P. 287-289.
79. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth / M.S. O'Reilly, T. Boehm, Y. Shing [et al.] // *Cell*. – 1997. – Vol. 88. – № 2. – P. 277-285.
80. Etanercept psoriasis study group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: Safety, efficacy, and effect of dose reduction / K.A. Papp, S. Tying, M. Lahfa [et al.] // *The British journal of dermatology*. – 2005. – Vol. 152. – № 6. – P. 1304-1312.

81. Evaluation of capillary density in psoriasis: An inpatient study and literature review / G. Micali, A.E. Verzi, G. Broggi [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16. – № 3.
82. Exogenous hydrogen sulphide supplement accelerates skin wound healing via oxidative stress inhibition and vascular endothelial growth factor enhancement / M. Xu, Y. Hua, Y. Qi [et al.] // *Experimental dermatology*. – 2019. – Vol. 28. – № 7. – P. 776-785.
83. Expanding diversity in molecular structures and functions of the IL-6/IL-12 heterodimeric cytokine family / H. Hasegawa, I. Mizoguchi, Y. Chiba [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 479.
84. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris / L. Sankar, D. Arumugam, S. Boj [et al.] // *Journal of clinical and diagnostic research*. – 2017. – Vol. 11. – № 3. – P. 23-27.
85. Expression of lymphatic markers and lymphatic growth factors in psoriasis before and after anti-TNF treatment / A.E. Moustou, P. Alexandrou, A.J. Stratigos [et al.] // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2014. – Vol. 89. – № 6. – P. 891-897.
86. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alpha-2b treatment for chronic hepatitis B / I. Ketikoglou, S. Karatapanis, I. Elefsiniotis [et al.] // *European journal of dermatology*. – 2005. – Vol. 15. – № 2. – P. 107-109.
87. Farkas, A. Interferon- α in the generation of monocyte-derived dendritic cells: Recent advances and implications for dermatology / A. Farkas, L. Kemeny // *The British journal of dermatology*. – 2011. – Vol. 165. – № 2. – P. 247-254.
88. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H.P. Gerber, J. LeCouter // *The biology of VEGF and its receptors*. *Nature medicine*. – 2003. – Vol. 9. – № 6. – P. 669-676.
89. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor / N. Ferrara // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2009. – Vol. 29. – № 6. – P. 789-791.
90. Fry, L. Triggering psoriasis: the role of infections and medications / L. Fry, B.S. Baker // *Clinics in dermatology*. – 2007. – Vol. 25. – № 6. – P. 606-615.
91. Genetic interaction between placenta growth factor (PGF) and vascular endothelial growth factor A (VEGFA) in psoriasis / H.S. Young, D. Kamaly-Asli, P.M. Laws [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2019. – Vol. 45. – № 3. – P. 302-208.
92. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways / R.P. Nair, K.C. Duffin, C. Helms [et al.] // *Nature genetics*. – 2009. – Vol. 41. – № 2. – P. 199-204.
93. Griffiths, C.E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C.E. Griffiths, J.N. Barker // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 263-271.
94. Heidenreich, R. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis / R. Heidenreich, M. Rocken, K. Ghoreschi // *International Journal of Experimental Pathology*. – 2009. – Vol. 90. – № 3. – P. 232-248.

95. Hemorrhagic dot score as a follow up marker in psoriasis on treatment: a prospective observational study / S. Arora, D. Paul, S. Banerjee [et al.] // *Dermatologic therapy*. – 2022. – Vol. 35. – № 5.
96. Higgins, E. Alcohol, smoking and psoriasis / E. Higgins // *Clinical and experimental dermatology*. – 2000. – Vol. 25. – № 2. – P. 107-110.
97. High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology / E.O. Barcaui, A.C. Carvalho, F.P. Lopes [et al.] // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2016. – Vol. 91. – № 3. – P. 262-273.
98. High-frequency ultrasonography of psoriatic skin: A non-invasive technique in the evaluation of the entire skin of patients with psoriasis: A pilot study / M.C. Somlea, A.N. Boca, A.D. Pop [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2019. – Vol. 18. – № 6. – P. 4981-4986.
99. Hla-A and Hla-B alleles associated in psoriasis patients from Mumbai, Western India / S. Umopathy, A. Pawar, R. Mitra [et al.] // *Indian journal of dermatology*. – 2015. – Vol. 41. – № 4. – P. 665-675.
100. Holubar, K. Papillary tip bleeding or the Auspitz phenomenon: a hero wrongly credited and a misnomer resolved / K. Holubar, F. Fatovic // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2003. – Vol. 48. – № 2. – P. 263-264.
101. Honorati, M. C. IL-17, IL-1beta and TNF-alpha stimulate VEGF production by dedifferentiated chondrocytes / M.C. Honorati, L. Cattini, A. Facchini // *Osteoarthritis and cartilage*. – 2004. – Vol. 12. – № 9. – P. 683-691.
102. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong Th17/Th1 T-cell responses / A. Hansel, C. Gunther, J. Ingwersen [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2011. – Vol. 127. – № 3. – P. 787-794.
103. Hypoxia-induced VEGF enhances tumor survivability via suppression of serum deprivation-induced apoptosis / J. Baek, J.E. Jang, C.M. Kang [et al.] // *Oncogene*. – 2000. – Vol. 40. – № 19. – P. 4621-4631.
104. Identification of cellular pathways of 'type 1', Th17 T-cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis / A.S. Haider, M.A. Lowes, M. Suarez-Farinas [et al.] // *Journal of immunology*. – 2008. – Vol. 180. – № 3. – P. 1913-1920.
105. IL-12 protects from psoriasiform skin inflammation / P. Kulig, S. Musiol, S.N. Freiburger [et al.] // *Nature communications*. – 2016. – Vol. 7.
106. IL-23-mediated psoriasis-like epidermal hyperplasia is dependent on IL-17A / H.L. Rizzo, S. Kagami, K.G. Phillips, [et al.] // *Journal of immunology*. – 2011. – Vol. 186. – № 3. – P. 1495-1502.

107. Imiquimod 5% cream induced psoriasis: A case report, summary of the literature and mechanism / U. Patel, N.M. Mark, B.C. Machler, V.J. Levine // *The British journal of dermatology*. – 2011. – Vol. 164. – № 3. – P. 670-672.
108. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis / L. van der Fits, S. Mourits, J.S. Voerman [et al.] // *Journal of immunology*. – 2009. – Vol. 182. – № 9. – P. 5836-5845.
109. Immunolocalization and expression of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs) and neuropilins (NRPs) on keratinocytes in human epidermis / X.Y. Man, X.H. Yang, S.Q. Cai [et al.] // *Molecular medicine*. – 2006. – Vol. 12. – № 7. – P. 127-136.
110. Immunophenotyping of T cells in the peripheral circulation in psoriasis / M. Priyadarssini, D. Priya, S. Indhumathi [et al.] // *British journal of biomedical science*. – 2016. – Vol. 73. – № 4. – P. 174-179.
111. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered / L. van der Fits, L.I. van der Wel, J.D. Laman [et al.] // *The journal of investigative dermatology*. – 2004. – Vol. 122. – № 1. – P. 51-60.
112. In vivo quantification of the structural abnormalities in psoriatic microvessels before and after pulsed dye laser treatment / S. Hern, A.W. Stanton, R.H. Mellor [et al.] // *The British journal of dermatology*. – 2005. – Vol. 152. – № 3. – P. 505-511.
113. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a) / M.A. Lowes, F. Chamian, M.V. Abello [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2005. – Vol. 102. – № 52.
114. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris / E. Lee, W.L. Trepicchio, J.L. Oestreicher [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. – 2004. – Vol. 199. – № 1. – P. 125-130.
115. Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice / M. Detmar, L.F. Brown, M.P. Schon [et al.] // *The journal of investigative dermatology*. – 1998. – Vol. 111. – № 1. – P. 1-6.
116. Increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with psoriasis in Korea: a 15-year nationwide population-based cohort study / K.J. Jung, T.G. Kim, J.W. Lee [et al.] // *The Journal of dermatology*. – 2019. – Vol. 46. – № 10. – P. 859-866.
117. Inflammasome signaling and impaired vascular health in psoriasis / M.S. Garshick, T.J. Barrett, T. Wechter [et al.] // *Arteriosclerosis thrombosis, and vascular biology*. – 2019. – Vol. 39. – № 4. – P. 787-798.

118. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis / A. Chiricozzi, E. Guttman-Yassky, M. Suárez-Fariñas [et al.] // *The journal of investigative dermatology*. – 2015. – Vol. 131. – № 3. – P. 677-687.
119. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis / H.S. Young, A.M. Summers, I.R. Read [et al.] // *The journal of investigative dermatology*. – 2006. – Vol. 126. – № 2. – P. 453-459.
120. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides / S.C. Liang, X.Y. Tan, D.P. Luxenberg [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. – 2006. – Vol. 203. – № 10. – P. 2271-2279.
121. Is psoriasis a risk factor of angiography-proven coronary artery disease? / J. Zhao, X. Zhang, H. Sun, R. An // *The British journal of dermatology*. – 2018. – Vol. 179. – № 5. – P. 1218-1219.
122. Kaliyadan, F. The dermatoscopic auspitz sign / F. Kaliyadan // *Indian dermatology online journal*. – 2018. – Vol. 9. – № 4. – P. 290-291.
123. Lee, H.J. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders / H.J. Lee, Y.J. Hong, M. Kim // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22.
124. Long-term prognostic value of coronary flow reserve in psoriasis patients / S. Piaserico, E. Osto, G. Famoso [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 289. – P. 57-63.
125. Malecic, N. Excessive angiogenesis associated with psoriasis as a cause for cardiovascular ischaemia / N. Malecic, H.S. Young // *Experimental dermatology*. – 2017. – Vol. 26. – № 4. – P. 299-304.
126. Malhotra, S.K. Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis and chronic urticaria / S.K. Malhotra, V. Mehta // *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. – 2008. – Vol. 74. – № 6. – P. 594-599.
127. Meki, A.R. Serum vascular endothelial growth factor, transforming growth factor β 1, and nitric oxide levels in patients with psoriasis vulgaris: their correlation to disease severity / A.R. Meki, H.J. Al-Shobaili // *Journal of clinical laboratory analysis*. – 2014. – Vol. 28. – № 6. – P. 496-501.
128. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis / A. Arakawa, K. Siewert, J. Stöhr [et al.] // *The journal of experimental medicine*. – 2015. – Vol. 41. – № 4. – P. 665-675.
129. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population / G.S. Sagoo, R. Tazi-Ahnini, J.W. Barker [et al.] // *The journal of investigative dermatology*. – 2004. – Vol. 122. – № 6. – P. 1401-1405.
130. Microcirculatory modifications of psoriatic lesions during topical therapy / P. Rosina, A. Giovannini, P. Gisondi, G. Girolomoni // *Skin research and technology*. – 2009. – Vol. 15. – № 2. – P. 135-138.

131. MiR 203 contributes to IL17induced VEGF secretion by targeting SOCS3 in keratinocytes / Y. Xu, Y. Ji, X. Lan [et al.] // *Molecular medicine reports*. – 2017. – Vol. 16. – № 6. – P. 8989-8996.
132. MiR-150 regulates human keratinocyte proliferation in hypoxic conditions through targeting HIF-1 α and VEGFA: Implications for psoriasis treatment / Y. Li, J. Su, F. Li [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 4.
133. Namiecinska, M. VEGF as an angiogenic, neurotrophic, and neuroprotective factor / M. Namiecinska, K. Marciniak, J.Z. Nowak // *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej*. – 2005. – Vol. 59. – P. 573-583.
134. Nestle, F.O. Psoriasis / F.O. Nestle, D.H. Kaplan, J. Barker // *The New England journal of medicine*. – 2009. – Vol. 361. – № 5. – P. 496-509.
135. Neutrophil pathways of inflammation characterize the blood transcriptomic signature of patients with psoriasis and cardiovascular disease / A. Kvist-Hansen, H. Kaiser, X. Wang [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22.
136. Nickoloff, B.J. Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis / B.J. Nickoloff, T. Wrono-Smith // *The American journal of pathology*. – 1999. – Vol. 155. – № 1. – P. 145-158.
137. Noninvasive differentiation between stable and unstable chronic plaque psoriasis using in vivo reflectance confocal microscopy / L. Hoogedoorn, E.A. Wolberink, P.C. van de Kerkhof [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2015. – Vol. 73. – № 5. – P. 870-872.
138. Overexpressed fibulin-3 contributes to the pathogenesis of psoriasis by promoting angiogenesis / X. Wang, X. Sun, X. Qu [et al.] // *Clinical and experimental dermatology*. – 2019. – Vol. 44. – № 4. – P. 64-72.
139. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors on keratinocytes in psoriasis: regulated by calcium independent of VEGF / X.Y. Man, X.H. Yang, S.Q. Cai [et al.] // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2008. – Vol. 12. – № 2. – P. 649-660.
140. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study / D. Pugliese, L. Guidi, P.M. Ferraro [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2015. – Vol. 42. – № 7. – P. 880-888.
141. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment / E. Ogawa, Y. Sato, A. Minagawa, R. Okuyama // *The Journal of dermatology*. – 2015. – Vol. 45. – № 3. – P. 264-272.
142. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis / K.B. Gordon, A. Blauvelt, K.A. Papp [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 4. – P. 345-356.
143. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide / R. Lande, J. Gregorio, V. Facchinetti [et al.] // *Nature*. – 2007. – Vol. 449. – P. 564-569.

144. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production / F.O. Nestle, C. Conrad, A. Tun-Kyi [et al.] // *The journal of experimental medicine*. – 2005. – Vol. 202. – № 1. – P. 135-143.
145. Processing of VEGF-A by matrix metallo-proteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors / S. Lee, S.M. Jilani, G.V. Nikolova [et al.] // *The Journal of cell biology*. – 2005. – Vol. 169. – № 4. – P. 681-691.
146. Prominent production of IL-20 by CD68+/CD11c+ myeloid-derived cells in psoriasis: Gene regulation and cellular effects / F. Wang, E. Lee, M.A. Lowes [et al.] // *The journal of investigative dermatology*. – 2015. – Vol. 126. – № 7. – P. 1590-1599.
147. Przepiera-Bedzak, H. Serum levels of angiogenic cytokines in psoriatic arthritis and SAPHO syndrome / H. Przepiera-Bedzak, K. Fischer, M. Brzosko // *Polskie archiwum medycyny wewnetrznej*. – 2013. – Vol. 123. – № 6. – P. 297-302.
148. Psoriasin: a novel chemotactic protein / T. Jinquan, H. Vorum, C.G. Larsen [et al.] // *The journal of investigative dermatology*. – 1996. – Vol. 107. – № 1. – P. 5-10.
149. Psoriasis and genetics / N. Dand, S.K. Mahil, F. Capon [et al.] // *Acta dermato-venereologica*. – 2020. – Vol. 100. – № 3.
150. Psoriasis and metabolic syndrome in children: current data / A. Pietrzak, E. Grywalska, M. Walankiewicz [et al.] // *Clinical and experimental dermatology*. – 2017. – Vol. 42. – № 2. – P. 131-136.
151. Psoriasis and psoriasiform eruptions in pediatric patients with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor alpha agents / J.B. Eickstaedt, L. Killpack, J. Tung [et al.] // *Pediatric dermatology*. – 2017. – Vol. 34. – № 3. – P. 253-260.
152. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: A new series and a review of 120 cases from the literature / G. Cullen, D. Kroshinsky, A.S. Cheifetz, J.R. Korzenik // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2011. – Vol. 34. – № 11. – P. 1318-1327.
153. Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors / M. Gilliet, C. Conrad, M. Geiges [et al.] // *Archives of dermatology*. – 2015. – Vol. 140. – № 12. – P. 1490-1495.
154. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells / M.A. Lowes, T. Kikuchi, J. Fuentes-Duculan [et al.] // *The journal of investigative dermatology*. – 2008. – Vol. 128. – № 5. – P. 1207-1211.
155. Quality of life, anxiety and depressive symptoms in patients with psoriasis: A case-control study / J. M. Martínez-Ortega, P. Nogueras, J.E. Muñoz-Negro [et al.] // *Journal of psychosomatic research*. – 2019. – Vol. 124.

156. Raaby, L. Psoriasis and cardiovascular events: Updating the evidence / L. Raaby, O. Ahlehoff, A. de Thurah // *Archives of dermatological research*. – 2017. – Vol. 309. – № 3. – P. 225-228.
157. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis / S. Ballara, P.C. Taylor, P. Reusch [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2001. – Vol. 44. – № 9. – P. 2055-2064.
158. Rashed, H. Immunohistochemical evaluation of VEGF, surviving, bcl-2 protein and iNOS in the pathogenesis of psoriasis / H. Rashed, E.A. El-Bary // *Egyptian Journal of Pathology*. – 2012. – Vol. 32. – № 1. – P. 91-98.
159. Reflectance confocal microscopy features of plaque psoriasis overlap with horizontal histopathological sections: a case series / A.E. Verzi, F. Lacarrubba, R. Caltabiano [et al.] // *The American Journal of dermatopathology*. – 2019. – Vol. 41. – № 5. – P. 355-357.
160. Reflectance confocal microscopy: an effective tool for monitoring ultraviolet B phototherapy in psoriasis / E.A. Wolberink, P.E. van Erp, R.T. de Boer [et al.] // *The British journal of dermatology*. – 2012. – Vol. 167. – № 2. – P. 396-403.
161. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors / T. Veikkola, M. Karkkainen, L. Claesson-Welsh [et al.] // *Cancer research*. – 2000. – Vol. 60. – № 2. – P. 203-212.
162. Rendon, A. Psoriasis pathogenesis and treatment / A. Rendon, K. Schakel // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 6.
163. Risau, W. Mechanisms of angiogenesis / W. Risau // *Nature*. – 1997. – Vol. 386.
164. Risk of aortic aneurysm in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies/ X. Yu, X. Feng, L. Xia [et al.] // *Clinical cardiology*. – 2020. – Vol. 43. – № 11. – P. 1266-1272.
165. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis: A cross-sectional patient-population study in a Japanese hospital / M. Shiba, T. Kato, T. Izumi [et al.] // *Journal of cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – № 4. – P. 276-279.
166. Rodriguez-Zuniga, M.J. Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome / M.J. Rodriguez-Zuniga, H.A. Garcia-Perdomo // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – Vol. 77. – № 4. – P. 657-666.
167. Role of prostaglandin E receptor subtypes EP2 and EP4 in autocrine and paracrine functions of vascular endothelial growth factor in the inner ear / R. Hori, T. Nakagawa, N. Yamamoto [et al.] // *BMC neuroscience*. – 2010. – Vol. 11.
168. Role of VEGF family members and receptors in coronary vessel formation / R.J. Tomanek, J.S. Holifield, R.S. Reiter [et al.] // *Developmental dynamics*. – 2002. – Vol. 225. – № 3. – P. 233-240.
169. S100 proteins in the epidermis / R.L. Eckert, A.M. Broome, M. Ruse [et al.] // *The journal of investigative dermatology*. – 2004. – Vol. 123. – № 1. – P. 23-33.

170. Saurat, J. H. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION) / G. Stingl, L. Dubertret // *The British journal of dermatology*. – 2008. – Vol. 158. – № 3. – P. 558-566.
171. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis / A. Chiricozzi, P. Romanelli, E Volpe [et al.] *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 179.
172. Secukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials / R.G. Langley, B.E. Elewski, M. Lebwohl [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2014. – Vol. 371. – № 4. – P. 326-338.
173. Shibuya, M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis / M. Shibuya // *J Biochem Mol Biol*. – 2006. – Vol. 39. – № 5. – P. 469-478.
174. Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset / H.S. Young, A.M. Summers, M. Bhushan [et al.] // *The journal of investigative dermatology*. – 2004. – Vol. 122. – № 1. – P. 209-215.
175. Skin immunity and its dysregulation in psoriasis / C. Lanna, M. Mancini, R. Gaziano [et al.] // *Cell cycle*. – 2019. – Vol. 18. – P. 2581-2589.
176. Stigmatization and quality of life in patients with psoriasis / B. Jankowiak, B. Kowalewska, E. Krajewska-Kulak, D.F. Khvorik // *Dermatology and therapy*. – 2020. – Vol. 10. – № 2. – P. 285-296.
177. Structural basis for VEGF-C binding to neuropilin-2 and sequestration by a soluble splice form / M.W. Parker, A.D. Linkugel, H.L. Goel [et al.] // *Structure*. – 2015. – Vol. 23. – № 4. – P. 677-687.
178. Study on the impact of psoriasis on quality of life: psychological, social and financial implications / V. Bulat, M. Situm, M. Delas Azdajic [et al.] *Psychiatria Danubina*. – 2020. – Vol. 32. – № 4. – P. 553-561.
179. Synovial cytokine and growth factor regulation of MMPs/TIMPs: implications for erosions and angiogenesis in early rheumatoid and psoriatic arthritis patients / U. Fearon, R. Reece, J. Smith [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1999. – Vol. 878. – P. 619-621.
180. Tesmer, L.A. Th17 cells in human disease / L.A.Tesmer, S.K. Lundy, S. Sarkar // *Immunological reviews*. – 2008– Vol. 223. – P. 87-113.
181. Th17 cells carrying TCR recognizing epidermal autoantigen induce psoriasis-like skin inflammation / S. Nishimoto, H. Kotani, S. Tsuruta [et al.] // *Journal of immunology*. – 2013. – Vol. 191. – № 6. – P. 3065-3072.
182. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: Implications for psoriasis pathogenesis / E.G. Harper, C. Guo, H. Rizzo [et al.] // *The journal of investigative dermatology*. – 2009. – Vol. 129. – № 9. – P. 2175-2183.
183. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis / R. Lande, E. Botti, C. Jandus [et al.] // *Nat Commun*. – 2014. – Vol. 5. – P. 5621.

184. The biology of vascular endothelial growth factors / T. Tammela, B. Enholm, K. Alitalo, K. Paavonen // *Cardiovascular research*. – 2005. – Vol. 65. – № 3. – P. 550-563.
185. The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis / D.D. O’Rielly, M. Jani, P. Rahman, J.T. Elder // *The Journal of rheumatology*. – 2019. – Vol. 95. – P. 46-50.
186. The neuropilins: multifunctional semaphorin and VEGF receptors that modulate axon guidance and angiogenesis / G. Neufeld, T. Cohen, N. Shraga [et al.] // *Trends in cardiovascular medicine*. – 2002. – Vol. 12. – № 1. – P. 13-19.
187. The potential impact of systemic anti-inflammatory therapies in psoriasis on major adverse cardiovascular events: a Korean nationwide cohort study / J.R. Hong, H. Jeong, H. Kim [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 8588.
188. The pruritogenic mediator endothelin-1 shifts the dendritic cell-T-cell response toward Th17/Th1 polarization / T. Nakahara, M. Kido-Nakahara, D. Ulzii [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – № 2. – P. 511-515.
189. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis / K.H. Basavaraj, N.M. Ashok, R. Rashmi, T.K. Praveen // *International journal of dermatology*. – 2010. – Vol. 49. – № 12. – P. 1351-1361.
190. The role of VEGF in psoriasis: an update / A. Gerkowicz, M. Socha, A. Pietrzak [et al.] // *Acta Angiologica*. – 2018. – Vol. 24. – № 4. – P. 134-140.
191. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis / S. Coimbra, A. Figueiredo, E. Castro [et al.] // *International journal of dermatology*. – 2012. – Vol. 51. – № 4. – P. 389-395.
192. Tokuyama, M. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis / M. Tokuyama, T. Mabuchi // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21.
193. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis / Y.P. Xia, B. Li, D. Hylton [et al.] // *Blood*. – 2003. – Vol. 102. – № 1. – P. 161-168.
194. Tsai, T.Y. Serum homocysteine, folate and vitamin B12 levels in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis / T.Y. Tsai, H. Yen, Y.C. Huang // *The British journal of dermatology*. – 2019. – Vol. 180. – № 2. – P. 382-389.
195. Ultrasonographic and resistance index evaluation of nails in psoriatic arthritis, psoriasis, and control groups: a cross-sectional study / S.D. De Rossi, J.A. Mendonca, P.E. Palominos [et al.] // *Advances in rheumatology*. – 2021. – Vol. 61. – № 1. – P. 48.
196. Upala, S. Psoriasis increases risk of new-onset atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies / S. Upala, A. Shahnawaz, A. Sanguaneko // *The Journal of dermatological treatment*. – 2017. – Vol. 28. – № 5. – P. 406-410.
197. Update on the etiopathogenesis of psoriasis (Review) / D.E. Branisteanu, C. Cojocaru, R. Diaconu [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2022. – Vol. 23. – № 3. – P. 201.

198. Value of carotid ultrasound in cardiovascular risk stratification in patients with psoriatic disease / C. Sobchak, S. Akhtari, P. Harvey [et al.] // *Arthritis & rheumatology*. – 2019. – Vol. 71. – № 10. – P. 1651-1659.
199. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis / C.S. Melincovici, A.B. Bosca, S. Susman [et al.] // *Romanian journal of morphology and embryology*. – 2018. – Vol. 59. – № 2. – P. 455-467.
200. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms (rs699947, rs833061, and rs2010963) and psoriatic risk in South Indian Tamils / A. Sudhesan, M. Rajappa, L. Chandrashekar [et al.] // *Human immunology*. – 2017. – Vol. 78. – № 10. – P. 657-663.
201. Vascular endothelial growth factor driving aberrant keratin expression pattern contributes to the pathogenesis of psoriasis / M. Jiang, B. Li, J. Zhang [et al.] // *Experimental cell research*. – 2017. – Vol. 360. – № 2. – P. 310-319.
202. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms increase the risk to develop psoriasis / S. Barile, E. Medda, L. Nisticò [et al.] // *Experimental dermatology*. – 2006. – Vol. 15. – № 5. – P. 368-376.
203. Veale, D. J. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis / D.J. Veale, C. Ritchlin, O. FitzGerald // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2005. – Vol. 64. – № 2. – P. 26-29.
204. VEGF binding to NRP1 is essential for VEGF stimulation of endothelial cell migration, complex formation between NRP1 and VEGFR 2, and signaling via FAK Tyr407 phosphorylation / B. Herzog, C. Pellet-Many, G. Britton [et al.] // *Molecular biology of the cell*. – 2011. – Vol. 22. – № 15. – P. 2766-2776.
205. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis / S.W. Han, G.W. Kim, J.S. Seo [et al.] // *Rheumatology*. – 2004. – Vol. 43. – № 9. – P. 1173-1177.
206. VEGF involvement in psoriasis / M.E. Marina, I.I. Roman, A.M. Constantin [et al.] // *Clujul medical*. – 2015. – Vol. 88. – № 3. – P. 247-252.
207. VEGF is likely a key factor in the link between inflammation and angiogenesis in psoriasis: results of an immunohistochemical study / O. Simonetti, G. Lucarini, G. Goteri [et al.] // *International journal of immunopathology and pharmacology*. – 2006. – Vol. 19. – № 4. – P. 751-760.
208. VEGF protects against oxidized LDL toxicity to endothelial cells by an intracellular glutathione-dependent mechanism through the KDR receptor / M. Kuzuya, M.A. Ramos, S. Kanda [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*. – 2001. – Vol. 21. – № 5. – P. 765-770.
209. Videocapillaroscopic findings in the microcirculation of the psoriatic plaque / R. De Angelis, L. Bugatti, P. Del Medico [et al.] // *Dermatology*. – 2002. – Vol. 204. – № 3. – P. 236-239.

210. Videocapillaroscopy in the differential diagnosis between psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp / P. Rosina, M.R. Zamperetti, A. Giovannini, G. Girolomoni // *Dermatology*. – 2007. – Vol. 214. – № 1. – P. 21-24.
211. Villacorta, R. Assessing work-related productivity loss and indirect costs of psoriasis across six countries / R. Villacorta // *The British journal of dermatology*. – 2020. – Vol. 183. – № 3. – P. 65-90.
212. Weiss, G. The Koebner phenomenon: Review of the literature / G. Weiss, A. Shemer, H. Trau // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2002. – Vol. 16. – № 3. – P. 241-248.
213. Yamamoto, T. Angiogenic and inflammatory properties of psoriatic arthritis / T. Yamamoto // *ISRN dermatology*. – 2013.
214. Yamazaki, Y. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors / Y. Yamazaki, T. Morita // *Molecular diversity*. – 2006. – Vol. 10. – № 4. – P. 515-527.
215. Yan, K. / Safety and efficacy of methotrexate for Chinese adults with psoriasis with and without psoriatic arthritis // K. Yan, Y. Zhang, L. Han // *JAMA dermatology*. – 2019. – Vol. 155. – № 3. – P. 327-334.
216. Yang, J. Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity / J. Yang, J. Yan, B. Liu // *Frontiers in immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 978.