

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ
«МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

На правах рукописи

Каткова Ксения Васильевна

**Особенности течения псориаза после перенесенной
инфекции COVID-19**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Жукова Ольга Валентиновна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Эпидемиология	13
1.2. Этиология	13
1.3. Инфекции как фактор патогенеза псориаза	15
1.3.1. ВИЧ инфекция и псориаз.....	15
1.3.2. Вирус гепатита В, вирус гепатита С	16
1.3.3. Энтеровирусы и респираторные вирусы	18
1.3.4. Коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2)	19
1.4. Патогенетические механизмы обострения и манифестации псориаза после перенесенной инфекции COVID-19	21
1.5. Принципы терапии	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 Формирование клинических групп.....	30
2.2. Методы обследования	33
2.2.1. Клиническое обследование.....	33
2.2.2. Клинические и биохимические исследования крови и мочи	33
2.2.3. Определение АТ к SARS-CoV-2 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа	36
2.2.4. Определение уровней цитокинов в плазме крови методом иммуноферментного анализа	37
2.2.5. Определения уровней IL6 и IL17 в мононуклеарных клетках	38
2.2.6. Выделение клеток.....	39
2.2.7. Полимеразная цепная реакция	40
2.3. Оценка клинической картины, соматической отягощенности.....	41

2.4. Статистическая обработка результатов исследования	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	44
3.1. Клиническая характеристика исследуемых больных	44
3.1.1. Коморбидный фон	45
3.2. Результаты лабораторных методов обследования больных с псориазом	47
3.2.1. Результаты клинического анализа крови, мочи.....	47
3.2.2. Результаты биохимического анализа крови.....	48
3.2.3. Определение уровня антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа	50
3.3. Изменение уровней экспрессии генов <i>IL-6</i> и <i>IL-17</i> у пациентов с диагнозом псориаз, не переносивших короновиральную инфекцию и пациентов с псориазом, у которых наблюдалось обострение заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции	51
3.4. Клиническая картина	58
3.5. Клинические случаи	60
3.6. Проводимая терапия в период госпитализации (на стационарном лечении).....	69
Распределение пациентов по терапевтическим группам.....	71
3.7. Динамика уровня содержания цитокинов в сыворотке крови	74
3.8. Клинические случаи до и после лечения	78
3.9. Отдаленные результаты	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	83
ВЫВОДЫ	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Псориаз – хроническое, рецидивирующее, мультифакториальное заболевание с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки.

Несмотря на существенный прогресс в изучении патогенетических механизмов псориаза, включающих активацию врождённого и адаптивного звеньев иммунного ответа, дисрегуляцию продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также влияние генетической предрасположенности, проблема идентификации факторов, инициирующих патологический процесс, сохраняет свою актуальность. В современной литературе убедительно продемонстрировано значение триггерных воздействий, среди которых особое место занимают инфекционные агенты. Они способны не только провоцировать дебют заболевания у лиц с наследственной предрасположенностью, но и инициировать обострения при уже установленном диагнозе.

Доказано, что помимо бактериальных инфекций, в качестве ключевых факторов, которые могут индуцировать псориаз, могут выступать также вирусные и грибковые инфекции [70]. Ранее описывался дебют каплевидного псориаза после перенесенной инфекции миндалин *Streptococcus pyogenes* [52].

В настоящий момент накоплено достаточно сведений о взаимосвязи SARS-CoV-2 и псориаза. Клинически значимой проблемой является обострение или дебют псориаза, случившийся после перенесенной коронавирусной инфекции. Rouai M. et al. (2021) был зафиксирован первый случай возникновения каплевидного псориаза на фоне подтверждённой коронавирусной инфекции [59].

Тематика вызывает непреходящий интерес в научной среде, что подтверждается ростом числа публикаций. За последние 5 лет появилось значительное количество публикаций, в которых исследователи

из разных стран описывали и обострение псориаза после перенесённой коронавирусной инфекции и его манифестацию. Также были зафиксированы случаи обострения псориаза в его тяжёлых генерализованных формах, таких как псориатическая эритродермия при отсутствии очевидных лекарственных триггеров [26].

Существует необходимость исследования влияния вирусных заболеваний, а именно коронавирусной инфекции на клинико-иммунологические особенности псориаза.

Степень разработанности темы исследования

Доказана важная роль триггерных воздействий, среди которых особое внимание уделяется инфекционным агентам, которые способны индуцировать псориатические обострения или впервые инициировать заболевание у генетически предрасположенных лиц.

В зарубежной литературе накоплен достаточный объем данных об изменениях течения псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции [26, 30, 62]. Тематика вызывает непреходящий интерес в научной среде, что подтверждается ростом числа публикаций. Многочисленные работы посвящены определению концентрации цитокинов в сыворотке крови. В отличие от них, данные об экспрессии цитокинов непосредственно в клетках – продуцентах (мононуклеарных клетках периферической крови) отсутствуют, что определяет ценность настоящей работы.

Изучение роли инфекционных факторов в патогенезе псориаза, их взаимодействия с иммунной системой и влияния на клинические проявления заболевания представляется научно обоснованным и практически значимым для оптимизации терапевтических подходов, особенно в условиях роста торпидных форм заболевания.

Цель исследования

Изучить особенности клинического течения и разработать алгоритмы терапии пациентов с псориазом после перенесенной инфекции COVID-19.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения различных форм псориаза у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19;
2. Оценить состояние интерлейкинового статуса у пациентов с псориазом после перенесенной инфекции COVID-19;
3. Разработать алгоритмы лечения больных псориазом, перенесших коронавирусную инфекцию;
4. Изучить ближайшие и отдаленные (через 6 мес.) результаты лечения псориаза с применением эфферентных методов и системной терапии (глюкокортикостероидами и/или цитостатиками) у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19.

Научная новизна

1. Доказана связь обострений псориаза, их тяжесть, трансформация заболевания в тяжелые формы (эритродермия), а также дебют заболевания после перенесенных вирусных инфекций на примере коронавирусной инфекции.
2. Впервые выявлены статистически значимые различия в уровнях экспрессии генов *IL6* и *IL17*, а также в накоплении соответствующих белков у пациентов с диагнозом псориаз, которые не переносили коронавирусную инфекцию, и у пациентов с псориазом, у которых зафиксировано обострение заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции.
3. Установлено, что применение лечебного плазмафереза в комплексной терапии у пациентов с псориазом приводит к достоверному снижению уровня

провоспалительных цитокинов, коррелирующему с выраженностью клинического эффекта.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе исследования результаты позволили достоверно дифференцировать группы пациентов с обострением псориаза до и после перенесённой коронавирусной инфекции по показателям экспрессии генов *IL6* и *IL17*, а также по накоплению соответствующих белков. После перенесенной коронавирусной инфекции у некоторых больных, помимо дебюта аутоиммунных заболеваний, может происходить их обострение.

Разработана и внедрена в клиническую практику ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» схема индивидуальной комплексной терапии больных с обострением псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции. Применение данной комбинированной терапевтической методики продемонстрировало высокую клиническую эффективность за счёт комплексного воздействия на различные звенья патогенеза заболевания.

Методология и методы исследования

Методы исследования определены отечественными и мировыми научными разработками, которые обусловили тактику достижения поставленной цели и задач. Проведенное исследование относилось к проспективному и ретроспективному, когортному, сравнительному.

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», протокол № 4 от 13 декабря 2022 года.

Полученные данные диссертационной работы базируются на результатах собственных исследований с использованием клинических (сбор и подробный анализ данных анамнеза, определение индекса PASI, оценка эффективности

терапии) и лабораторных методов. Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью современных методов статистического анализа (с помощью программного оборудования Windows 10, программ Microsoft Excel, Statistica 12,0 методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента для парных выборок при подтверждении статистической достоверности изменения индекса PASI). Результаты ПЦР были проанализированы методом 2-ΔΔСТ. Результаты анализа представлены в формате среднего значения с указанием стандартной ошибки ($\pm$ SE). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали двусторонний t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Значения $p < 0,05$ интерпретировались как статистически значимые.

Основные положения, выносимые на защиту

1. После перенесенных вирусных инфекций, в частности, после коронавирусной инфекции, псориаз имеет тенденцию к изменению клинического течения в сторону распространенных и тяжелых форм, торпидных к проводимой терапии.
2. Применение комбинированных методик (цитостатической, гепатопротекторной терапии в сочетании с плазмаферезом) приводит к положительному, пролонгированному клиническому ответу на терапию.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные алгоритмы терапии с применением комбинированных методик внедрены в лечебную практику ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» филиал «Клиника им. В. Г. Короленко» в условиях круглосуточного стационара и могут быть рекомендованы для применения в работе других дерматологических отделений и других специализированных центров.

Личный вклад автора

Лично автором на основании подробного анализа современных литературных источников по исследуемому вопросу сформулированы цель и задачи настоящей работы, определены объем, методы клинического и лабораторных исследований. Автор принимала непосредственное участие в организации и выполнении исследований по всем разделам диссертации: отбору больных по критериям включения, клиническому обследованию и назначению лечения больным, наблюдению их в динамике, оценке клинической эффективности в группах сравнения и переносимости лечения, забору материала для исследования. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка данных исследования, на основании анализа полученных результатов сформулированы основные научные положения, предложены практические рекомендации для повышения эффективности лечения больных с обострением псориаза или его манифестом на фоне перенесенной коронавирусной инфекции.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки) и области исследования, а именно: п. 1–4, 6, 8.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность выводов и практические рекомендации диссертационного исследования основаны на результате проспективного и ретроспективного анализа 201 медицинской карты пациентов с обострением псориаза или его манифестом на фоне перенесенной коронавирусной инфекции, и ретроспективного анализа 158 медицинских карт пациентов с обострением псориаза до 2020 г.

(до перенесенной коронавирусной инфекции), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» филиале «Клиника им. В. Г. Короленко». Материалы исследования корректно документированы, а полученные результаты подтверждены проведенным статистическим анализом. Подход к организации обследования, алгоритмы диагностики и лечения с привлечением смежных специалистов, изучению результатов профилактики и симптоматической терапии, позволяют расценивать полученные результаты научных исследований и сделанные заключения убедительными и научно обоснованными.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на: 14-м Всероссийский Форуме Национального Альянса Дерматовенерологов и Косметологов с международным участием «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (г. Москва, 15-16 октября 2024) г.; 19-м Всероссийском Съезде Национального Альянса Дерматовенерологов и Косметологов (г. Москва, 17-19 марта 2026 г.); на мероприятии «День псориаза» ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» (г. Москва, 28 октября 2020 г., 25 октября 2023 г., 28 октября 2024 г., 27 октября 2025 г.).

Апробация состоялась на совместном заседании отделов клинической дерматологии и косметологии, аногенитальных дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем и научно-прикладных методов исследования ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», протокол № 49 от 26 мая 2026 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ: из них 4 статьи в журналах, индексируемых международной реферативной базой данных и систем цитирования Scopus; 2 статьи – в библиографической базе данных RSCI; 3 тезиса в сборниках тезисов конференций и форумов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав – обзора литературы, материалов и методов исследований, собственных исследований и заключения; выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 30 рисунками и 9 таблицами. Список литературы содержит 89 источников, из которых 15 отечественных и 74 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Псориаз – хроническое, рецидивирующее, мультифакториальное заболевание, в основе которого лежит генетически детерминированное нарушение кератинизации, вызванное гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов [76].

В соответствии с данными литературы, доказано, что псориаз оказывает влияние на качество жизни, обусловленное здоровьем. Участники ряда исследований, как правило, отвечали на вопросы краткого опроса о состоянии здоровья, где учитывались физические и психические аспекты качества жизни. Среди субъектов с псориазом использовали индекс площади и тяжести псориаза (PASI) и дерматологический индекс качества жизни (DLQI), соответственно, для измерения тяжести псориаза и влияния псориаза на конкретное качество жизни. Безусловно, по сравнению с другими заболеваниями кожные заболевания чаще вызывают психологические проблемы [67]. Псориаз может являться причиной временной нетрудоспособности и приводить к инвалидности [87].

В настоящее время выделяют несколько клинических форм псориаза: обыкновенный (вульгарный, бляшечный), себорейный, каплевидный, пустулезный (генерализованный Цумбуша; ладоней и подошв Барбера; акродерматит стойкий гнойный Аллопо), инверсный, псориазная эритродермия, псориазный артрит (псориаз артропатический).

Как результат многолетней работы дерматологов по всему миру в качестве валидных инструментов для оценки клинической выраженности псориаза в рандомизированных клинических испытаниях рассматривают следующие стандартизированные шкалы: PASI, BSA и PGA. При определении степени тяжести заболевания необходимо учитывать не только показатель площади поражённой поверхности кожи (Body Surface Area, BSA), но и топографию патологического процесса, с этой целью успешно применяется индекс для количественной оценки распространенности и тяжести псориаза - PASI (Psoriasis Area and Severity Index), который учитывает как площадь поражённых участков кожи, так и степень

выраженности клинических симптомов заболевания. Данный индекс был впервые предложен Т. Фредерикссоном и У. Петтерсоном в 1978 году и с тех пор получил широкое признание в клинических исследованиях, став стандартным инструментом для объективной оценки состояния пациентов с псориазом. Ценность индекса PASI выходит за рамки простой оценки терапевтической эффективности, так как он позволяет системно анализировать степень тяжести заболевания и оценку эффективности терапии, а также служит надёжным инструментом для сравнения клинических исходов в разных исследованиях [27].

1.1. Эпидемиология

Псориаз относится к числу наиболее часто встречающихся дерматологических заболеваний и, согласно литературным данным, поражает 1–2% населения различных стран. По официальной статистике Российской Федерации, в 2021 году распространённость псориаза составила 243,7 случая на 100 тысяч населения, а показатель заболеваемости – 59,3 на 100 тысяч населения.

Распространённость псориаза составляет не менее 2% населения в общей структуре дерматологической патологии [74]. Пол не является фактором, влияющим на частоту возникновения псориаза [51]. Данные различных исследований показали, что заболеваемость псориазом варьирует в зависимости от возраста и географического региона и превалирует в странах, более удаленных от экватора [43]. Заболевание может начаться в любом возрасте, но чаще всего процесс дебютирует в возрастной период 15–25 лет. Каждый третий пациент указывает на первые симптомы до 20-летнего возраста [20].

1.2. Этиология

Установлено, что зачастую в роли пусковых механизмов патологического процесса у лиц с генетической предрасположенностью к псориазу, являются инфекционные заболевания [11].

Доказано, что помимо бактериальных инфекций, в качестве ключевых факторов, которые могут индуцировать псориаз, могут выступать также вирусные и грибковые инфекции [90]. Кроме того, изменения в кожной микробиоте являются одной из основных характеристик псориаза [34].

Существует двунаправленная связь между псориазом и инфекцией – определенные инфекции могут спровоцировать псориаз, а псориаз связан с повышенным риском серьезной инфекции [23].

Наиболее распространенными инфекциями среди пациентов с псориазом были бронхолегочные заболевания, абдоминальные и кожные инфекции. Так, когортное исследование из Тайваня показало повышенный риск внутрибольничной пневмонии среди пациентов с псориазом, независимо от других факторов [63]. Инфекция является второй ведущей причиной смерти среди пациентов с псориазом, получающих фототерапию или системные лекарства [48]. В некоторых исследованиях было отмечено, что вирусная и бактериальная инфекции могут через систему Т-супрессоров сенсibilизировать организм и воздействовать на базальную мембрану дермы, что в результате завершается активизацией синтеза циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) и приводит к развитию гиперпролиферации клеток эпидермиса [14].

В настоящее время активно изучается роль вирусов (гепатита В, С), папилломавирусов, ВИЧ, респираторных вирусов: риновирусов, коронавируса, аденовирусов, а также вирусов гриппа т.д.) в патогенезе псориаза, а также их влияние на особенности течения и, как следствие, лечение псориаза.

Имеются убедительные доказательства индукции каплевидного псориаза предшествующей инфекцией миндалин *Streptococcus pyogenes*, тогда как обострение заболевания связано с колонизацией кожи и/или кишечника *Staphylococcus aureus*, *Malassezia spp.* и *Candida albicans* [52].

Zhu H. et al., (2017) впервые предположили, что воспалительное состояние в контексте патогенеза псориаза может возникать по причине нарушения регуляции противовирусного иммунного ответа хозяина [70].

1.3. Инфекции как фактор патогенеза псориаза

1.3.1. ВИЧ инфекция и псориаз

Распространенность псориаза при ВИЧ-инфекции и синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД) выше, чем в общей популяции, и степень поражения кожи у этих пациентов также значительно выше по сравнению с другими пациентами. В когортном исследовании с участием 102 070 человек ВИЧ-инфекция была признана независимым фактором риска развития псориаза после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания [42].

Среди популяции ВИЧ-инфицированных пациентов псориаз имеет тенденцию к более тяжелому, торпидному течению с формированием резистентности к классической терапии [68]. У пациентов, инфицированных ВИЧ, чаще встречаются такие формы псориаза как вульгарный псориаз, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия и псориатический артрит [25].

Часто отмечается дебют или резкое обострение псориаза при прогрессировании иммунодефицита и снижении числа CD4-лимфоцитов. При этом закономерно после начала комбинированной антиретровирусной терапии отмечается улучшение течения псориатического процесса [41, 49]. Этот феномен связывают с так называемым «иммунологическим парадоксом» ВИЧ-ассоциированного псориаза. При классическом псориазе ведущая роль принадлежит оси IL-23/Th17/IL-17, а также TNF- α и IFN- α . При ВИЧ-инфекции наблюдается выраженный дефицит CD4⁺ Т-клеток, однако у части пациентов на фоне этого дефицита псориаз утяжеляется. Данный факт объясняется рядом механизмов: гиперактивацией врождённого иммунитета и плазмоцитоидных дендритных клеток с избыточной продукцией IFN- α , относительной сохранностью или даже усилением активности субпопуляции Th17 и компенсаторной активацией CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также действием инфекционных триггеров и нарушением цитокинового баланса [40, 83]. Ось IL-23/IL-17 продолжает играть ключевую роль в патогенезе псориаза у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ): IL-23 поддерживает

дифференцировку и выживание Th17, а IL-17A/F индуцируют патологическую активацию кератиноцитов, что запускает продукцию хемокинов и антимикробных пептидов и поддерживает воспалительный каскад. Данный механизм подтверждается клинической эффективностью таргетных препаратов, блокирующих IL-17 и IL-23, у ВИЧ-положительных пациентов с контролируемой вирусной нагрузкой. Как правило, назначение антиретровирусной терапии улучшает течение псориаза, однако в ряде случаев может приводить к синдрому иммунной реконституции (IRIS), когда на фоне восстановления иммунной функции происходит парадоксальное обострение или манифестация псориаза. Этот феномен связывают с чрезмерной воспалительной реактивацией иммунной системы в первые месяцы лечения [64].

Дополнительным доказательством роли ключевых цитокиновых осей является клинический опыт использования биологических препаратов у ЛЖВ. Накопленные данные показывают, что при контролируемой вирусной нагрузке и удовлетворительном иммунном статусе возможно успешное и безопасное применение анти-TNF, анти-IL-17 и анти-IL-23 препаратов, что подтверждает универсальность патогенетических механизмов псориаза вне зависимости от ВИЧ-статуса. Тем не менее подобная терапия требует осторожности, междисциплинарного подхода, исключения оппортунистических инфекций и строгого мониторинга иммунного и вирусологического статуса.

1.3.2. Вирус гепатита В, вирус гепатита С

Наблюдаемая частота коинфекции указывает на то, что вирус гепатита В (HBV) и вирус гепатита С (HCV) по отдельности могут способствовать обострению или дебюту псориаза. Некоторые кожные проявления при HCV-инфекции сходны с таковыми при псориазе, например, некролитическая акральная эритема [33]. Еще в 1995 году было обнаружено присутствие HCV в псориатических поражениях, что позволило предположить, что этот вирус может быть триггером псориаза [87].

Данные по гепатитам В и С неоднозначны, имеется исследование, обнаружившее более высокую распространенность HCV-инфекции, но не вирусным гепатитом В среди пациентов с псориазом [65]. Проводился ретроспективный анализ карт 717 японских пациентов с псориазом, среди которых было выявлено, что 7,5% из них анти-HCV-позитивные. Согласно данным исследования стало известно, что у пациентов с гепатитом С повышен уровень фактора некроза опухоли- α , который вызывает прогрессирование заболевания печени и, возможно, провоцирует манифест псориаза у пациентов с определенной предрасположенностью [45]. Исследование, проведенное Chun K. et al. продемонстрировало более высокие уровни кателицидина, толл-подобного рецептора (TLR)-9 и интерферон (IFN)- γ как в здоровой, так и в поврежденной коже у HCV-положительных пациентов с псориазом по сравнению с HCV-отрицательными людьми с псориазом [39].

Псориаз – это хроническое воспалительное заболевание, опосредованное провоспалительным цитокином TNF- α [21]. Ингибиторы TNF- α вызывают заметное улучшение кожных и суставных симптомов псориаза [19], а у инфицированных HCV лиц персистирующее воспаление, опосредованное TNF- α , приводит к циррозу печени и метаболическим нарушениям [38]. Эти наблюдения указывают на то, что псориаз и гепатит С имеют общие патофизиологические факторы, предполагая, что избыточная продукция TNF- α при гепатите С может провоцировать возникновение псориаза [44]. Кроме того, пациенты с псориазом и вирусным гепатитом С значительно реже страдают ожирением, чем пациенты без данной инфекции, однако у них чаще развивается сахарный диабет и гипертония. Данный феномен может быть обусловлен повышенным уровнем TNF- α в сыворотке крови, который наблюдается у пациентов с хроническим гепатитом, что приводит к инсулинорезистентности и, как следствие, к диабету, гипертонии и, возможно, псориазу [39].

1.3.3. Энтеровирусы и респираторные вирусы

В 2017 г. Zhu H. et al. впервые сообщили о важной роли вирусной инфекции в патофизиологии псориаза, предположив, что нарушение регуляции противовирусного иммунного ответа хозяина запускает кожные воспалительные состояния [70].

Ранее описывался дебют каплевидного псориаза после перенесенной *Streptococcus pyogenes*-инфекции миндалин [52]. На текущий момент описываются клинические случаи манифеста данной формы псориаза (гистологически верифицированной) как результат других перенесенных инфекций, например инфекции вирусом Коксаки А [37].

Sbidian E. et al. в 2019 г. опубликовали работу, в которой было отмечено, что у генетически предрасположенных лиц респираторные вирусные инфекции способны индуцировать обострения псориаза в его различных клинических вариантах. Проводилась мультиплексная ПЦР-диагностика на вирусные агенты и бактериологический посев материала, взятого со слизистой оболочки носоглотки. У 21 из 25 обследованных был выявлен как минимум один положительный результат мультиплексной ПЦР-диагностики на вирусные агенты, среди которых наиболее часто идентифицировались риновирус и коронавирус. В то же время лишь два бактериологических мазка из 25 оказались положительными (1 случай подтвержденной инфекции *St. aureus*, 1 случай - *Streptococcus dysgalactiae*). Согласно результатам проведенного исследования типа «случай–контроль», перенесённая недавно инфекция ротоглотки ассоциировалась с 7-кратным повышением вероятности развития каплевидной формы псориаза [69].

Клинические наблюдения показывают, что вирус гриппа также может быть триггером обострений псориаза. Механизмы воздействия вируса гриппа на псориаз предполагают активацию иммунного ответа через RIG-I-подобные рецепторы и TLR-рецепторы. При инфицировании вирусом гриппа эти рецепторы распознают вирусную РНК и запускают каскад, приводящий к продукции интерферонов и других провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-1 β и IL-17. Активация

сигнальных путей стимулирует экспрессию IL-23, что в последующем способствует дифференцировке Th17-клеток и дальнейшей продукции IL-17, что создает потенциально благоприятные условия для обострения псориаза у пациентов с генетической предрасположенностью [56].

Существуют данные о том, что вирусные инфекции стимулируют продукцию ключевых воспалительных цитокинов, таких как IL-23 и IL-17, которые активируют Th17-клетки и поддерживают хроническое воспаление в коже, являющееся центральным механизмом патогенеза псориаза [81].

Таким образом, на основании молекулярных механизмов и косвенных клинических наблюдений можно предположить, что вирус гриппа потенциально способствует активации или обострению псориаза через стимуляцию иммунного ответа и повышение уровня провоспалительных цитокинов. Прямые клинические данные ограничены, и выводы остаются предварительными.

1.3.4. Коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2)

Коронавирусная болезнь (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), является одной из страшных пандемий последнего времени. Согласно мировым статистическим данным, опубликованным 25 декабря 2020 года панелью мониторинга COVID-19 Всемирной организации здравоохранения, SARS-CoV-2 заразил 77 920 564 человека, из которых 1 731 901 человек умер. Сообщается, что значительная часть пациентов с COVID-19 также страдает от других патофизиологических состояний. Например, в когорте из 1590 пациентов с COVID-19 из Китая Guan W. et al. (2020) сообщили, что 399 пациентов (25,1%) имели одно сопутствующее заболевание, а 130 пациентов (8,2%) имели два или более сопутствующих заболевания [16].

Rouai M. et al. [59] был зафиксирован первый случай возникновения каплевидного псориаза на фоне подтвержденной коронавирусной инфекции. Впоследствии появилось значительное количество публикаций, в которых

исследователи из разных стран описывали и обострение псориаза после перенесённой коронавирусной инфекции и его манифестацию. Также были зафиксированы случаи обострения псориаза в его тяжёлых генерализованных формах, таких как псориатическая эритродермия при отсутствии очевидных лекарственных триггеров [17, 26].

В литературе встречаются описания случаев обострения псориаза в форме генерализованного пустулезного псориаза [35, 66]. В одной из публикаций авторы используют термин «летальная комбинация» для обозначения ассоциации пустулёзного псориаза и коронавирусной инфекции. В статье описаны 2 случая с неблагоприятным исходом: летальные случаи у пациентов 20 и 42 лет с вспышкой пустулезного псориаза на фоне активного течения инфекции COVID-19. Летальность была связана с нарушениями общесоматического статуса – у обоих пациентов был зафиксирован острый респираторный дистресс синдром, метаболические изменения и системное воспаление по причине тех цитокиновых сдвигов, которые происходят в дебюте данной формы псориаза, а именно повышение регуляции провоспалительных цитокинов, таких как TNF, IL-1 α/β , 6, 13, 14, 17, приводят к избыточному иммунному ответу [71]. Некоторые авторы Вы указываете на конкретных авторов, их и напишите рассматривают псориаз в рамках постковидных высыпаний - «Post-COVID-19 rash: An atypical manifestation of guttate psoriasis», в статье описан случай генерализованного каплевидного псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции [58].

Обострение псориаза после перенесённой инфекции COVID-19 является клинически значимой проблемой. К ведущим предикторам, влияющим на характер взаимодействия SARS-CoV-2 с псориатическим процессом, относятся генетическая предрасположенность, системная воспалительная реакция и особенности фармакологической терапии как коронавирусной инфекции, так и псориаза [1].

Тематика вызывает непреходящий интерес в научной среде, что подтверждается ростом числа публикаций. Zou Y. et al. в 2024 г. опубликованы результаты проспективного исследования с участием 209 пациентов, где отражено, что течение псориаза может ухудшаться после инфекции COVID-19, особенно в

случаях отсутствия системной терапии. Генно-инженерная биологическая терапия не исключает вероятность обострений после инфекции COVID-19 полностью. Это масштабное поперечное исследование среди большой выборки пациентов с псориазом (n=613), где выявлено, что 84,2% были инфицированы SARS-CoV2, из них каждый 4-й (23,6%) столкнулся с обострением после перенесенной инфекции. Результаты исследования статистически значимы и репрезентативны для реальной популяции пациентов с псориазом [62]. В 2025 г. была опубликована работа, где в очередной раз подчеркнута связь между вирусной инфекцией и обострением псориаза, в т.ч. тяжелыми формами псориаза – эритродермией, ассоциированной с инфекционным триггером [30].

1.4. Патогенетические механизмы обострения и манифестации псориаза после перенесенной инфекции COVID-19

На пике развития заболеваний вирусной и бактериальной этиологии прослеживается двойственный ответ цитокиновый ответ: увеличивается титр провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF - α , IFN - γ , IL-6) и рост содержания противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) – для контроля над чрезмерной воспалительной реакцией, что наиболее выражено при тяжелых формах этих заболеваний [85]. Особое место среди медиаторов воспалительного ответа занимает TNF- α , который синтезируется моноцитами, макрофагами, эндотелиальными и миелоидными клетками, а также Т-лимфоцитами. Одним из механизмов формирования хронического воспаления рассматривается дисбаланс в регуляции активности моноцитов и макрофагов. Основными стимуляторами продукции TNF- α выступают вирусные и бактериальные агенты, а также их метаболиты, в частности липополисахарид клеточной стенки бактерий [9].

Активация резидентных в коже Т-клеток может привести к продукции TNF- α , IL-17 или IL-22, в зависимости от природы стимула активации или антигена. Это, в свою очередь, может привести к индукции цитокин-специфических хемокинов, которые затем усиливают специфические эффекторные ответы. Таким образом,

активация Th1, приводящая к увеличению продукции ФНО- α , индуцирует синтез хемокинов, которые могут рекрутировать больше клеток Th1 [55].

Ранее в центре внимания исследований псориаза были клетки Th1 и оси IL-23/IL-17. Однако, на текущий момент исследования показали, что различные типы клеток врожденной иммунной системы, включая миелоидные клетки, такие как нейтрофильные гранулоциты, макрофаги и тучные клетки, могут продуцировать IL-17A и IL-23 и могут взаимодействовать с клетками адаптивного иммунного ответа (такими как Th17 и IL-17), которые продуцируют CD8⁺ Т-лимфоциты. Помимо IL-17A, важны и другие цитокины IL-17, а также определение того, как они вызывают воспаление при псориазе [75].

Одним из первых шагов в патогенезе COVID-19 является проникновение SARS-CoV-2 в клетки, которое зависит от рецептора ACE2 хозяина и сериновых протеаз FURIN и TMPRSS2. ACE2 функционирует как рецептор для проникновения SARS-CoV-2 путем связывания с вирусным шиповидным белком, тогда как протеазы FURIN и TMPRSS2 необходимы для процессинга шиповидного белка, который облегчает проникновение вируса в клетки [78].

В связи с этим у больных с псориазом, раком молочной железы, раком шейки матки, лейкемией, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), немелкоклеточном раке легких (non-small cell lung cancer - NSCLC1) исследовались паттерны экспрессии ACE2, FURIN и TMPRSS2. Экспрессия ACE2 повышалась у пациентов с лейкемией, псориазом, НАЖБП, раком легких, раком молочной железы и раком шейки матки. Экспрессия FURIN повышалась при псориазе, лейкемии, НАЖБП, раке легких и печени сахарном диабете 2 типа, тогда как при раке молочной железы она снижалась. В ходе наблюдений было замечено, что TMPRSS2 активировался при лейкемии, раке легких и СД2, но подавлялся при псориазе, НАЖБП, раке легких, раке молочной железы и раке шейки матки. Стоит отметить, что после взаимодействия белка вирусного шипа с рецептором ACE2 протеаза FURIN хозяина расщепляет белок шипа на границе двух субъединиц тримерного шипа. Таким образом, протеазная активность FURIN имеет решающее значение для стимулирования, опосредованного спайками проникновения SARS-CoV-2, а также

известно, что она имеет решающее значение для процессинга белков при других инфекционных заболеваниях и раке [89]. Подобно FURIN, протеолитическое расщепление шиповидного белка с помощью TMPRSS2 имеет решающее значение для его фузогенной активности.

Генетические исследования, посвящённые изучению механизмов патогенеза псориаза, позволили выявить ряд маркеров, ассоциированных с локусами главного комплекса гистосовместимости - гены PSORS1–7. При наличии данных генов возрастает риск развития заболевания. В настоящее время PSORS1 рассматривается как ключевой ген, определяющий врождённую предрасположенность к псориазу. У пациентов с этим диагнозом наблюдается повышенная частота экспрессии антигенов HLA-Cw6 и HLA-DR7. Кроме того, идентифицировано как минимум девять дополнительных хромосомных локусов, коррелирующих с генетической склонностью к заболеванию.

Влияние различных пусковых факторов (острых и хронических инфекционных процессов, психоэмоциональных стрессов, употребление алкоголя, а также применение различных медикаментов и т.д.) у лиц с генетической предрасположенностью инициирует развитие патологической реакции. Механизм её запуска связан с презентацией антигенного материала дендритными клетками, что приводит к активации Т- лимфоцитов и индукции секреции интерлейкинов (IL -12 и IL -23). В результате происходит усиленная пролиферация и последующая дифференцировка Т-клеток с формированием субпопуляций Th1 и Th17. Эти субпопуляции Т-лимфоцитов характеризуются экспрессией генов, регулирующих продукцию и секрецию широкого спектра провоспалительных медиаторов. Th1-клетки преимущественно усиливают иммунный ответ через повышенное выделение IL-2, IFN- γ и TNF- α . Th17-клетки выполняют двойственную функцию: они участвуют в защите организма от различных патогенов посредством IL-21 и IL-22 и одновременно способствуют локальному воспалению за счёт секреции IL-17A. В свою очередь IL-17A способствует активации и как результат гиперпролиферации кератиноцитов, которые, через механизмы обратной связи, усиливают продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов в коже.

Формируется, своего рода, порочный круг, приводящий к развитию акантоза и нарушению нормальной программы дифференцировки кератиноцитов в эпидермисе, что играет ключевую роль в морфогенезе псориатических поражений [36].

Обострение существующих дерматологических патологий может происходить по причине местного инфицирования кожи, так как кератиноциты экспрессируют входной рецептор SARS-CoV-2 – ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ2), что делает их уязвимыми для заражения вирусом. При псориазе с ранним началом (до 40 лет) носительство HLA-Cw6 и внешние триггеры, такие как бета-гемолитические стрептококковые инфекции, вирусные инфекции - являются основными детерминантами проявления заболевания.

Также одним из вероятных механизмов, которые могут приводить к обострению псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции, является стимуляция толл-подобного рецептора-3 вирусной РНК [84], что приводит к нарушению регуляции врожденного иммунного ответа и продукции IL-36- γ и CXCL8. Кроме того, псориаз может обостряться из-за выраженного системного воспалительного ответа у пациентов с COVID-19.

Ряд исследований подтверждает наличие так называемого «цитокинового шторма», который сопровождает инфекционный процесс, вызываемый возбудителем инфекции COVID-19. Ключевым фактором системного воспаления считается повышение уровня провоспалительного цитокина IL-6 на фоне снижения концентрации противовоспалительного IL-10. Показатели этих цитокинов в плазме крови демонстрируют тесную зависимость от тяжести клинического течения COVID-19 вероятности неблагоприятного исхода. Дисрегуляция иммунного ответа и усиленное воспаление рассматриваются как ключевые лабораторные маркеры тяжести заболевания. Определение этих биомаркеров позволяет проводить раннюю диагностику, оптимизировать терапевтическое вмешательство и повышать эффективность лечения. Обсервационные исследования показали, что динамика этих показателей изменяется в зависимости от тяжести состояния пациента.

Мировая практика показала, что пациенты с псориазом довольно легко переносят COVID-19, однако, многие специалисты считают, что после перенесенной инфекции возникает очередное обострение заболевания [82].

При псориазе вирус SARS-CoV-2 попадает в изначально менее благоприятные условия, испытывая на себе воздействие гиперактивной иммунной системы. Как следствие этого, клиническая картина вирусной инфекции может быть изменена. Во-первых, у больных псориазом новая коронавирусная инфекция часто протекает в более легкой форме, что может быть связано с избыточной активностью иммунной системы, которая способна более эффективно реагировать на вирус [1]. Во-вторых, у заболевших инфекцией COVID-19 пациентов с псориазом, находящихся в состоянии ремиссии, может наблюдаться обострение основного заболевания (псориаза), что связано с усилением воспалительного ответа и активацией провоспалительных цитокинов [13]. Помимо этого, на экспрессию цитокинов и тяжесть инфекционного заболевания влияют и другие факторы, например пол или возраст больного [4]. Это сложное взаимодействие между иммунным ответом, биосинтезом цитокинов и индивидуальными особенностями больных вносят вклад в вариабельность реакции организма на инфекцию и, в конечном счете, на исход самого заболевания.

Кроме того, и коронавирусная инфекция, и псориаз могут стать причиной нарушения функции печени, связанного с особенностями патогенеза заболеваний, а также назначаемой терапией [10]. После перенесенной инфекции COVID-19 псориаз, как правило носит распространенный, зачастую универсальный характер (протекает по типу псориатической эритродермии), нередко присутствует токсикодермический компонент.

Систематический обзор, включавший информацию о 1 847 пациентах, показал, что само наличие кожных симптомов не отражает тяжесть течения коронавирусной инфекции. Выраженность ранее описанных кожных проявлений COVID-19 (крапивница, пятнистопапулезная сыпь и др.) не коррелировала с титрами IgG [77].

В целом уровень IgG не является достоверным индикатором тяжести течения коронавирусной инфекции, что подтверждается рядом данных. В исследовании с участием 967 пациентов не была выявлена статистически значимая корреляция между уровнем антител и степенью тяжести COVID-19, включая тяжёлые формы с госпитализацией и лёгкие амбулаторные случаи. При этом в других работах подтверждается, что уровень специфических IgG-антител сам по себе не отражает выраженность воспалительного процесса или клиническую активность заболевания [72].

Некоторые исследования показывают, что у значительной части пациентов с COVID-19 наблюдаются признаки печёночного повреждения, которое может быть обусловлено прямым вирусным поражением гепатоцитов и холангиоцитов [53], цитокиновым штормом, лекарственной гепатотоксичностью (особенно при использовании противовирусных, антибиотиков и жаропонижающих средств), а также обострением фоновых хронических заболеваний печени [79].

Существует ряд коморбидных состояний у больных псориазом [6, 22]. Это объясняется общностью ряда звеньев патогенеза, как результат дисрегуляции иммунного ответа, в формирование которого вовлечены клетки иммунной системы, эпидермальные и сосудистые структуры, а также ряд провоспалительных цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов. Сложный каскад реакций приводит к формированию уникальной воспалительной реакции и как результат – к гиперпролиферации кератиноцитов и ангиогенезу.

1.5. Принципы терапии

Для лечения псориаза используют разнообразные методы, включая системную терапию (иммуносупрессивные, цитостатические средства), лечение наружными средствами, физиотерапевтическое лечение, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Цитостатическая терапия, в частности использование метотрексата, является патогенетически обоснованным и высокоэффективным методом, поскольку

реализует не только цитостатическое действие на ткани с высокой скоростью клеточной пролиферации, но и выраженный противовоспалительный эффект. Последний обусловлен ингибированием AICAR-трансформилазы, а также подавлением ряда иммунных реакций, связанных с активацией C5a-компонента системы комплемента и лейкотриен-B₄-опосредованным внутрикожным накоплением нейтрофильных гранулоцитов [24, 57].

С учетом гепатотоксичности системной терапии псориаза, а также наличия отягощенного коморбидного фона – в частности сопутствующих заболеваний печени и желчевыводящей системы, а также приема ряда фармакологических препаратов, способных увеличивать метаболическую нагрузку на печень - возникает необходимость в профилактике и коррекции нарушений функции печени. С этой целью, как правило, применяются средства из группы гепатопротекторов, в частности адеметионин (Гептрал) и эссенциальные фосфолипиды с глицирризиновой кислотой (натрия глицирризинат+фосфолипиды, Фосфоглив).

Адеметионин является донором метильной группы в реакциях трансметилирования для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и т.д. В реакциях транссульфатирования адеметионин является предшественником цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования (включается в биохимические реакции цикла трикарбоновых кислот и восполняет энергетический потенциал клетки) и, как следствие, хорошо зарекомендовал себя не только в качестве гепатопротекторного средства, но и как препарат с выраженным детоксицирующим, регенерирующим действием, а также с антидепрессивной активностью [5].

В отношении эффективности эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты в экспериментальных исследованиях была продемонстрирована способность глицирризиновой кислоты подавлять продукцию некоторых провоспалительных цитокинов, участвующих в воспалительном иммунном ответе (IL-1, IL-6 и TNF- α). Кроме того, для глицирризиновой кислоты

характерна псевдоглюкокортикостероидная активность, обусловленная ингибированием 11-бетаоксистероиддегидрогеназы [7]. Корсунской И.М. с соавт. проведено биоинформационное исследование, в котором был обнаружен сигнальный путь, идущий от глицирризиновой кислоты через белок HMGB1 (High Mobility Group Box 1), гипотетически способный ингибировать псориатический процесс, подавляя продукцию основных провоспалительных цитокинов и клеточные процессы, влияющие на развитие псориаза [12].

В официальной инструкции по применению препарата Фосфоглив® указано, что он может применяться в составе комплексной терапии вирусных гепатитов, цирроза печени, и псориаза [15].

В качестве адъювантного метода терапии применяется лечебный плазмаферез - метод экстракорпоральной детоксикации. Лечебный эффект плазмафереза определяется несколькими механизмами. Отмечено избирательное влияние плазмафереза на иммунную реактивность организма; данный эффект реализуется за счет элиминации иммуноглобулинов, компонентов системы комплемента, интерлейкинов, простагландинов, циркулирующих иммунных комплексов антиген-антитело, а также отдельных клеточных популяций и субпопуляций Т-лимфоцитарного звена иммунной системы [60]. В свою очередь, исключение из кровотока вышеперечисленных элементов, способствующих повышению вязкости крови, приводит к реактивации макрофагальной системы и оптимизации микроциркуляторных процессов [47].

Дополнительным механизмом лечебного плазмафереза является активация клеточного и гуморального иммунного ответа через опосредованные механизмы [2, 8]. В одном из исследований было доказано, что плазмаферез обладает иммуномодулирующим эффектом за счет сдвига баланса Т-клеток в сторону Th2-типа, что усиливает гуморальный иммунитет и подавляет выработку IL-2 и γ -глобулина при аутоиммунных заболеваниях [85].

Цитокиновый шторм – один из результатов тяжелых форм COVID-19 как результат избыточного иммунного ответа. В исследовании Hassaniazad M. et al. оценивался терапевтический эффект плазмафереза и его роль на уровне

воспалительных цитокинов у пациентов, страдающих тяжелой формой коронавирусной инфекции [47].

По результатам проведенного исследования у пациентов с инфекцией COVID-19 плазмаферез значительно улучшал клинические и лабораторные показатели, такие как кашель, слабость, лихорадка, насыщение крови кислородом и уровень С-реактивного белка, а также при оценке иммунологического статуса у больных снижался уровень сывороточных IL-1, IL-6, IFN- γ и IL-17 в группе пациентов, получавших плазмаферез. Кроме того, как до, так и после плазмафереза уровни IL-1, IL-6, IFN- γ и IL-17 в сыворотке обратно коррелировали с насыщением крови кислородом [47]. Это данные, касающиеся острой фазы – периода разгара коронавирусной инфекции. В исследовании Low R. N. et al. описаны патофизиологические процессы постковидного синдрома, основанные на воспалительных цитокиновых каскадах и сигнальных путях киназы p38 MAP, которые регулируют выработку цитокинов, т.к. полиморфизм ДНК и вызванные вирусом эпигенетические изменения в экспрессии генов цитокинов могут приводить к хроническому воспалению у пациентов в постковидном синдроме, стимулируя развитие аутоиммунных реакций [54].

Те пациенты, которые получают иммуносупрессивную терапию (в том числе ГИБП) подвержены более высокому риску инфекционных заболеваний. Существуют противоречивые мнения в отношении исходов инфекции у пациентов с псориазом или у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [29].

Прошло почти 20 лет с момента появления первых биологических препаратов для лечения псориаза, и многие противопоказания того времени уже не действуют и стали относительными противопоказаниями. Например, пациенты с псориазом и текущими инфекциями, такими как инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека, вирусами гепатита В и С, и микобактерии туберкулеза, а также пациенты с ранее диагностированным раком, даже если с момента постановки диагноза не прошло 5 лет, могут, при соблюдении необходимых мер предосторожности, получать лечение биологическими препаратами [32].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Формирование клинических групп

Исследование было проведено на выборке пациентов согласно разработанным критериям включения и исключения.

Критерии включения в исследование:

- женщины в возрасте 18-60 лет с диагнозом распространенный псориаз, обострение или дебют которого произошли в течение 12 недель после перенесенной COVID-19.
- мужчины в возрасте 18-60 лет с диагнозом распространенный псориаз, обострение или дебют которого произошли в течение 12 недель после перенесенной COVID-19.
- Подписанное информированное согласие.

Критерии невключения:

- пациенты, вакцинированные от COVID-19;
- пациенты с ВИЧ-инфекцией, хроническим вирусным гепатитом С, В, злокачественными новообразованиями;
- беременные и женщины послеродового периода (6 месяцев после родов);
- пациенты с алкогольной и наркотической зависимостями.

Исследование проводилось среди группы пациентов (n=201), которые находились на лечении в круглосуточном стационаре с обострением псориаза или его дебютом после перенесенной инфекции COVID-19 (подтвержденной лабораторными методами исследования) за период с 2021 по 2023 гг. на базе ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии». Также проведен ретроспективный анализ медицинской документации 158 пациентов, выделенных из той же группы, находившихся на стационарном лечении там же до 2020 г. с диагнозом распространенный псориаз. Дополнительно для анализа экспрессии генов *IL6* и *IL17* и уровня накопления белков IL-6 и IL-17 в мононуклеарных клетках крови в были выделены три сравнительные группы: пациенты с диагнозом

псориаз, не переносившие коронавирусную инфекцию (20 человек), те же пациенты с псориазом, у которых наблюдалось обострение заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, а также здоровые добровольцы (10 человек). Дифференциация пациентов с псориазом по степени тяжести заболевания не проводилась, поскольку все участники данной категории страдали тяжелой формой патологии. Выборка здоровых добровольцев сопоставима с исследуемой группой по возрасту, полу и коморбидности.

Лечение пациентов с обострением или дебютом псориаза, ассоциированными с перенесенной коронавирусной инфекцией, проводилось в условиях стационара круглосуточного пребывания. Такой формат лечения позволял осуществлять непрерывное клиническое наблюдение, динамическую лабораторную оценку, также были обеспечены максимально оптимальные условия для проведения лечебных мероприятий.

Медицинская документация пациентов оформлялась по общепринятым стандартам. В данных анамнеза фиксировались ключевые факторы, имеющие значение в формировании этиопатогенетических механизмов псориаза. В их числе: манифест и последующая динамика заболевания, предполагаемые триггеры (в т.ч. наследственность), перенесенные инфекции, условия труда и быта, сопутствующие заболевания и принимаемые препараты.

В исследуемой группе находилось 137 мужчин (68,16%) и 64 женщины (31,84%) (Рисунок 1).

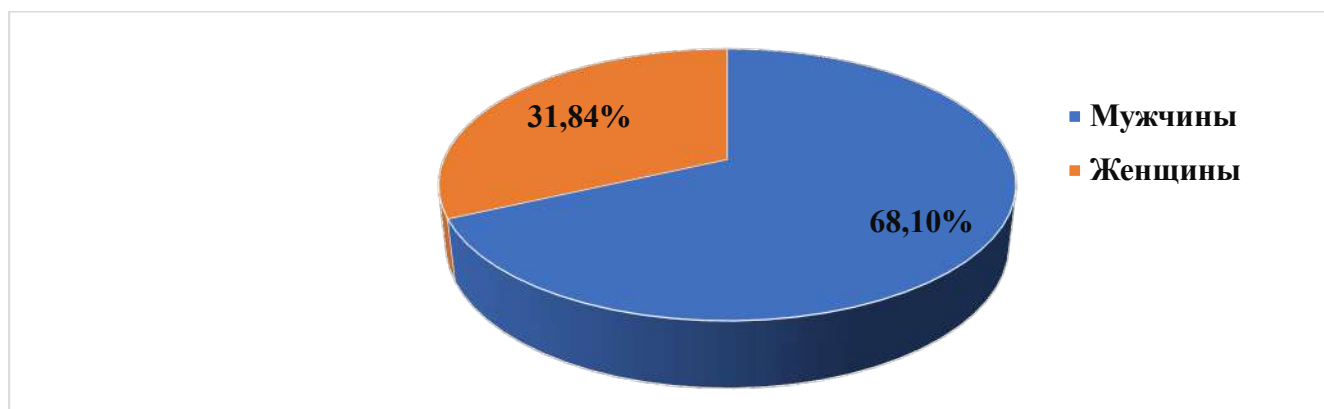


Рисунок 1 – Распределение пациентов по полу

Средний возраст пациентов составил пятьдесят лет. Стаж заболевания в данной выборке больных колеблется от 4-5 мес., до 45-60 лет (в более старших возрастных группах) (Рисунок 2).

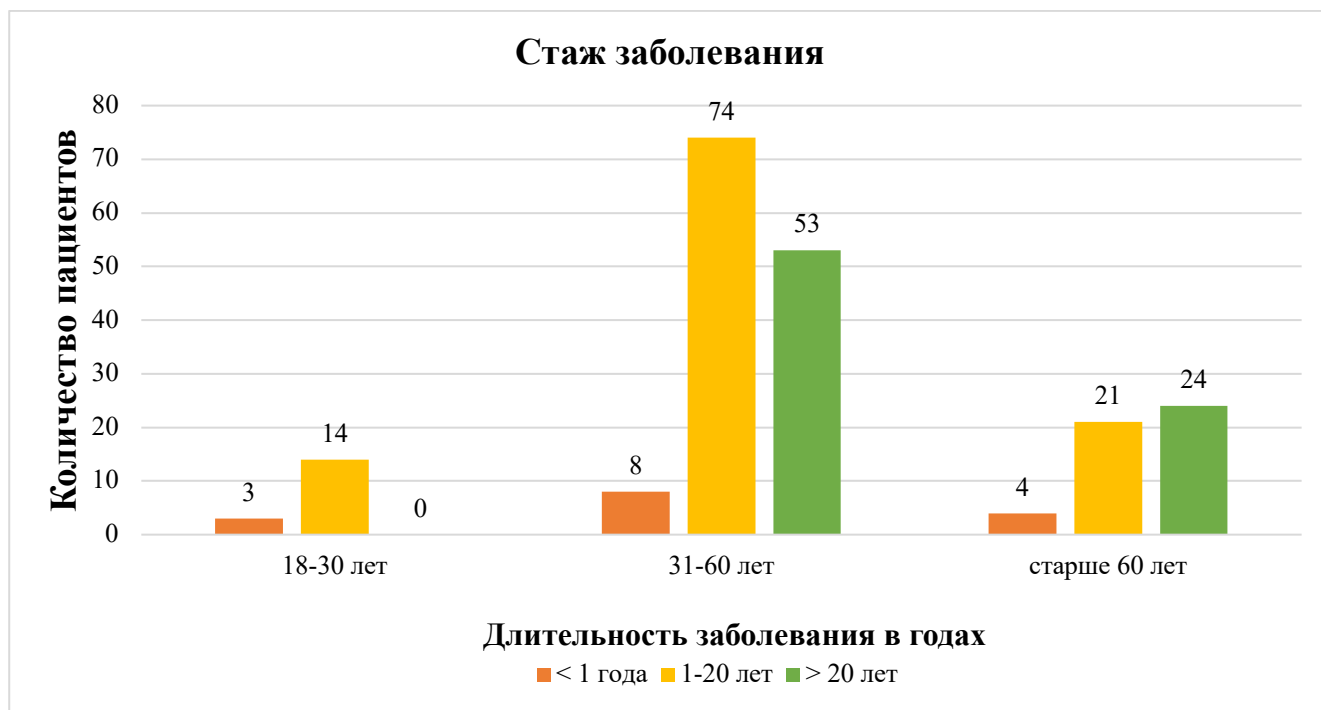


Рисунок 2 – Распределение стажа заболевания по возрастным группам

Также проведен ретроспективный анализ медицинской документации 158 пациентов, находившихся на стационарном лечении в филиале «Клиника им. В. Г. Короленко» ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» до 2020 г. с диагнозом распространенный псориаз. Выборка пациентов сопоставима с первой группой по возрасту, стажу, коморбидности. Среди группы пациентов, которые ранее лечились в условиях круглосуточного стационара в периоды обострений, ранее не применялись эфферентные методики лечения, а также цитостатическая и иммуносупрессивная терапия. Среди исследуемых пациентов был также зафиксирован 1 случай дебюта псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции

Полученные в ходе обследования клинические сведения достаточно показательны. Среди пациентов исследуемой группы доминировали случаи

распространённого псориаза преимущественно тяжелого течения, в том числе парциальной псориатической эритродермии. У всех пациентов исследуемой группы (100% случаев) регистрировались субъективные жалобы на интенсивный зуд. У 7 госпитализированных был диагностирован тяжёлый вариант течения псориаза – псориатическая эритродермия. Кроме того, у 47 больных (23,38%) наблюдалось сочетание с конкурирующим диагнозом токсидермии, что осложняло дифференциальную диагностику и требовало более тщательного подбора терапевтической тактики.

2.2. Методы обследования

2.2.1. Клиническое обследование

Обследование включало сбор жалоб, данных анамнеза, дерматологического визуального осмотра, проведение стандартных общеклинических лабораторных тестов¹, определение PASI, анализ экспрессии генов *IL-6* и *IL-17* и экспрессии *IL6* и *IL17* на белковом уровне в мононуклеарных клетках крови при обострении псориаза до и после перенесенной коронавирусной инфекции, изучение интерлейкинового статуса в крови до лечения и после (*IL-17*, *IL-10*, *IL-6*).

Клинический осмотр кожи больного включал общий осмотр кожи больного (описание локального статуса), консультации специалистов смежных специальностей, измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), температуры тела.

2.2.2. Клинические и биохимические исследования крови и мочи

Общее клинико-лабораторное обследование включало: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинин,

¹ Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинин, мочевины, общий белок, общий билирубин), антитела к *Treponema pallidum* (РМП), Hbs-антиген, Anti-HCV, исследование антител/антигена HIV

мочевина, общий белок, общий билирубин), антитела к *Treponema pallidum* (РМП), Hbs-антиген, Anti-HCV, исследование антител/антигена HIV.

Для общего анализа кровь брали из локтевой вены утром натощак. Определение осуществлялось с общепринятыми методиками на гематологическом анализаторе «Анализатор гематологический Medonic серии М; модель М 16М GP» (Boule Medical A.B., Швеция) и «Анализатор гематологический Medonic серии М; модель М 20S Autoloader» (Boule Medical A.B., Швеция). Референсные значения клинического анализа крови приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Референсные значения клинического анализа крови

Термин	Референсные значения	Единица измерения
Гемоглобин (HGB)	120-165	г/л
Количество эритроцитов (RBC)	3,50-5,50	$10^{12}/л$
Гематокрит (HCT)	35-55	%
Средний объем эритроцита (MCV)	75-100	fL
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)	310-380	г/л
Моноциты	3-11	% $10^9/л$
Лимфоциты	19-37	%
Базофилы	0-1	%
Эозинофилы	0,5-5	%
Нейтрофилы палочкоядерные	1-6	%
Нейтрофилы сегментоядерные	47-72	%
Скорость оседания эритроцитов (по Панченкову)	М (до 50 лет): до 15, М (от 51 года): до 20; Ж (до 50 лет) до 20, Ж (от 51 года) до 30	мм/ч
Количество лейкоцитов (WBC)	4-9	$10^9/л$
Средний объем тромбоцитов в крови (MPV)	8-11	fL
Количество тромбоцитов (PLT)	150-350	$10^9/л$

Продолжение Таблицы 1

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	25-35	пг
Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW)	11-18	%

Биохимические исследования выполнялись на калиброванном автоматическом анализаторе производства «Анализатор биохимический фотометрический АБФП-КТ-01» (ООО НПП «Техномедика», Российская Федерация) в лаборатории филиала «Клиника им. В. Г. Короленко» ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии».

Кровь для исследования забирали из локтевой вены утром натощак, через 12 часов после последнего приёма пищи. Сыворотку получали стандартным способом после образования кровяного сгустка. Референсные значения биохимического анализа крови представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Референсные значения биохимического анализа крови

Название теста	Референсные значения	Единица измерения
Определение общего белка	64-83	г/л
Определение глюкозы	3,5-6,1	ммоль/л
Определение мочевины	2,2-7,2	ммоль/л
Определение креатинина	45-84	мкмоль/л
Определение билирубина общего	0-20	мкмоль/л
Определение аспартатаминотрансферазы (АСТ)	0-31	МЕ/л
Определение аланинаминотрансферазы (АЛТ)	0-34	МЕ/л
Определение холестерина общего	0-5,2	ммоль/л

Для проведения исследования собирали первую утреннюю порцию мочи после тщательного туалета половых органов в полностью чистую и сухую лабораторную посуду. До начала анализа образец хранили не более 1,5 часа. Анализ мочи выполнялся на анализаторе «Анализатор мочи Clinitek Status» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). Референсные значения общего анализа мочи представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Референсные значения общего анализа мочи

Показатель	Норма
Эпителий	1-2 в п/з
Лейкоциты количественно	1-2 в п/з
Эритроциты	отрицательно
Белок качественно	отрицательно
Нитриты (NIT)	отрицательно
Лейкоциты	отрицательно
Глюкоза качественно	отрицательно
Удельный вес	1,005-1,030
pH	
Бактерии	не обн.
Слизь	не обн.
Эритроциты неизмененные	не обн.
Эритроциты измененные	не обн.
Кетоновые тела качественно (KET)	не обн.
Билирубин качественно	отрицательно
Уробилиноген качественно	до 3,4

2.2.3. Определение АТ к SARS-CoV-2 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа

Иммуноглобулины класса G (IgG) к SARS-CoV-2 начинают определяться в сыворотке крови примерно через 3–4 недели после контакта с вирусом (или

через 2-3 недели от момента появления симптомов), уровень сохраняется доступным для определения более 10 недель (по имеющимся данным наблюдений). По наличию и уровню IgG антител в сыворотке крови, можно достоверно судить о факте инфицирования в прошлом. Иммуноферментный анализ проводился на «Анализаторе иммуноферментном микропланшетном автоматическом Infinite F50» (Tecan Austria GmbH, Австрия).

2.2.4. Определение уровней цитокинов в плазме крови методом иммуноферментного анализа

Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных иммунокомпетентных клеток, о тяжести системного воспалительного ответа.

Интерлейкиновый статус (IL-6 и IL-17) был выбран для исследования, поскольку оба цитокина играют ключевую роль в патогенезе псориаза. IL-6 и IL-17 участвуют в воспалительном ответе и оказывают существенное влияние на развитие и обострение заболевания. Исследования показали, что эти цитокины могут усиливать воспалительный процесс, связанный с псориазом, особенно после перенесенной коронавирусной инфекции. Следовательно, выбор интерлейкинов оправдан с точки зрения их значимости в механизме развития псориаза.

Интерлейкин IL-6 является важным провоспалительным цитокином, играющим центральную роль в патогенезе псориаза. Он участвует в активации и пролиферации кератиноцитов, а также в привлечении иммунных клеток в зону воспаления. Известно, что повышенная экспрессия IL-6 способствует хронизации воспалительного процесса и ухудшению течения заболевания.

Интерлейкин IL-17 также является важнейшим участником воспалительного каскада при псориазе. Он выделяется Th17-клетками и стимулирует продукцию провоспалительных медиаторов, таких как IL-6, TNF- α и другие цитокины. Увеличение экспрессии IL-17 ассоциировано с развитием тяжелых форм псориаза и его обострением после перенесенной инфекции.

В эксперименте использовали биоматериал (плазма) крови пациентов и здоровых волонтеров, биоматериал отбирали в условиях стационара. Полученную сыворотку крови замораживали и хранили при -20° до выполнения анализа.

В работе использовали коммерческие наборы, предназначенные для количественного определения интерлейкинов в сыворотке и плазме крови человека. Производитель наборов CLOUD CLONE, Китай: IL10 96T SEA056Hu, IL 13 SEA060Ca, IL 18 SEA064Hu, IL 31 SEB179Ca, IL17 SEA063Ra. Исследование выполняли согласно протоколу производителя. Пример распределения образцов в 96-луночном планшете для проведения иммуноферментного анализа представлен на Рисунке 3.

Для детекции использовали микропланшетный спектрофотометр FlexA-200HT с фильтром 450 нм (Allsheng, Китай). Концентрацию целевого агента в образцах рассчитывали в соответствии со стандартной (калибровочной) кривой.

Полученные данные анализировали с помощью программ Microsoft Excel, GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc. США), критерий Краскела-Уоллиса использовали для сопоставления медиан анализируемых выборок.

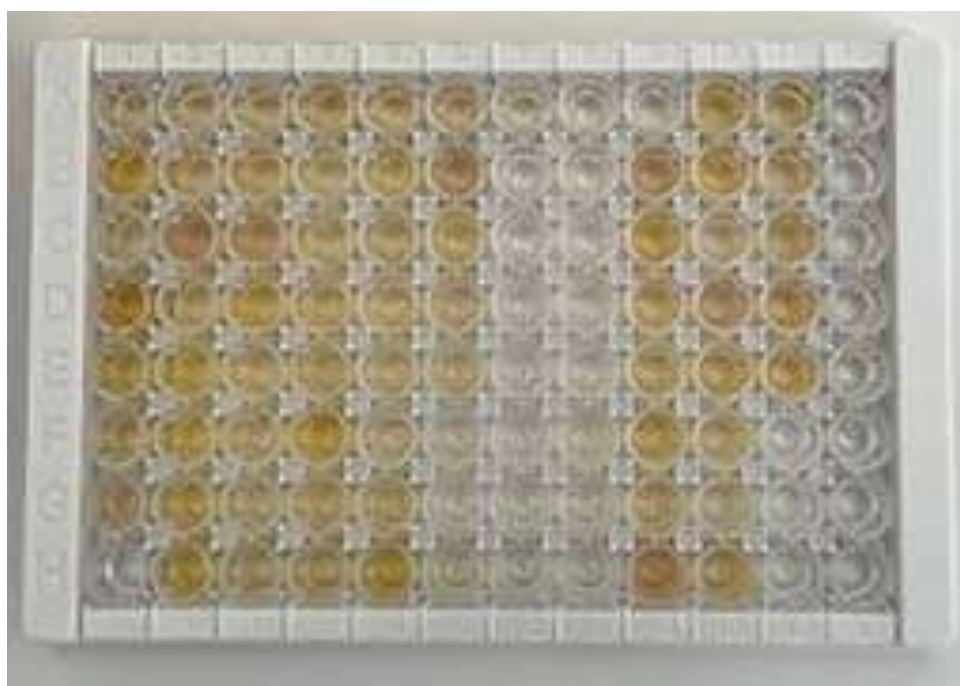


Рисунок 3 – Пример распределения образцов (сыворотка) в 96-луночном планшете для проведения иммуноферментного анализа

2.2.5. Определения уровней IL6 и IL17 в мононуклеарных клетках

Для определения уровней IL6 и IL17 в мононуклеарных клетках больных псориазом применяли наборы Human Interleukin 17 (IL17) (MBS2019491) ELISA Kits (MyBioSource, США), и Human Interleukin 6 (IL-6) (EH0201) ELISA Kit (FineTest, Китай) в соответствии с протоколом производителя. Аналитические образцы и стандарты, разведённые в буферном растворе, наносили в ячейки 96-луночного микропланшета. Затем их инкубировали при температуре 37 °C на протяжении часа вместе с заранее иммобилизованными специфическими антителами. По окончании первого этапа инкубации проводилась промывка лунок с использованием специально подготовленного буферного раствора, после чего вносились антитела в комплексе с конъюгатом стрептавидина и пероксидазы хрена.

Затем проводили повторную инкубацию в течение 30 минут. Для определения наличия антигенов в образцах использовали хромогенный субстрат ТМВ. Результаты реакции фиксировали спектрофотометрически на длине волны 450 нм с помощью микропланшетного ридера RT-2100С.

С использованием стандартных растворов заданной концентрации была построена стандартная кривая, основывающаяся на измерении средней абсорбции для каждого образца в зависимости от его концентрации. Антиген определялся количественно на основе данной кривой. Для обработки полученных данных применялось специализированное программное обеспечение Curve Expert версии 1.4.

2.2.6. Выделение клеток

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) были изолированы из цельной крови с использованием метода центрифугирования в градиенте плотности, что обеспечивало эффективное разделение клеточных фракций. Для процедуры применялся градиент фиколла (плотность 1,077 г/см³, «DIA-M», Российская Федерация). На первом этапе в коническую пробирку объёмом 15 мл помещали 7 мл раствора фиколла, поверхность которого затем осторожно

покрывали равным объёмом цельной крови. Центрифугирование образцов проводилось при силе 1200 g в течение 25 минут при температуре 4°C. После завершения центрифугирования клеточный слой, сформировавшийся на границе раздела фаз, собирали и переносили в чистую пробирку аналогичного объёма для выполнения этапов промывки. Для устранения примесей осадок клеток ресуспендировали в 15 мл буфера DPBS, приготовленного в концентрации 10X, без добавления Ca^{2+} и Mg^{2+} , содержащего 0,5% Tween 20, с уровнем pH 7,4. Образец подвергали центрифугированию при 400 g в течение 15 минут при температуре 20°C. Удалив супернатант, промывку повторяли с использованием уменьшенного объёма буфера (10 мл DPBS). На завершающем этапе клеточный осадок ресуспендировали в 500 мкл культуральной среды RPMI. Жизнеспособность клеток оценивали после подсчёта для завершения подготовительного процесса.

2.2.7. Полимеразная цепная реакция

Экстракция РНК осуществлялась с использованием спин-колонок Qiagen и набора RNeasy Mini Kit® (QIAGEN, Германия), адаптированного для работы с клетками. Для удаления возможных следов ДНК проводилась дополнительная обработка выделенных образцов ДНКазой (QIAGEN, Германия). Количественная оценка концентрации РНК выполнялась на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США).

Для реакции обратной транскрипции использовали смесь объёмом 200 мкл, включающую буферный раствор, dNTP, 100 единиц обратной транскриптазы (M_MLV, Promega), 20 единиц ингибитора РНКазы (RNasin, Promega), 500 нг олиго(dT) праймеров (DNA-Synthes®) и РНК с концентрацией не более 100 нг/мкл. Инкубация реакционной смеси проводилась при 37°C в течение одного часа.

ПЦР в реальном времени выполнялась в 96-луночных оптических планшетах с использованием флуоресцентного красителя SYBR Green (Eurogen®, Российская Федерация) и специально разработанных праймеров (DNA-Synthesis®, Китай), предназначенных для амплификации целевого гена.

2.3. Оценка клинической картины, соматической отягощенности

Проводилась оценка клинической картины у пациентов в момент госпитализации в сравнении с клинической картиной в периоды предыдущих обострений, сравнительном анализе уровня PASI, анализ данных о дебюте и продолжительности заболевания, анализ коморбидного фона.

Степень выраженности кожных поражений и эффективность проводимой терапии при псориазе оценивали с использованием индекса PASI (Psoriasis Area Severity Index).

Данный индекс представляет собой унифицированный метод количественной оценки тяжести псориатического процесса, применяемый как в клинической практике, так и в научных исследованиях. Его использование основано на анализе трёх ключевых клинических характеристик кожных высыпаний: выраженности эритемы, степени инфильтрации бляшек и интенсивности шелушения. Каждая из этих характеристик оценивается по градуированной шкале от 0 до 4 баллов.

Оцениваются следующие части тела: голова, туловище, верхние и нижние конечности. Для каждой зоны рассчитывается частный показатель, умножаемый на весовой коэффициент, соответствующий её площади. Для определения площади поражения каждой области применимо так называемое правило «ладони» (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Поверхность ладони, используемая для определения индекса PASI

Для каждой области определяют свой индекс по формуле: *коэффициент анатомической области × (эритема + шелушение + инфильтрация) × площадь пораженной кожи.*

После подсчета индекса для каждой из четырех областей полученные показатели суммируют и получают общий суммарное значение индекса:

$$PASI = 0,1 \times (\text{Э голова} + \text{И голова} + \text{Ш голова}) \times \text{А голова} + 0,3 \times (\text{Э туловище} + \text{И туловище} + \text{Ш туловище}) \times \text{А туловище} + 0,2 \times (\text{Э верхние конечности} + \text{И верхние конечности} + \text{Ш верхние конечности}) \times \text{А верхние конечности} + 0,4 \times (\text{Э нижние конечности} + \text{И нижние конечности} + \text{Ш нижние конечности}) \times \text{А нижние конечности},$$
 где Э – числовое значение выраженности эритемы, И – инфильтрации, Ш – шелушения, А – числовой показатель площади поражения.

Итоговое значение формируется путём суммирования результатов, и итоговый показатель варьирует в пределах от 0 (отсутствие проявлений) до 72 (максимально тяжёлая форма заболевания).

Динамика числовых значений индекса PASI до начала терапии, в процессе лечения и по его завершении позволяет объективно оценивать эффективность проводимого вмешательства. Результативность терапии определяется величиной процентного снижения индекса PASI, рассчитываемой по формуле:

$$(\text{PASI до лечения} - \text{PASI после лечения}) / \text{PASI до лечения} \times 100\%$$

Если значение индекса PASI уменьшилось на 75% и более, проведенное лечение считается эффективным. В клинических исследованиях также определяется количество пациентов, у которых по результатам лечения значения индекса PASI уменьшились на 50% и 75% (PASI 50 и PASI 75 соответственно).

2.4. Статистическая обработка результатов исследования

По завершении этапа сбора клинического материала все наблюдения были систематизированы и аккуратно интегрированы в электронную базу данных. Первичная обработка включала тщательную проверку корректности внесённых

сведений, логическую структуризацию переменных и формирование упорядоченного массива данных, подготовленного для последующего статистического и аналитического анализа. Такой подход обеспечил высокую достоверность и целостность исходной информации, необходимой для объективной интерпретации результатов исследования.

Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью современных методов статистического анализа (с помощью программного оборудования Windows 10, программ Microsoft Excel, Statistica 12,0 методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента для парных выборок при подтверждении статистической достоверности изменения индекса PASI). Результаты ПЦР были проанализированы методом 2-ΔΔCT. Результаты анализа представлены в формате среднего значения с указанием стандартной ошибки ($\pm$ SE). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали двусторонний t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Значения $p < 0,05$ интерпретировались как статистически значимые.

Полученные данные были объединены в соответствующие таблицы. В работе приведены выборочные средние значений показателей, в качестве разброса экспериментальных данных указаны выборочные стандартные отклонения.

Анализ результатов выполнялся с учётом современных требований к статистической интерпретации данных клинических исследований. Используемые методы позволили объективно оценить полученные результаты и обеспечить воспроизводимость исследования.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика исследуемых больных

Под нашим наблюдением после 2020 г. на лечении в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» в условиях круглосуточного стационара филиал «Клиника им. В. Г. Короленко» находился 201 пациент с обострением псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции.

Также проведен ретроспективный анализ медицинской документации 158 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» филиале «Клиника им. В. Г. Короленко» до 2020 г. с диагнозом распространенный псориаз. Выборка пациентов сопоставима с первой группой по возрасту, стажу, коморбидности.

Было установлено, что у пациентов с псориазом, наблюдавшихся до коронавирусной инфекции, течение псориаза носило хронический, рецидивирующий характер, с обострениями 1–2 р/год, преимущественно в осенне-весенний период. В 70% случаев обострения купировались на амбулаторном этапе топической терапией глюкокортикостероидами и кератолитическими средствами. В 30% случаев требовалась госпитализация в круглосуточный стационар, где проводился курс комбинированного лечения с применением дезинтоксикационной, десенсибилизирующей терапии, физиотерапевтических методик (преимущественно UVB 311 нм фототерапия) и наружного лечения. В 10% случаев в виду торпидности к проводимой терапии требовались цитостатические средства – препарат из группы антиметаболитов, р-р метотрексата 10–20 мг п/к еженедельно.

Среди 80% госпитализированных повторно, в периоды предыдущих госпитализаций не применялись такие методики лечения, как плазмаферез, а также цитостатическая и иммуносупрессивная терапия, 1 случай дебюта псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции.

Анализ распределения стажа заболевания псориазом в различных возрастных и половых группах показал, что наименьшая доля пациентов, как среди мужчин,

так и среди женщин, имеют длительность заболевания менее одного года (Таблица 4). Это может быть связано с особенностями клинической манифестации псориаза, характерной постепенностью развития симптомов, а также с возможными задержками в постановке диагноза.

Таблица 4 – Длительность заболевания у мужчин и женщин, находившихся на стационарном лечении (абс.)

	Возраст	Длительность заболевания		
		≤ 1 года	1-20 лет	> 20 лет
Мужчины, чел.	18–30 лет	3	11	0
	31–60 лет	4	51	37
	>60 лет	2	15	14
Женщины, чел.	18–30 лет	0	3	0
	31–60 лет	4	23	16
	>60 лет	2	6	10

Большая часть пациентов со стажем от 1 до 20 лет прослеживается в возрастной группе 31–60 лет, что, вероятно, связано с типичным возрастом начала заболевания и высокой вероятностью обращения за медицинской помощью в этом периоде жизни. Стаж заболевания более 20 лет встречается преимущественно у пациентов старше 50 лет (два столбца в таблице: 31–60 и >60), что отражает хроническое течение псориаза и подтверждает его длительное существование у значительной части больных.

В то же время, даже в старшей возрастной группе (60+ лет) выявлены случаи с продолжительностью заболевания менее одного года, что может указывать на позднюю манифестацию псориаза либо на диагностическое запаздывание, особенно в случаях нетипичного клинического дебюта.

3.1.1. Коморбидный фон

Были проанализированы сведения о сопутствующих заболеваниях у пациентов с псориазом. Статистическая обработка показала, что у большинства

обследованных отмечалась выраженная общесоматическая коморбидность, декомпенсация которой может провоцироваться коронавирусной инфекцией.

Согласно выявленным данным установлено, что в исследуемой группе 123 пациента страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями (у 92 пациентов был установлен диагноз артериальной гипертензии, 31 пациент страдал другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (сердечная недостаточность, атеросклероз сосудов и пр.); 94 пациента страдали заболеваниями эндокринологического спектра (38 – ожирением I–II степени, 37 – сахарным диабетом 2 типа, а у 19 человек выявлялись другие эндокринные нарушения, включая заболевания щитовидной железы); 56 – заболеваниями желудочно-кишечного тракта, включая патологии гепатобилиарной системы, а заболевания дыхательной системы (в частности бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких), наблюдались у 12 пациентов.

Как видно из Таблицы 5, заболевания сердечно-сосудистой системы и артериальная гипертензия встречаются в большинстве случаев. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в то время как распространенность ишемической болезни сердца и сосудистых поражений является наибольшей при диабете и гипертонии, смертность является самой высокой при их сочетании с псориазом, так как имеет место системное воспаление. Наличие у пациента коморбидных заболеваний является независимым предиктором пролонгирования стационарного лечения и увеличивает риск осложнений, накладывает ограничения в назначении как физиотерапевтического лечения, так и эфферентных методик, также не всегда возможна иммунносупрессивная терапия.

Таблица 5 – Соматическая отягощенность (абс.)

Нозология	Количество коморбидных больных, чел
Сердечно-сосудистая патология и артериальная гипертензия	123

Продолжение Таблицы 5

Заболевания дыхательной системы	12
Сахарный диабет 2 типа	37
Ожирение 1-2 степени	38
Другие эндокринные патологии (в т.ч. заболевания щитовидной железы)	19
Заболевания ЖКТ (в т.ч. гепатобилиарной системы)	56

3.2. Результаты лабораторных методов обследования больных с псориазом

В соответствии с поставленными задачами исследования, всем больным до лечения было проведено клиническое и лабораторное исследование.

3.2.1. Результаты клинического анализа крови, мочи

При оценке показателей общего анализа крови у группы обследованных лиц не было выявлено каких-либо статистически значимых изменений показателей, за исключением повышения уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, а также ускорения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у нескольких пациентов.

Преимущественно у пациентов с псориатической эритродермией, а также у некоторых пациентов с распространенным экссудативным псориазом, имеющих большую площадь поражения кожных покровов, отмечалось повышение уровня гемоглобина до $158,3 \text{ г/л} \pm 4,2$, эритроцитов до $5,8 \pm 1,2 \times 10^{12}$. Повышенные показатели гемоглобина и эритроцитов, выявленные у пациентов с псориатической эритродермией, отражают явления относительного эритроцитоза, обусловленного гиповолемией. Потеря жидкости через воспалённую и экссудирующую поверхность кожи может приводить к снижению объёма циркулирующей плазмы, тогда как абсолютное количество форменных элементов остаётся неизменным.

Таким образом, лабораторно регистрируемое повышение концентрации эритроцитов и гемоглобина в данном клиническом контексте не следует трактовать как истинный эритроцитоз, а скорее как следствие гемоконцентрации.

Также у пациентов с псориатической эритродермией и у некоторых пациентов с распространенным экссудативным псориазом было зафиксировано повышение уровня лейкоцитов (лейкоцитоз) до $11,3 \pm 1,4 \times 10^9$ и ускорение СОЭ (максимально до 110 мм/ч), что отражает выраженный системный воспалительный процесс. Повышение уровня лейкоцитов обусловлено активацией провоспалительных цитокинов и стимуляцией костномозгового кроветворения в рамках ответа острой фазы воспаления. Ускорение СОЭ может быть связано как с повышением концентрации белков острой фазы, так и с нарушением водного баланса, способствующим гемоконцентрации. Указанные лабораторные изменения являются индикаторами тяжести воспалительного процесса и могут служить дополнительными критериями для оценки активности заболевания и мониторинга эффективности терапии.

Другие гематологические показатели в среднем оставались в пределах нормы без выраженных изменений.

Показатели клинического анализа мочи среди обследованных пациентов без выраженных изменений в пределах допустимой нормы.

3.2.2. Результаты биохимического анализа крови

При оценке биохимического анализа крови у обследуемых пациентов, значимых изменений со стороны большинства лабораторных показателей, включая креатинин, мочевины, глюкозу, общий билирубин, общий белок, альбумин, выявлено не было. Обращает на себя внимание, что уровень общего холестерина находился на пороговых значениях верхней границы нормы (5,2 ммоль/л) и статистически значимой динамики относительно референсных интервалов не достигал. Единственными параметрами, зарегистрированными со

статистически значимыми изменениями, стали трансаминазы – АЛТ и АСТ, что отражено в Таблице 6.

Таблица 6 – Показатели биохимического анализа крови

Название теста	Средние значения / в группе	Референсные значения	Единица измерения
Определение аспаратаминотрансферазы (АСТ)	33,4	0-31	МЕ/л
Определение аланинаминотрансферазы (АЛТ)	35,6	0-34	МЕ/л
Определение холестерина общего	5,2	0-5,2	ммоль/л

Несмотря на незначительное отклонение уровня АЛТ и АСТ от референсных значений в общей выборке пациентов, у 7,5 % больных отмечалось, как минимум, двукратное повышение уровня АЛТ, АСТ.

Значения уровня АСТ находились в интервале от 11,8 до **575,8 МЕ/л**, уровня АЛТ от 3,9 до **269,4 МЕ/л**.

Данный паттерн – изолированный сдвиг уровня печеночных ферментов подчеркивает коморбидный фон у выборки пациентов, указывая на доминирование гепатобилиарной дисфункции в структуре сопутствующей патологии, что согласуется с современными литературными данными. У части пациентов после инфекции COVID-19 прослеживаются признаки повреждения печени, которые могут быть обусловлены как прямым вирусным поражением гепатоцитов и холангиоцитов [73] так и цитокиновым штормом, лекарственной гепатотоксичностью [28, 50], а также обострением фоновых хронических заболеваний печени [46, 61].

3.2.3. Определение уровня антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа

Методом ИФА в сыворотке крови исследуемых пациентов определялись Антитела IgG к Coronavirus, среднее значение которых варьировалось от 14,2 до 588,8 МЕ/мл. По наличию и уровню IgG антител в крови, можно достоверно судить о факте инфицирования в прошлом.

Иммуноглобулин G (IgG) к SARS-CoV-2, выявляемый методом ИФА, является валидным маркером перенесенной инфекции. Наличие IgG определяется уже через 14 дней после симптомов коронавирусной инфекции и сохраняется на протяжении нескольких месяцев, что делает его надёжным индикатором сероконверсии. Чувствительность и специфичность таких тестов стабильно высоки, обеспечивая достоверное подтверждение перенесённой инфекции COVID-19.

Уровень IgG не является достоверным индикатором тяжести течения коронавирусной инфекции.

Известно, что IgM к SARS-CoV-2, в отличие от IgG, характеризуются относительно коротким периодом циркуляции в крови. Согласно опубликованным данным, пик продукции IgM приходится на 2-3 неделю от начала заболевания, после чего их уровень начинает быстро снижаться [18]. К 4-5 неделе после манифестации инфекции их титры, как правило, возвращаются к референсным значениям или значительно снижаются [80].

В связи с чем определение IgM имеет диагностическую ценность преимущественно в острый период COVID-19, а в отдаленные сроки после перенесенной инфекции показатель является малоинформативным.

У обследованных нами пациентов все значения IgM находились в пределах референсного интервала, что не учитывалось при дальнейшем анализе в связи с отсутствием клинической значимости.

3.3. Изменение уровней экспрессии генов *IL-6* и *IL-17* у пациентов с диагнозом псориаз, не переносивших коронавирусную инфекцию и пациентов с псориазом, у которых наблюдалось обострение заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции

На текущем этапе исследования были выделены три сравнительные группы: пациенты с диагнозом псориаз, не переносившие коронавирусную инфекцию, пациенты с псориазом, у которых наблюдалось обострение заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, а также здоровые добровольцы. Дифференциация пациентов с псориазом по степени тяжести заболевания не проводилась, поскольку все участники данной категории страдали тяжелой формой патологии.

Ранее неоднократно демонстрировалось, что патогенез псориаза зависит от врожденных и адаптивных иммунных воспалительных механизмов, а также от активности ключевых цитокинов. Поэтому было решено провести исследование на системном уровне, сосредоточив внимание на экспрессии ключевых провоспалительных генов. Для эксперимента использовали периферическую кровь, из которой выделяли мононуклеарные клетки, служившие исходным материалом во всех группах.

В результате был осуществлен анализ экспрессии генов *IL-6* и *IL-17* в мононуклеарных клетках крови. Исследование проводилось среди пациентов с псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию, больных псориазом с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, а также среди здоровых добровольцев.

При сравнении уровней экспрессии гена *IL-6* между пациентами, страдающими псориазом, и здоровыми добровольцами было установлено, что у больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию, уровень экспрессии данного гена превышает аналогичный показатель у здоровых добровольцев в 74 раза (Рисунок 5).

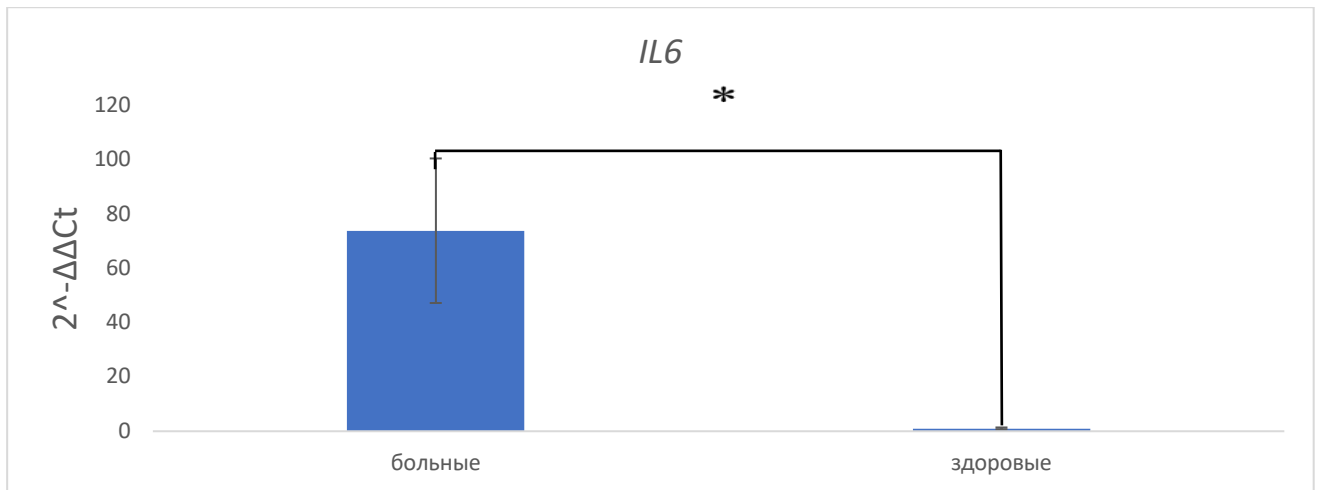


Рисунок 5 – Сравнение уровня экспрессии гена *IL-6* в мононуклеарных клетках больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию, с аналогичным показателем у здоровых добровольцев.

Статистически значимые различия в уровнях экспрессии ($p < 0,05$) обозначены символом (*)

В то же время у пациентов с псориазом, у которых после перенесённой коронавирусной инфекции отмечалось обострение заболевания, уровень экспрессии гена *IL-6* оказался повышен в 178 раз по сравнению с уровнем, зарегистрированным у здоровых добровольцев (Рисунок 6).

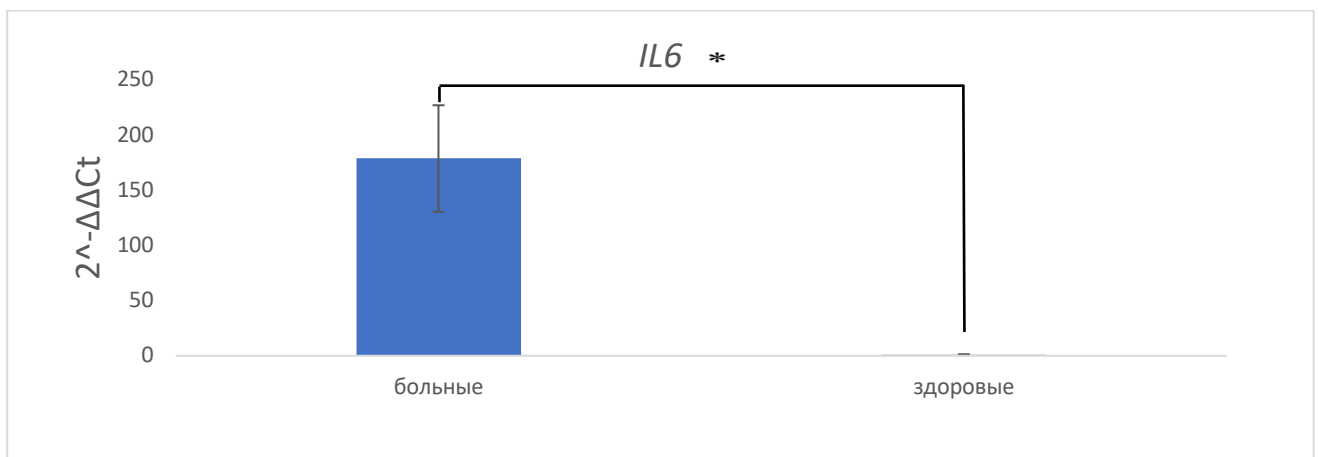


Рисунок 6 – Сравнение уровня экспрессии гена *IL-6* в мононуклеарных клетках больных псориазом, с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, с аналогичным показателем у здоровых добровольцев.

Статистически значимые различия в уровнях экспрессии ($p < 0,05$) обозначены символом (*)

При этом, сравнивая группы пациентов с псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию, и пациентов с псориазом, у которых наблюдалось обострение заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, были выявлены статистически значимые различия в уровне экспрессии гена *IL-6* между этими группами (Рисунок 7).

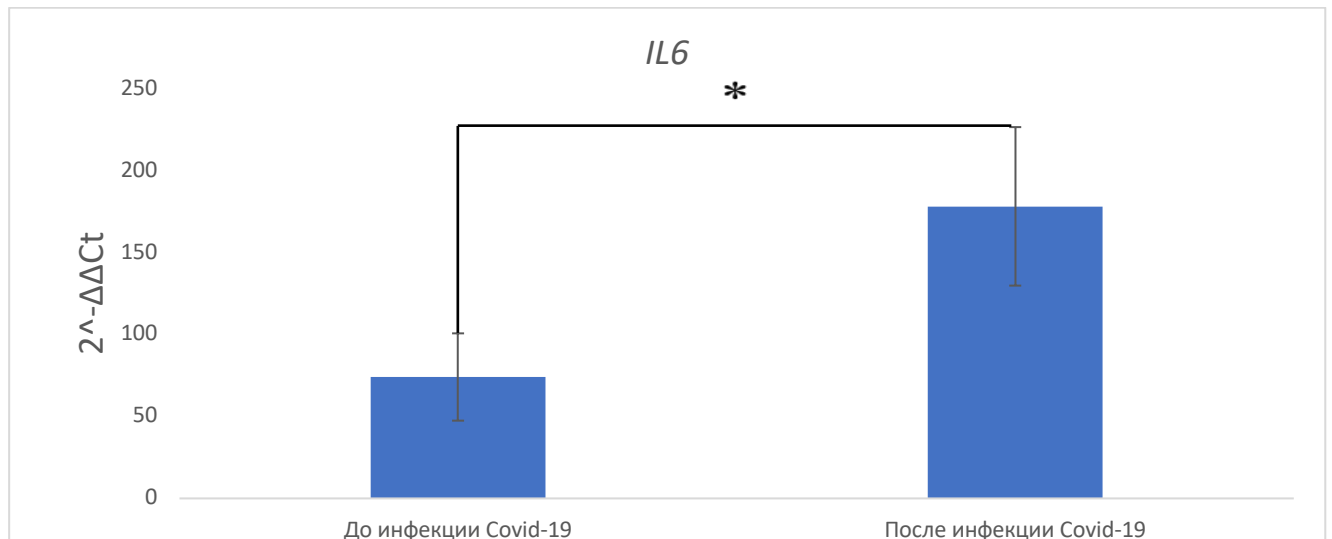


Рисунок 7 – Сравнение уровня экспрессии гена *IL-6* в моноклеарных клетках больных псориазом, с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, с аналогичным показателем больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию.

Статистически значимые различия в уровнях экспрессии ($p < 0,05$) обозначены символом (*)

При сравнении уровней экспрессии гена *IL-17* между пациентами, страдающими псориазом, и здоровыми добровольцами было установлено, что у больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию, уровень экспрессии данного гена превышает аналогичный показатель у здоровых добровольцев в 125 раз (Рисунок 8).

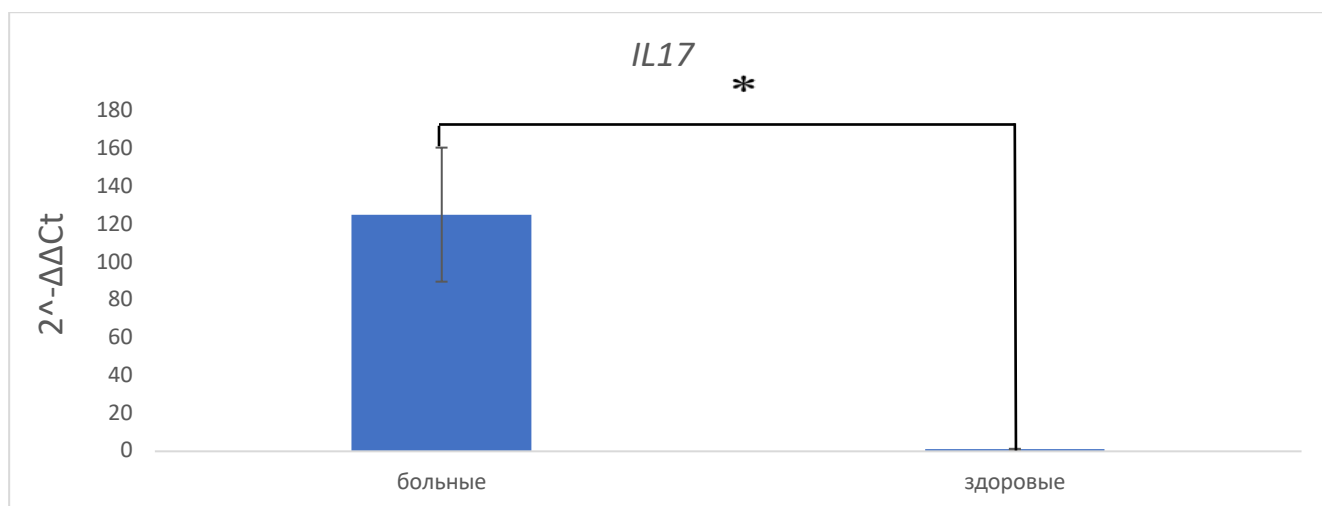


Рисунок 8 – Сравнение уровня экспрессии гена *IL-17* в мононуклеарных клетках больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию, с аналогичным показателем у здоровых добровольцев.

Статистически значимые различия в уровнях экспрессии ($p < 0,05$) обозначены символом (*)

У пациентов, страдающих псориазом, у которых после перенесённой коронавирусной инфекции наблюдалось ухудшение течения заболевания, отмечено значительное увеличение экспрессии гена *IL-17*. Его уровень оказался выше в 333 раза по сравнению с показателями, зафиксированными у здоровых добровольцев, что иллюстрируется данными на Рисунке 9.

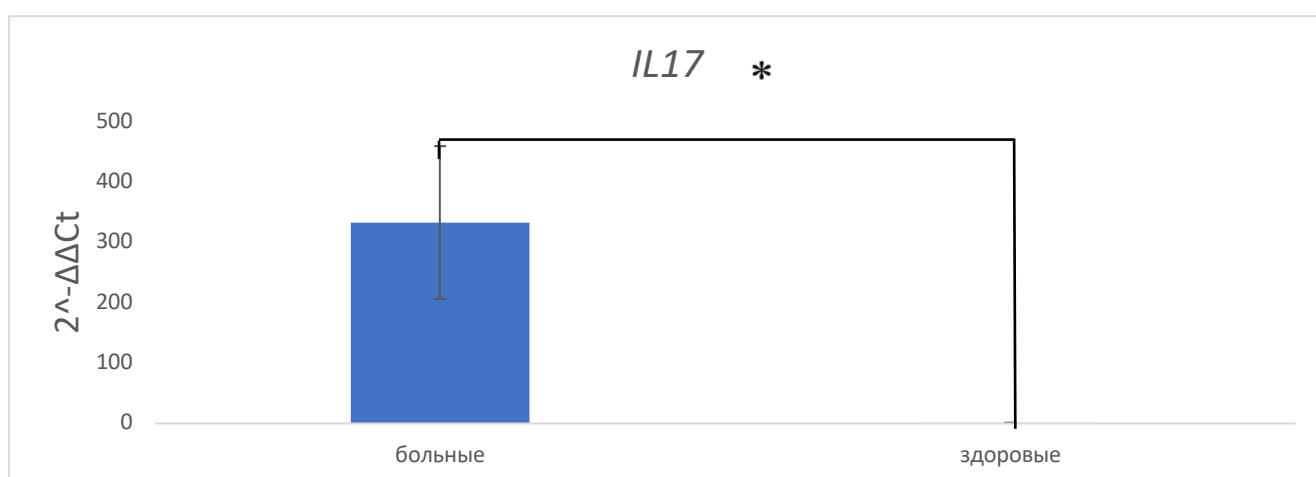


Рисунок 9 – Сравнение уровня экспрессии гена *IL-17* в мононуклеарных клетках больных псориазом, с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, с аналогичным показателем у здоровых добровольцев.

Статистически значимые различия в уровнях экспрессии ($p < 0,05$) обозначены символом (*)

Сравнительный анализ групп пациентов с псориазом, не перенесших вирусную инфекцию SARS-CoV-2, и пациентов с псориазом, у которых после перенесенной коронавирусной инфекции наблюдалось обострение заболевания, показал статистически значимые различия в уровне экспрессии гена *IL-17* между указанными группами (Рисунок 10).

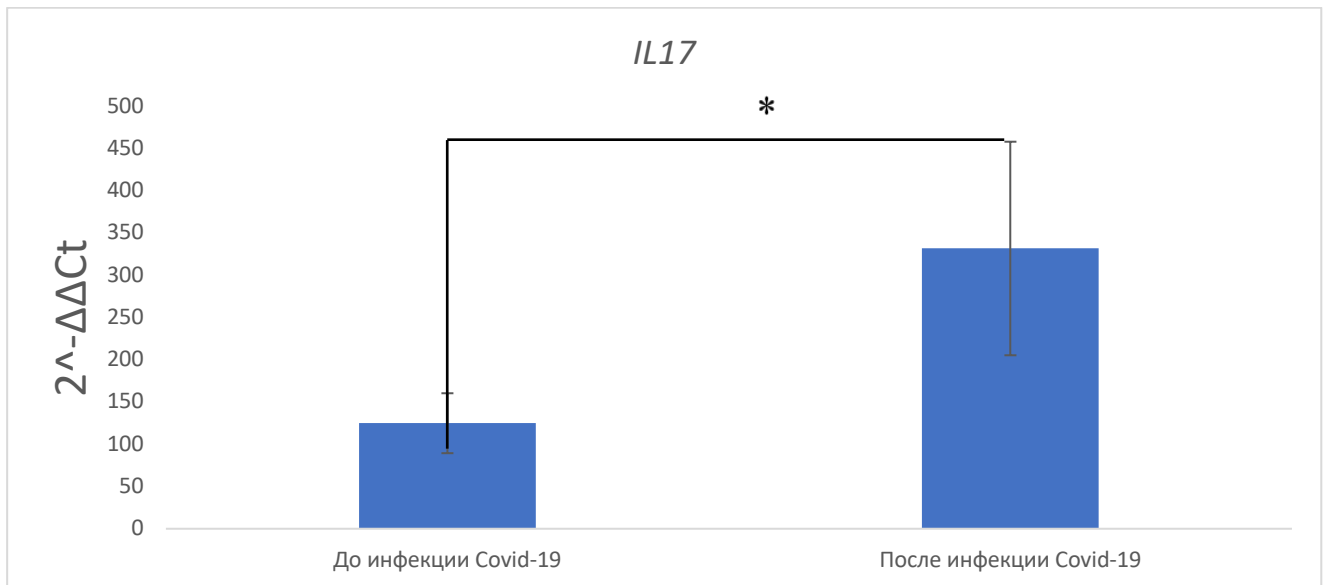


Рисунок 10 – Сравнение уровня экспрессии гена *IL-17* в мононуклеарных клетках больных псориазом, с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, с аналогичным показателем больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию.

Статистически значимые различия в уровнях экспрессии ($p < 0,05$) обозначены символом (*)

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что группы пациентов с диагнозом псориаз, не перенесших коронавирусную инфекцию, и пациенты с псориазом, у которых после перенесенной коронавирусной инфекции наблюдалось обострение заболевания, существенно различаются на молекулярном уровне по уровню экспрессии генов ключевых провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-17.

При помощи иммуноферментного анализа мы подтвердили дифференциальную экспрессию IL6 и IL17 на белковом уровне. Результаты ELISA анализа, выполненного на тех же группах образцов, выявили более интенсивное

накопление IL6 и IL17 в мононуклеарных клетках больных псориазом, с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, по сравнению с аналогичным показателем больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию (Рисунки 11, 12). Уровень IL6, в мононуклеарных клетках больных псориазом, с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, составил $389,5 \pm 54,4$ пг / мл ($p < 0,05$), тогда как у больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию – $268,8 \pm 61$ пг/мл ($p < 0,05$).

Уровень IL17, также был значительно выражен в мононуклеарных клетках больных псориазом, с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, и составил $798 \pm 122,1$ пг / мл ($p < 0,05$), тогда как у больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию – $560,4 \pm 122,1$ пг / мл ($p < 0,05$).

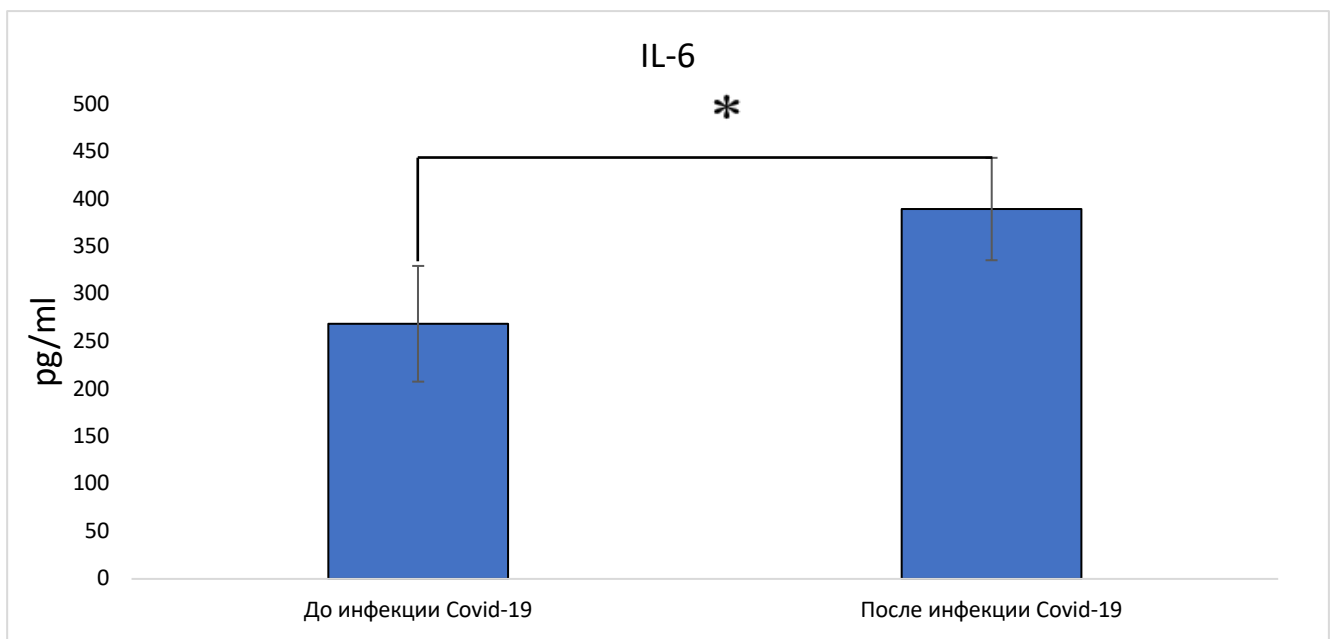


Рисунок 11 – Результаты анализа накопления белка IL6 в мононуклеарных клетках больных псориазом, с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, с аналогичным показателем больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию.

Статистически значимые различия в уровнях экспрессии ($p < 0,05$) обозначены символом (*)

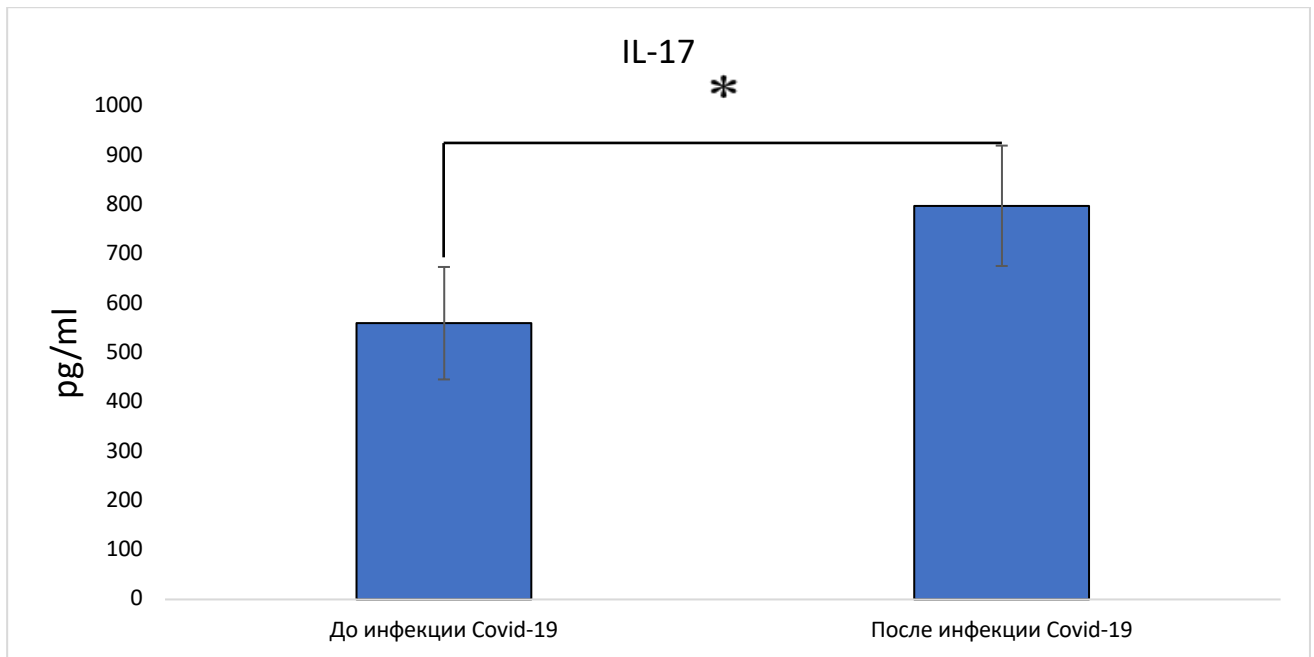


Рисунок 12 – Результаты анализа накопления белка IL17 в мононуклеарных клетках больных псориазом, с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, с аналогичным показателем больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию.

Статистически значимые различия в уровнях экспрессии ($p < 0,05$) обозначены символом (*)

Таким образом, результаты исследования указывают на значимые различия между клиническими группами пациентов с псориазом, не инфицированных коронавирусом, и теми, у кого после перенесенного COVID-19 наступило обострение заболевания. Эти различия отражаются на молекулярно-генетическом уровне, включая вариации в профилях экспрессии генов провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-17, а также в уровнях накопления белков. Это даёт основание полагать, что инфекция SARS-CoV-2 существенно влияет на развитие обострения псориатического процесса.

3.4. Клиническая картина

Среди пациентов, находившихся на стационарном лечении с обострением псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции, преобладал распространённый псориаз, экссудативная форма. В частности, 7 пациентов были госпитализированы с диагнозом псориатической эритродермии, у 47 больных отмечалось сочетание псориаза с конкурирующим диагнозом токсикодермии.

Токсикодермия проявлялась преимущественно в виде эритематозных элементов, с преимущественной локализацией на туловище, конечностях и крупных кожных складках (паховых, подмышечных, у женщин под молочными железами). Распространенность высыпаний варьировала от единичных элементов до сливных очагов, занимающих анатомические области. В пределах очагов отмечалось крупнопластинчатое шелушение, иногда с преимущественным эксцентрическим расположением.

Вероятной причиной данной реакции могло быть как влияние вируса, так и применяемые противовирусные, иммуномодулирующие и нестероидные противовоспалительные препараты в комбинированных схемах терапии по поводу инфекции COVID-19.

Псориатические высыпания были представлены инфильтрированными папулами розовой окраски, сливающимися в обширные бляшки, занимающими анатомические области, в пределах бляшек отмечалось обильное шелушение и желтовато-серые чешуйко-корки. Характерной особенностью клинического течения псориаза среди пациентов с обострением псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции являлась значительная распространённость высыпаний – более 80 % поверхности тела, что существенно превышало показатели предыдущих обострений, при которых поражённая площадь кожи составляла 35–40% у той же выборки больных. Высыпания отличались выраженной степенью инфильтрации и наличием экссудативного компонента. Все пациенты (100%) отмечали выраженный зуд, что отражает значительное влияние заболевания на качество жизни.

Средний индекс PASI при поступлении составил $66 \pm 1,8$ (распространенность высыпаний более чем на 80% тела), что соответствует тяжелым формам псориаза, при сравнении с клинической картиной при предыдущих обострениях (до перенесенной коронавирусной инфекции средний индекс PASI $42 \pm 4,6$).

На Рисунке 13 представлен клинический случай с двумя самостоятельными дерматологическими процессами с целью демонстрации очевидной клинической разницы между проявлениями токсикодермии и псориаза.



Рисунок 13 – Клиническое различие элементов токсикодермии (а) и псориаза (б)

Процессы различимы по первичным элементам, характеру инфильтрации и типу шелушения. Псориатические очаги (б) представлены инфильтрированными папулами и бляшками с четкими границами и выраженной инфильтрацией, с шелушением серебристо-белого цвета и местами визуализирующимися чешуйко-корками. В то же время выявляются эритематозные очаги без инфильтрации, мягкие при пальпации, с эксцентричным мелкопластинчатым шелушением, что соответствует реактивному воспалительному процессу – токсикодермии (а).

Таким образом, различие первичных элементов и морфологических характеристик позволяет аргументированно разграничить обострение хронического пролиферативного процесса – псориаза и острое воспалительное поражение кожи – токсикодермию, тем самым подтверждая клиническое сочетание двух заболеваний.

3.5. Клинические случаи

Клинические случаи № 1, 2 обобщены и представлены с целью отражения классической клинической картины заболевания у пациентов с обострением псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции (Рисунки 14-17).

Продemonстрированные пациенты страдают псориазом более 10 лет. Обострения у этих больных отмечались 1–2 раза в год и до настоящего обострения купировались без применения системной иммуносупрессивной терапии. Текущее обострение возникло после перенесенной коронавирусной инфекции в течение 1-2 мес., согласно анамнестическим данным.

При клинической оценке кожного процесса отмечалась выраженная воспалительная инфильтрация, сочетающаяся с усилением экссудативных проявлений, таких как отёчность, формирование корок, пропитанных серозным экссудатом. Подобная симптоматика указывает

на активное воспаление с преобладанием экссудативного компонента, что характерно для острых воспалительных дерматозов.

Наряду с этим наблюдаются разнообразные токсикодермические проявления, включая выраженную эритему, шелушение, а также субъективные ощущения в виде зуда и жжения, что свидетельствует о системной кожной реакции на воздействие экзогенных или эндогенных токсических факторов. Клиническая картина сопровождалась тенденцией к быстрому распространению патологических элементов, зачастую с генерализацией кожного процесса.

При развитии псориатической эритродермии, а также при субтотальном поражении кожи (так называемая парциальная форма эритродермии), кожные покровы приобретали ярко-розовую окраску, местами с буровато-красным оттенком. Отмечались признаки диффузной инфильтрации и отёчности кожи, сопровождающиеся ощущением сухости и стянутости.

Для всех перечисленных клинических вариантов псориаза – экссудативной формы, псориатической эритродермии и её парциальной разновидности были характерны проявления классической псориатической триады: симптома «стеаринового пятна», «терминальной плёнки» и «точечного кровотечения», однако в случаях, где превалировали экссудативные явления, псориатическая триада была воспроизводима с трудом.

У части пациентов дополнительно наблюдалась изоморфная реакция (феномен Кёбнера), проявляющаяся возникновением свежих псориатических высыпаний в местах механической травматизации кожи.

При состоянии псориатической эритродермии или парциальной псориатической эритродермии были выражены симптомы интоксикации: гипертермия (повышение температуры тела до 38°C), а также полиаденит, слабость.

Клинический случай №1

Рисунок 14 – Пациент Н. Фото до начала терапии.
Основной диагноз: распространенный псориаз, экссудативная форма,
прогрессирующая стадия



Рисунок 15 – Пациент Н. Фото до начала терапии.
Основной диагноз: распространенный псориаз, экссудативная форма,
прогрессирующая стадия

На коже туловища, верхних и нижних конечностей патологический кожный процесс представлен инфильтрированными папулами, сливающимися в обширные бляшки, в пределах которых обильное шелушение серебристо-белого цвета,

рыхлые чешуйко-корки, пропитанные серозным экссудатом, а также многочисленные точечные и линейные эскориации, покрытые серозно-геморрагическими корочками.

Клинический случай №2



Рисунок 16 – Пациент Т. Фото до начала терапии.
Основной диагноз: Распространенный псориаз, экссудативная форма, прогрессирующая стадия. Конкурирующий диагноз: Токсидермия.
Область головы, ушных раковин, лица и шеи

На коже волосистой части головы визуализируются инфильтрированные папулы, сливающиеся в обширные бляшки, местами выходящие на гладкую кожу лба и шеи, образуя, т.н. «псориатическую корону», в пределах которых шелушение серебристо-белого цвета, рыхлые желтоватые чешуйко-корки, пропитанные серозным экссудатом. Кожа лица и ушных раковин также вовлечена в патологический процесс, отмечаются высыпания псориатического характера. На коже шеи на фоне разлитой эритемы мелкопластинчатое шелушение серебристо-белого цвета и краевое крупнопластинчатое шелушение.



Рисунок 17 – Пациент Т. Фото до начала терапии.
Основной диагноз: Распространенный псориаз, экссудативная форма, прогрессирующая стадия. Конкурирующий диагноз: Токсидермия.
Область пахово-бедренных складок, бедер, ягодиц

Визуализируются очаги эритемы с крупнопластинчатым шелушением, а также многочисленные инфильтрированные папулы, сливающиеся в бляшки насыщенно-розовой окраски, на поверхности которых визуализируются рыхлые чешуйко-корки, пропитанные экссудатом.

Клинический случай №3

Случай дебюта псориаза после перенесённой коронавирусной инфекции. Мужчина С. 18 лет, заболел остро, в течение 2 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции появились диссеминированные высыпания на коже волосистой части головы, лица, верхних и нижних конечностей. Обратился к дерматологу по месту жительства, выставлен диагноз псориаз, амбулаторно назначено местное лечение. Несмотря на проводимую терапию, отметил прогрессирование кожного процесса, в связи с чем при повторном обращении был направлен на стационарное лечение в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» филиал «Клиника им. В. Г. Короленко».

По данным лабораторного обследования при поступлении в круглосуточный стационар: показатели общего анализа крови и мочи – без отклонений; в биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение общего билирубина (32,2 мкмоль/л). По результатам инструментального обследования – ультразвукового исследования органов брюшной полости впервые выявлены эхографические признаки незначительной гепатомегалии, умеренных диффузных изменений поджелудочной железы. Консультирован врачом-терапевтом: противопоказаний для проведения цитостатической терапии не имеет, рекомендован лабораторный контроль в динамике.

Локальный статус при поступлении: Патологический процесс на коже носит хронический распространенный характер. Локализуется на коже лица, ушных раковин, волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей, ягодиц. Представлен мономорфными высыпаниями, в виде округлых папул розового цвета до 0,5 см в диаметре, на поверхности которых визуализируется шелушение серебристо – белого цвета, чешуйко-корки, пропитанные серозным экссудатом. По периферии элементов визуализируется ободок Пильнова. Псориатическая триада положительная. Положительный феномен Кёбнера (Рисунки 18, 19). Слизистые оболочки интактны.



Рисунок 18 – Дебют псориаза. Каплевидный псориаз



Рисунок 19 – Дебют псориаза. Каплевидный псориаз

3.6. Проводимая терапия в период госпитализации (на стационарном лечении)

Алгоритм терапии для каждого пациента разрабатывался индивидуально, с учетом коморбидного фона, особенностей клинической картины и данных анамнеза, с использованием современных методов и медикаментов, разрешенных к применению в России, а также физиотерапии и эфферентных методик. В качестве вспомогательного метода лечения при тяжёлых формах заболевания применяется экстракорпоральная детоксикация, в частности плазмаферез. Терапевтический эффект данной процедуры патогенетически обусловлен её выраженным иммуномодулирующим потенциалом, реализующимся посредством элиминации из системного кровотока широкого спектра биологически активных молекул и клеточных элементов. В ходе плазмафереза удаляются циркулирующие иммуноглобулины различных классов, компоненты системы комплемента, провоспалительные цитокины (интерлейкины), медиаторы воспаления (простагландины), иммунные комплексы типа «антиген–антитело», а также определённые популяции и субпопуляции Т-лимфоцитов. Указанные изменения способствуют коррекции дисбаланса иммунного ответа и снижают интенсивность патологических аутоиммунных реакций, что обеспечивает клиническое улучшение и потенцирует эффективность базисной терапии.

Все пациенты, находившиеся на стационарном лечении с обострением псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции, получали неспецифическую противовоспалительную (дезинтоксикационную и десенсибилизирующую) терапию, а также комбинированное наружное лечение (кератолитические мази, топические кортикостероиды). Однако ввиду тяжести и распространенности кожного процесса была необходимость присоединения цитостатических препаратов, а именно метотрексата (139 человек); ввиду невозможности присоединения цитостатических препаратов (плохая переносимость, низкая эффективность по опыту прошлого применения) у 2 пациентов препаратом выбора был циклоспорин. У пациентов, чья клиническая

картина осложнялась сопутствующей токсидермией, псориаз протекал по эритродермическому типу, или ввиду торпидности к проводимой терапии, в лечении применялись системные глюкокортикостероиды.

Так как в ряде случаев применялась системная цитостатическая и/или иммуносупрессивная терапия, коморбидный фон некоторых больных был отягощен заболеваниями гепатобилиарной системы (*стеатоз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический вирусный гепатит В и С*) или отмечалось повышение уровня печеночных трансаминах на момент поступления, в составе комбинированной терапии применялись гепатопротекторные средства: 186 пациентов получали натрия глицирризинат+фосфолипиды, 85 пациентов получали адеметионин; т.е. 100% пациентов получало гепатопротекторную терапию, из них 71 пациент получал 2 гепатопротектора одновременно. С целью снижения толерантности к базисной медикаментозной терапии, лечения клинических проявлений основного заболевания в терапевтическую программу был включен курс процедур плазмафереза у 53 больных. Вышеизложенное отражено на Рисунке 20.

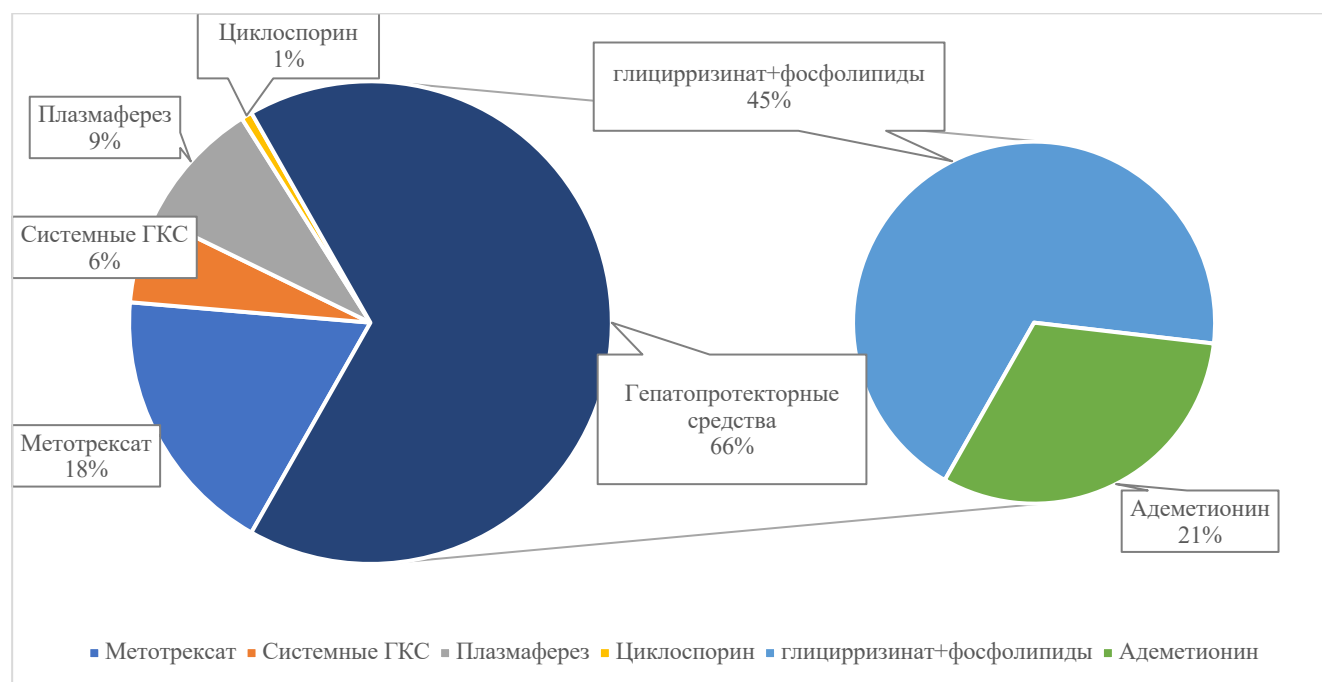


Рисунок 20 – Проводимая терапия на стационарном лечении

Для оценки эффективности проводимого лечения пациенты были распределены на несколько групп с учётом длительности госпитализации (количество койко-дней) и динамики снижения индекса PASI (Таблица 7).

Распределение пациентов по терапевтическим группам осуществлялось с учётом клинической тяжести состояния, наличия или отсутствия коморбидной патологии, а также профиля переносимости различных классов препаратов. В основу стратификации легли показания и противопоказания к применению ключевых методов системной терапии – метотрексата, плазмафереза и глюкокортикостероидов, гепатопротекторных средств.

Группа пациентов, не получавшая системной и/или эфферентной терапии, в Таблице 7 отдельно не представлена.

1) Пациенты с умеренной активностью воспалительного процесса, стабильным соматическим фоном и удовлетворительной функцией печени были отнесены к группе монотерапии метотрексатом.

2) В случаях высокой активности заболевания, выраженного системного воспалительного синдрома и резистентности к базовой терапии применялись комбинированные схемы лечения, включающие системные глюкокортикостероиды и/или эфферентные методы терапии (плазмаферез).

Назначение плазмафереза обосновывалось необходимостью быстрого снижения циркулирующих патогенных медиаторов и токсических метаболитов, особенно в случаях тяжёлого или осложнённого течения заболевания – наличия явлений токсикодермии, при отсутствии противопоказаний к данному методу.

Использование глюкокортикостероидов было показано пациентам с выраженными клиническими проявлениями воспаления, требующими быстрого противовоспалительного и иммуномодулирующего эффекта, при отсутствии противопоказаний (псориатическая эритродермия, токсидермия).

3) Комбинации трёх методов (метотрексат + системные ГКС + плазмаферез) применялись в наиболее тяжёлых случаях, при генерализации кожного процесса и выраженного интоксикационного синдрома.

4) Обязательным компонентом в терапии всех групп являлось включение гепатопротекторов (адеметинин, натрия глицирризинат+фосфолипиды), как на фоне приёма потенциально гепатотоксичных препаратов (метотрексат, системные ГКС), так и при исходном нарушении функции печени.

Такой подход к распределению пациентов по группам обеспечивал персонифицированный выбор терапии, ориентированный на клинические и лабораторные параметры, а также на оценку соотношения пользы и потенциального риска.

Группы представлены следующим образом:

1. Пациенты, получавшие в качестве основной терапии цитостатический препарат из группы антиметаболитов – р-р метотрексата.

2. Пациенты, которым кроме терапии метотрексатом проводились сеансы плазмафереза.

3. Пациенты, которым проводилась терапия системными глюкокортикостероидами (р-р преднизолона, р-р дексаметазона, р-р бетаметазона) в сочетании с цитостатической (иммуносупрессивной) терапией (метотрексат) без плазмафереза.

4. Пациенты, которым проводилась терапия системными ГКС без метотрексата, но с использованием эфферентных методик – сеансов плазмафереза.

После последовательного применения критериев включения и невключения исходная когорта их 201 пациента редуцировалась до 152 человек, составивших аналитическую выборку для оценки эффективности проведенной терапии.

Таблица 7 – Оценка эффективности проведенной терапии

Группы пациентов	Уровень PASI при поступлении, $M \pm \sigma$	Уровень PASI на момент выписки, $M \pm \sigma$
Группа №1	65,3±3,38*	27,3 ± 1,8*
Группа №2	66,8±2,1*	19,5 ± 2,4*
Группа №3	67,21±2,3*	24,3 ± 2,69*
Группа №4	64,14±1,2*	25,7 ± 2,23*
Примечание: *p < 0,05		

Цитостатическая терапия была предпочтительным методом лечения у пациентов с уровнем PASI на момент поступления 66-70, что клинически соответствует распространенному псориазу, состоянию эритродермии. Так, в группе №1 ключевым препаратом в лечении был Метотрексат, к моменту выписки отмечалось снижение индекса PASI 50-75%, а средняя продолжительность пребывания в суточном стационаре составила 13 дней.

У пациентов с тяжелым, торпидным течением кожного процесса, при сочетании псориатического процесса с явлениями токсикодермии, с целью улучшения микроциркуляции, дезинтоксикации, направленного действия на иммунореактивность организма, к цитостатической терапии в качестве основной методики был выбран плазмаферез. В данной группе (№2) уровень PASI на момент поступления составлял $66,8 \pm 2,1$ ($p < 0,05$), к моменту выписки снижение индекса PASI 75%, а средняя продолжительность пребывания в суточном стационаре составила 15 дней.

У части пациентов, с генерализованным кожным процессом, также при сочетании обострения псориаза и явлений токсикодермии, при наличии противопоказаний к эфферентным методикам, к проводимой цитостатической терапии были добавлены системные глюкокортикостероидные средства – группа №3, так, в среднем в группе индекс PASI при поступлении составлял $67,21 \pm 2,3$ ($p < 0,05$), к моменту выписки динамика PASI промежуточная между 50-75%, что свидетельствует о значительном улучшении кожного процесса, однако такая динамика индекса PASI обусловлена первоначально тяжелым кожным процессом; количество койко-дней в данной группе 12-14.

В группе пациентов №4, где были ограничения по использованию цитостатических средств, но были показания к назначению системных глюкокортикостероидов, в терапевтическую программу которых были в последующем включены процедуры плазмафереза, динамика PASI на момент выписки 75%, среднее количество койко-дней 13 (1 пациент был выписан на 3 день госпитализации, как контактное лицо с COVID-19 из стационара в соответствии с постановлением от 22 мая 2020 г. об утверждении санитарно-эпидемиологических

правил СП 3.1.3597-20, с целью амбулаторного наблюдения на дому участковым терапевтом – в статистической обработке учтен не был).

Такая длительность нахождения в условиях суточного стационара, может быть обусловлена тяжестью и торпидностью к изначально проводимому лечению, а также достоверно установлено, что наличие у пациента коморбидных заболеваний является независимым предиктором пролонгирования стационарного лечения и увеличивает риск осложнений, а также накладывает ограничения в назначении как системного лечения, так и эфферентных методик.

Прослеживается тенденция к хорошему, пролонгированному клиническому ответу на терапию с применением комбинированных методик, так как это позволяет воздействовать на несколько звеньев патогенеза воспалительного процесса.

3.7. Динамика уровня содержания цитокинов в сыворотке крови

Были исследованы уровни некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у 20 больных с обострением псориаза до и после проведения процедур плазмафереза (Таблица 8).

Таблица 8 – Изменения уровней некоторых IL в плазме крови, определенные методом ИФА (пг/мл) в процессе терапии с применением эфферентных методов лечения

IL	Норма	До	После 1-й процедуры	Через 14 дней (после 3 процедур)
IL-13, пг/мл	0-44,4	20,85±13,83	13,34±9,54	13,54±7,2
IL-10, пг/мл	0-31	29,02±10,56	23,3±8,3	18,24±8,72
IL-17a, пг/мл	<10	44,5±42,3	44,9±43,1	37,66±35,64
IL-31, пг/мл	55-280	2045,1±2015,8	2063,16±2036,48	2024,41±1998,09
IL-18, пг/мл	100-200	902,55±446,59	439,2±26,64	417,3±18,43

Важно отметить значительное повышение IL-31 до начала проведения эфферентной терапии. Повышенный сывороточный уровень IL-31 частично

объясняет токсидермические проявления и интенсивный зуд, отражая его участие в воспалении и активации нервных окончаний кожи. Для наглядности данные сведения отражены на Рисунках 21–24.

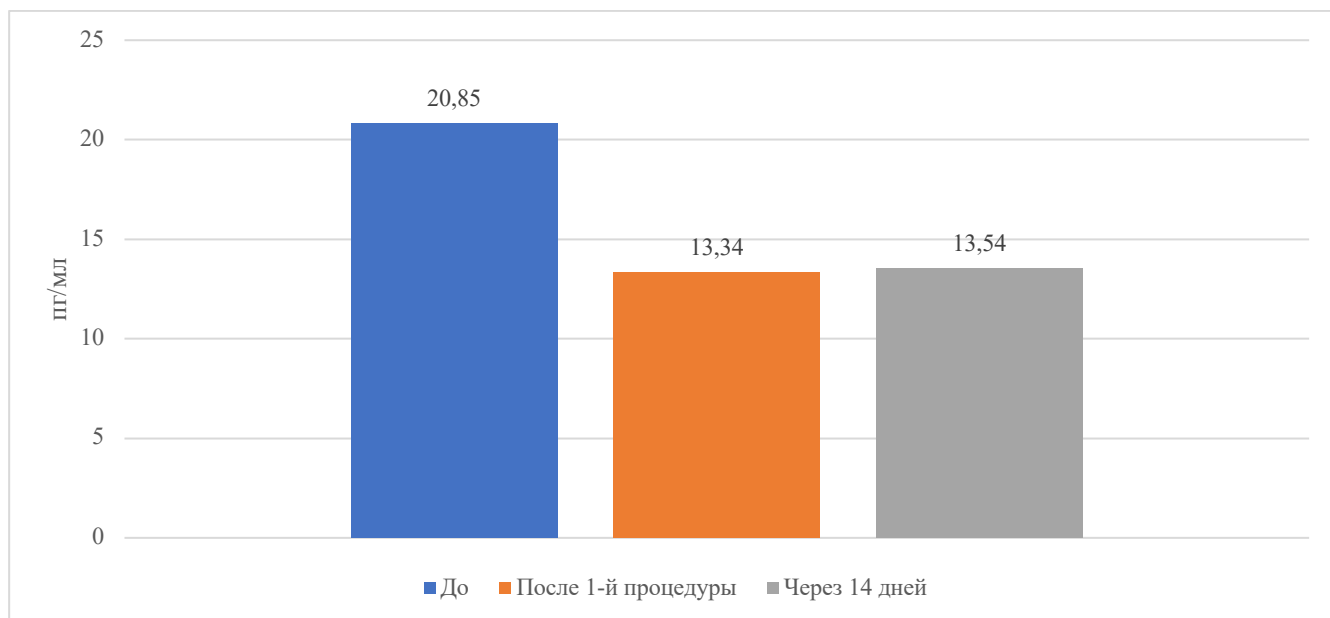


Рисунок 21 – Изменения уровня IL-13 в плазме крови, определенного методом ИФА (пг/мл) в процессе терапии с применением эфферентных методов лечения

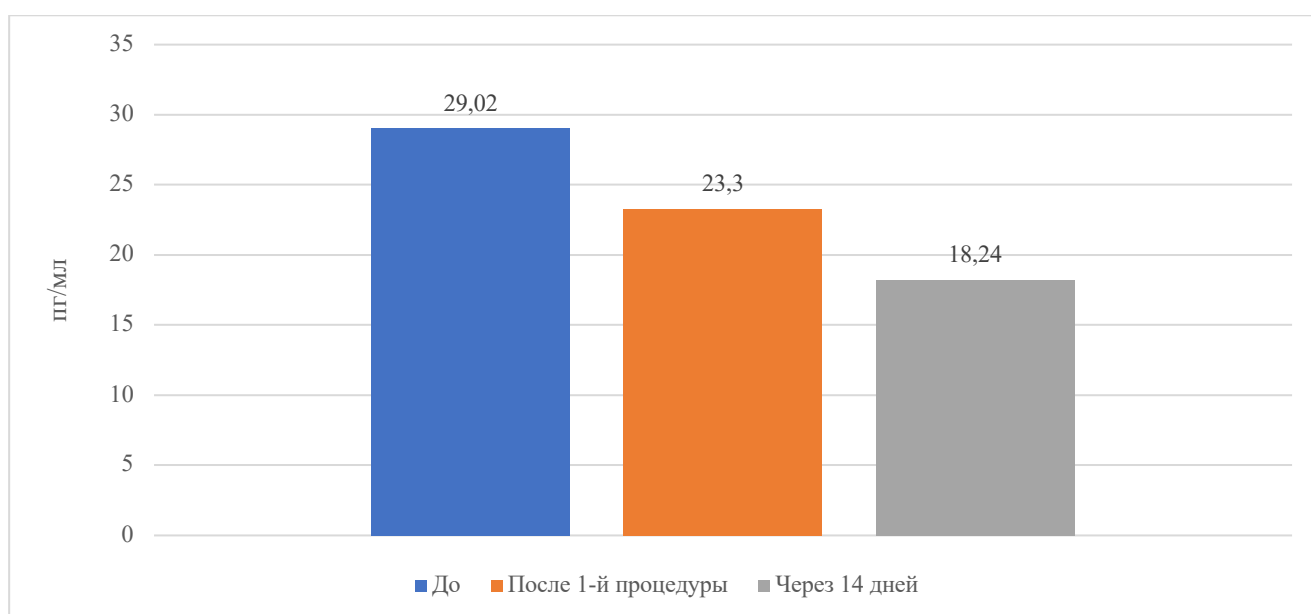


Рисунок 22 – Изменения уровня IL-10 в плазме крови, определенного методом ИФА (пг/мл) в процессе терапии с применением эфферентных методов лечения

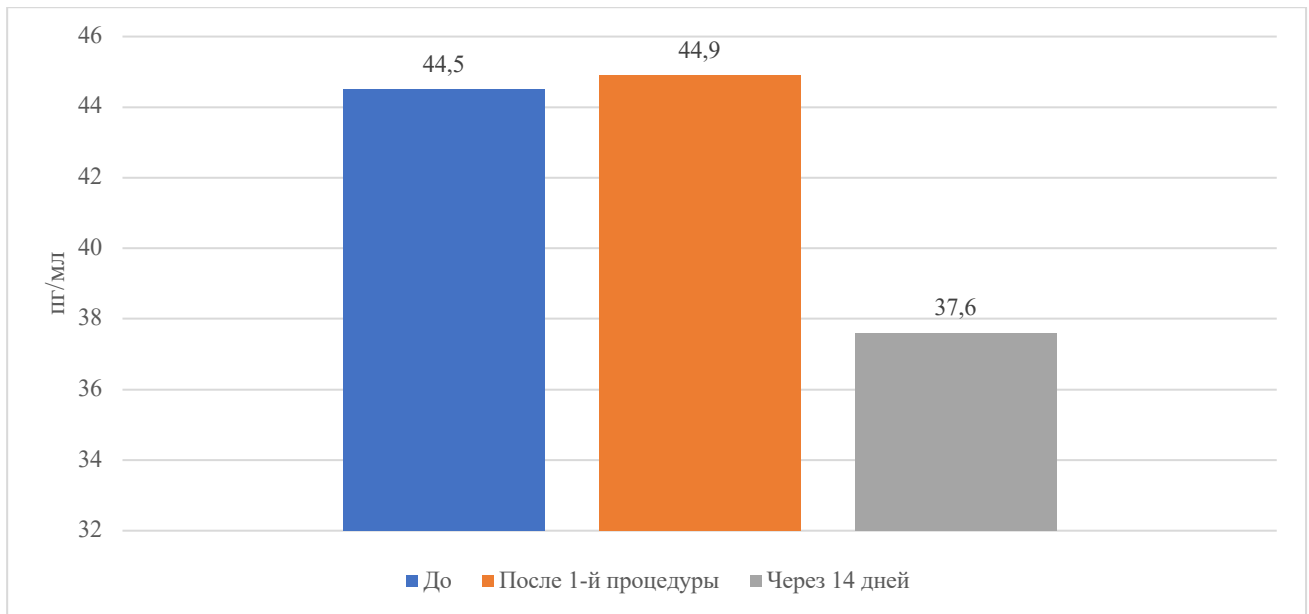


Рисунок 23 – Изменения уровня IL-17А в плазме крови, определенного методом ИФА (пг/мл) в процессе терапии с применением эфферентных методов лечения

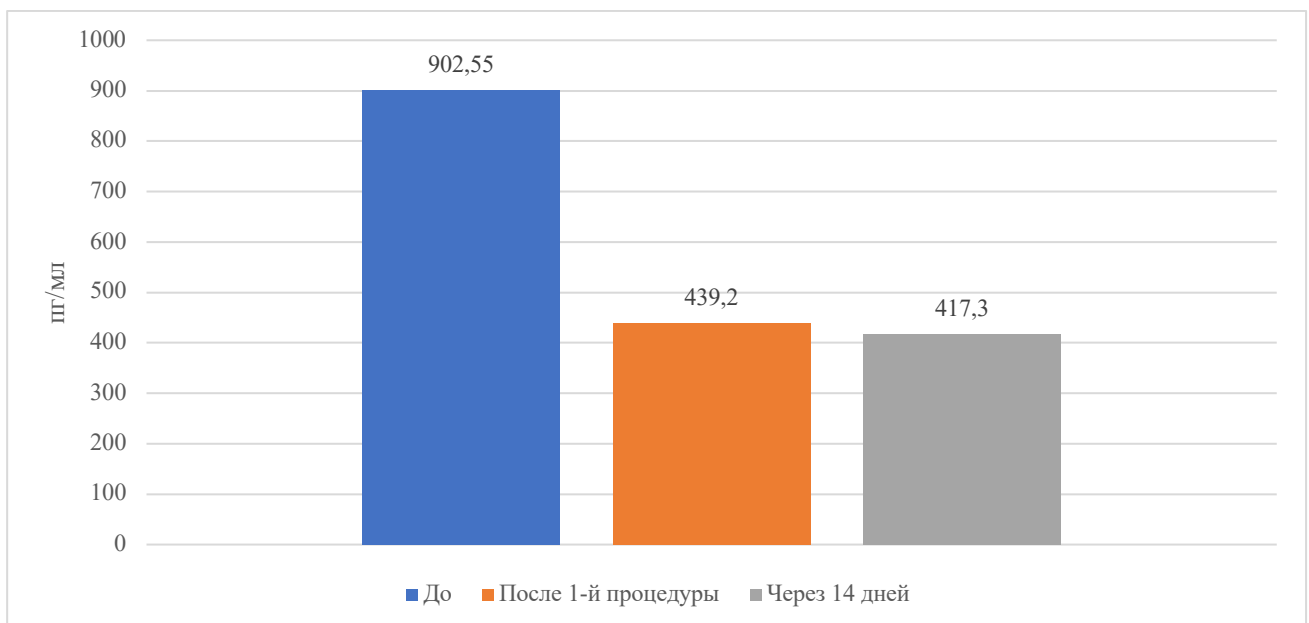


Рисунок 24 – Изменения уровня IL-18 в плазме крови, определенного методом ИФА (пг/мл) в процессе терапии с применением эфферентных методов лечения

Из Таблицы 8 и Рисунков 21-24 следует, что плазмаферез эффективно снижает цитокины системного воспаления (IL-18, IL-13, IL-10) – это может

означать, что большая часть этих цитокинов циркулирует в свободной форме в плазме, и их можно физически удалить при помощи плазмафереза.

- IL-18 снижается особенно резко, что важно, т.к. он участвует в запуске воспаления и активации иммунных клеток.

- IL-17A устойчив к снижению, возможно он циркулирует в меньших количествах в плазме, либо быстро компенсируется за счёт клеточной продукции после удаления из плазмы. Слабое снижение IL-17A говорит о частичном или ограниченном влиянии плазмафереза на Th17-ось, которая более устойчива к быстрой модуляции.

- Незначительное транзиторное повышение IL-31 после первой процедуры плазмафереза, с последующим снижением к 14 дню (Рисунок 25), вероятно, отражает феномен рикошета (rebound effect) - кратковременную компенсаторную гиперпродукцию в ответ на снижение других цитокинов (особенно IL-10, IL-13, IL-18). Также возможно участие механизмов тканевого высвобождения и нейроиммунной регуляции. Отложенное снижение IL-31 согласуется с общим снижением системного воспаления и стабилизацией иммунного гомеостаза.

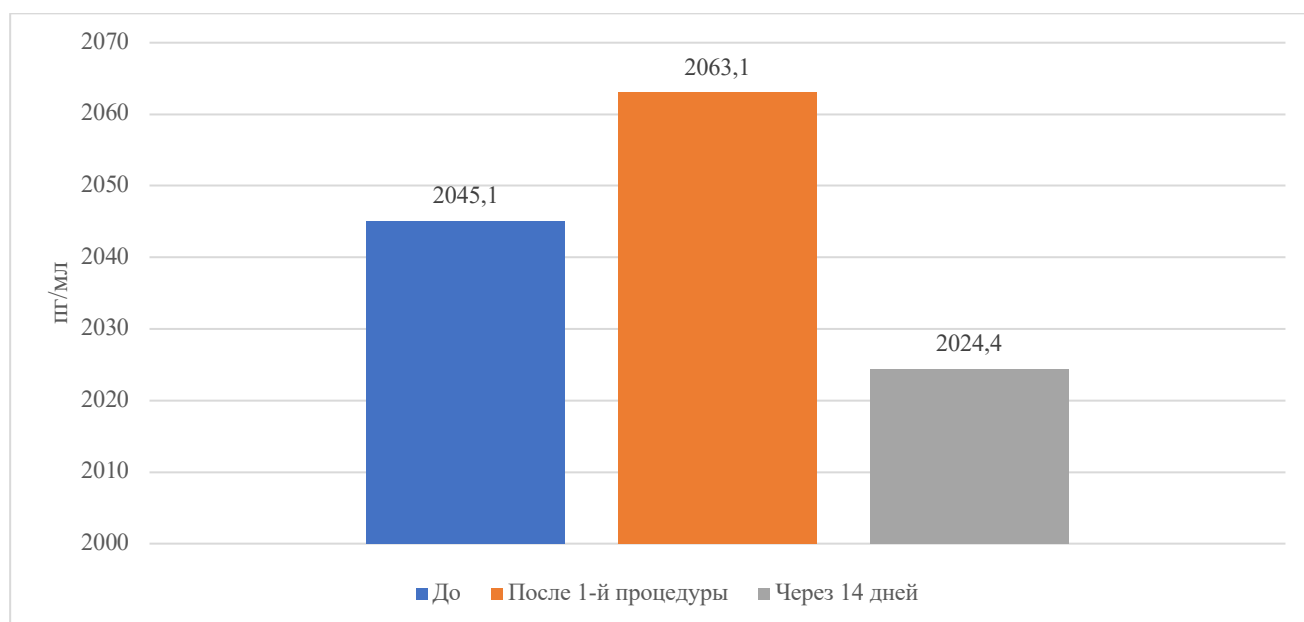


Рисунок 25 – Изменения уровня IL-31 в плазме крови, определенного методом ИФА (пг/мл) в процессе терапии с применением эфферентных методов лечения

3.8. Клинические случаи до и после лечения

Динамика клинической картины у пациента с обострением псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции на фоне лечения представлена на Рисунках 26–29.



Рисунок 26 – Состояние псориатической эритродермии до лечения



Рисунок 27 – Состояние псориатической эритродермии до лечения



Рисунок 28 – Псориатическая эритродермия, стадия регресса – на фоне проведенной терапии



Рисунок 29 – Псориатическая эритродермия, стадия регресса – на фоне проведенной терапии

3.9. Отдаленные результаты

Пациенты после выписки находились под наблюдением, проводилась регулярная оценка дерматологического статуса, в Таблице 9 зафиксированы сведения, полученные спустя 6 месяцев после выписки из круглосуточного стационара. Согласно полученным данным, наилучшая тенденция к стойкой ремиссии и дальнейшее снижение уровня PASI прослеживается в группе пациентов, получавших комбинированное лечение, а именно цитостатическую терапию (р-р метотрексата), гепатопротекторную терапию и эфферентные методики лечения (плазмаферез). В данной группе через 6 месяцев зафиксированных обострений не было, пациенты продолжали наблюдение в амбулаторном звене.

Таблица 9 – Оценка эффективности проведенной терапии через 6 месяцев

Группы пациентов	Уровень PASI на момент выписки $M \pm \sigma$	Уровень PASI через 6 месяцев $M \pm \sigma$
Группа №1	$27,3 \pm 1,8^*$	$14,1 \pm 2,1^*$
Группа №2	$19,5 \pm 2,4^*$	$9,2 \pm 2,1^*$
Группа №3	$24,3 \pm 2,69^*$	$13,4 \pm 2,54^*$
Группа №4	$25,7 \pm 2,23^*$	$14,6 \pm 2,4^*$
Примечание: $*p < 0,05$		

В то время как среди других групп пациентов стойкая ремиссия не была достигнута, о чем говорят средние значения уровня PASI. Применение комбинированных терапевтических методик, включающих плазмаферез, метотрексат и гепатопротекторные средства демонстрирует высокую клиническую эффективность за счёт комплексного воздействия на различные звенья патогенеза заболевания и приводит к пролонгированному положительному результату.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что зачастую в роли триггеров, запускающих патологический процесс у пациентов с генетической предрасположенностью к псориазу, могут выступать инфекционные заболевания. Среди причин развития тотального поражения кожи – одной из наиболее тяжелых клинических форм болезни – псориатической эритродермии обсуждаются такие, как стресс, нерациональная наружная и системная терапия, инфекции – как очагового характера, обусловленные дисбалансом микробиоценоза кожи на фоне иммунодефицита, так и системные вирусные или бактериальные инфекции, привычные интоксикации, травматизация кожи, метаболический синдром (сахарный диабет, нарушения обменных процессов и патологические состояния печени, атеросклероз), прием некоторых лекарственных препаратов.

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенетических механизмов развития псориаза, которые включают активацию врождённого и адаптивного иммунного ответа, дисбаланс уровня про- и противовоспалительных цитокинов, генетическую предрасположенность, остаётся высокой актуальность изучения триггерных факторов псориаза.

Инфекции могут не только запускать иммуноопосредованный воспалительный каскад, но и менять клиническое течение заболевания, определяя его дебют, форму и тяжесть. Кроме того, некоторые инфекционные триггеры, в частности коронавирусная инфекция – может приводить к рецидивирующему или торпидному течению псориаза, а также снижать эффективность «классической» терапии.

Изучение роли инфекционных факторов в патогенезе псориаза, а также их взаимодействия с иммунной системой и влияние на клинические проявления заболевания представляется научно обоснованным и практически значимым. Это необходимо для оптимизации диагностических и терапевтических подходов, особенно в условиях роста торпидных форм заболевания.

Под нашим наблюдением после 2020 г. на стационарном лечении в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» филиал «Клиника им. В. Г. Короленко» находился 201 пациент с обострением псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции. Также был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 158 пациентов из той же группы, находившихся там же на стационарном лечении до 2020 г. с диагнозом распространенный псориаз.

Результаты исследования показывают, что наибольшее число пациентов с псориазом наблюдается в возрастной группе от 31 до 60 лет со стажем заболевания от 1 до 20 лет, что соответствует типичному возрасту начала болезни и фазе её активного течения. Хронический характер псориаза подтверждается высокой долей пациентов старше 60 лет, болеющих более 20 лет. Одновременно наличие пациентов с длительностью болезни менее одного года во всех возрастных категориях, включая пожилых, может свидетельствовать о возможном позднем начале заболевания. Распределение длительности заболевания псориазом среди различных возрастных и половых групп показывает, что наименьшее количество пациентов, независимо от пола, болеют менее одного года. Это может объясняться постепенным появлением симптомов, характерным для клинической картины псориаза, а также вероятными задержками в установлении окончательного диагноза.

При клинической оценке группы больных с псориазом, у которых обострение развилось на фоне перенесённой инфекции, обращает на себя внимание выраженная воспалительная инфильтрация в поражённых кожных участках. Она сопровождается значительным усилением экссудативных проявлений, что свидетельствует о повышенной активности воспалительного процесса. Помимо этого, отмечается широкая распространённость кожного поражения, часто достигающая субтотальных или даже тотальных масштабов, что указывает на тяжесть и агрессивность обострения. Также при состоянии псориазической эритродермии или парциальной псориазической эритродермии отмечались симптомы интоксикации: гипертермия (повышение температуры тела до 38°C), полиаденит, слабость. Такие клинические особенности отражают комплексное

взаимодействие инфекционного фактора с иммунопатогенезом псориаза, приводя к усилению местного воспаления, активации провоспалительных медиаторов и прогрессированию кожного процесса.

Наряду с этим наблюдаются разнообразные токсидермические проявления, включая выраженную эритему, шелушение, а также субъективные ощущения в виде зуда и жжения, что свидетельствует о системной кожной реакции на воздействие экзогенных или эндогенных токсических факторов. Клиническая картина сопровождалась тенденцией к быстрому распространению патологических элементов, зачастую с генерализацией кожного процесса.

При обследовании пациентов в период обострения псориаза в общем анализе крови выявлялись комплексные изменения, отражающие как гемодинамические сдвиги, так и активность воспалительного процесса. Наблюдались признаки гемоконцентрации, свидетельствующие о снижении объёма плазмы крови и относительном увеличении концентрации форменных элементов. Одновременно отмечались характерные для воспаления показатели - лейкоцитоз и ускоренное СОЭ, что указывает на активацию иммунного ответа и усиление системного воспалительного процесса. Эти изменения подтверждают участие как гемодинамических, так и иммунологических факторов в патогенезе обострения псориаза.

У значительной части пациентов наблюдались признаки печёночного повреждения, которое может быть обусловлено прямым вирусным поражением гепатоцитов и холангиоцитов, цитокиновым штормом, лекарственной гепатотоксичностью (особенно при использовании противовирусных, антибиотиков и жаропонижающих средств), а также обострением фоновых хронических заболеваний печени.

Что касается специфических антител, определяемых к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа, а именно иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-CoV-2 – данный класс антител считается достоверным маркером перенесённой коронавирусной инфекции. Специфические антитела класса IgG начинают выявляться, как правило, через 10–14 дней после появления первых симптомов

COVID-19 и могут сохраняться в организме в течение нескольких месяцев, а в ряде случаев – до года. Это делает IgG надёжным показателем сероконверсии и наличия иммунного ответа на перенесённую инфекцию.

Научные исследования подтверждают высокую чувствительность и специфичность большинства серологических тестов на IgG, что обеспечивает их диагностическую ценность при ретроспективной оценке инфекции и эпидемиологическом мониторинге.

Тем не менее, уровень IgG не коррелирует с тяжестью клинического течения COVID-19. Пациенты с лёгкой формой заболевания могут иметь сопоставимые или даже более высокие уровни антител по сравнению с теми, кто перенёс тяжёлую форму. Это указывает на сложный характер иммунного ответа, в котором важную роль играют не только гуморальные, но и клеточные механизмы защиты.

Проводилась оценка изменений уровней экспрессии ключевых провоспалительных цитокинов в двух сравниваемых группах с целью анализа особенностей воспалительного ответа и возможных различий в иммунной активации между ними. Исследование проводилось среди пациентов с псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию, больных псориазом с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, а также среди здоровых добровольцев.

Были выявлены статистически значимые различия при сравнении уровней экспрессии гена *IL6* и *IL17*. Так у больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию, уровень экспрессии *IL6* превышает аналогичный показатель у здоровых добровольцев в 74 раза.

В то же время у пациентов с псориазом, у которых после перенесённой коронавирусной инфекции отмечалось обострение заболевания, уровень экспрессии гена *IL6* оказался повышен в 178 раз по сравнению с уровнем, зарегистрированным у здоровых добровольцев. Аналогичная ситуация при сравнении экспрессии гена *IL17*. Уровень экспрессии данного гена у больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию, превышает аналогичный показатель у здоровых добровольцев в 125 раз. Тогда как при сравнении уровней

экспрессии у пациентов с обострением псориаза после перенесённой коронавирусной инфекции отмечено значительное увеличение экспрессии гена *IL17*. Его уровень оказался выше в 333 раза по сравнению с показателями, зафиксированными у здоровых добровольцев.

При помощи иммуноферментного анализа мы подтвердили дифференциальную экспрессию *IL6* и *IL17* на белковом уровне. Результаты ELISA анализа, выполненного на тех же группах образцов, выявили более интенсивное накопление IL-6 и IL-17 в мононуклеарных клетках больных псориазом, с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, по сравнению с аналогичным показателем больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию (Рисунки 11, 12). Уровень IL-6 в мононуклеарных клетках больных псориазом с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции составил $389,5 \pm 54,4$ пг/мл ($p < 0,05$), тогда как у больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию – $268,8 \pm 61$ пг/мл ($p < 0,05$).

Уровень IL-17, также был значительно выражен в мононуклеарных клетках больных псориазом, с обострением заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, и составил $798 \pm 122,1$ пг/мл ($p < 0,05$), тогда как у больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию – $560,4 \pm 122,1$ пг/мл ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты исследования указывают на значимые различия между клиническими группами пациентов с псориазом, не инфицированных коронавирусом, и теми, у кого после перенесенного COVID-19 наступило обострение заболевания. Эти различия отражаются на молекулярно-генетическом уровне, включая вариации в профилях экспрессии генов провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-17, а также в уровнях накопления белков. Это даёт основание полагать, что инфекция SARS-CoV-2 существенно влияет на развитие обострения псориатического процесса.

Важно подчеркнуть, что степень тяжести псориатического процесса зачастую коррелирует с наличием коморбидных состояний. Это объясняется общностью ряда

звеньев патогенеза. В основе патогенеза псориаза лежит нарушенный иммунный ответ, в который вовлечены клетки иммунной системы, кожи и сосудов, провоспалительные цитокины, хемокины, а также антимикробные пептиды. Сложный каскад реакций приводит к формированию уникальной воспалительной реакции, а как результат – к гиперпролиферации кератиноцитов и ангиогенезу.

Множественные сопутствующие хронические заболевания, включая сердечно-сосудистую патологию, заболевания эндокринной системы (в частности, сахарный диабет 2 типа и ожирение), хронические заболевания лёгких и почек, усугубляют клиническое течение псориаза за счёт снижения компенсаторных возможностей организма и повышенного риска развития осложнений. Эта мультипатологическая нагрузка ограничивает возможности применения некоторых видов лечения, в частности эфферентных методов (плазмаферез). Несмотря на доказанную эффективность плазмафереза, его использование сопряжено с рядом потенциальных осложнений таких как: гемодинамические нарушения (в т.ч. нарушение свертываемости крови), электролитный дисбаланс, что особенно актуально у пациентов с наличием некоторых сопутствующих заболеваний. Соответственно наличие у пациента коморбидных заболеваний является независимым предиктором пролонгирования стационарного лечения и увеличивает риск осложнений, накладывает ограничения в назначении как лечения, в том числе и эфферентных методик.

С учетом выявленных клинических и молекулярных особенностей течения заболевания у пациентов с обострением псориаза на фоне перенесённой коронавирусной инфекции, а также наличия коморбидных заболеваний и связанных с ним ограничений, становится очевидной необходимость индивидуализированного подхода к подбору терапии. Такой подход должен учитывать не только активность и тяжесть воспалительного процесса, но и особенности иммунного ответа, состояние сопутствующих заболеваний, а также потенциальные риски лекарственной нагрузки.

Несмотря на наличие широкого спектра современных и высокоэффективных методов терапии псориаза, включая системные иммуносупрессивные препараты,

физиотерапевтические методики, биологическую терапию, остаётся актуальной проблема адекватного контроля заболевания.

Отдельную значимость приобретают новые данные о патогенезе псориаза, включая инфекционные триггеры, а также углубление понимания роли цитокиновых каскадов в формировании хронического воспаления при обострении псориаза после перенесенных вирусных инфекций. В связи с чем очевидна необходимость разработки и внедрения обновлённых клинических протоколов и стандартов лечения, способных учитывать как биологические особенности пациента, так и механизмы резистентности к существующим препаратам.

Таким образом, терапия псориаза в современных реалиях должна базироваться не только на уже доказавших свою эффективность методах, но и на принципах персонализированной медицины, динамической оценки иммунного статуса, мониторинга триггерных факторов и интеграции новых патогенетически обоснованных подходов.

На сегодняшний день в России и за рубежом при ряде заболеваний широко применимы методы эфферентной терапии, в частности – мембранный плазмаферез. Стоит отметить, что плазмаферез широко применяется не только в дерматологической практике, но и при целом ряде других аутоиммунных, воспалительных и токсико-аллергических заболеваний. Он входит в международные рекомендации по лечению таких патологий, как системная красная волчанка, васкулиты, миастения, синдром Гийена–Барре, хронические воспалительные полинейропатии, тяжелые формы атопического дерматита, а также используется при сепсисе и ряде других патологий.

Плазмаферез представляет собой патогенетически обоснованный и клинически эффективный метод экстракорпоральной терапии, который может успешно применяться в комплексном лечении псориаза, особенно при его распространенных и резистентных формах, сопровождающихся гиперцитокинемией и признаками системного воспалительного ответа. Основу терапевтического действия метода составляет удаление из плазмы крови избытка провоспалительных цитокинов), циркулирующих иммунных комплексов,

аутоантител, медиаторов воспаления, а также эндотоксинов и продуктов метаболического стресса. Это способствует снижению интенсивности воспаления, нормализации иммунного ответа, снижению выраженности кожного процесса и системных проявлений, а также повышает эффективность последующей фармакотерапии.

Полученные данные демонстрируют, что проведение сеанса плазмафереза у пациентов с обострением псориаза сопровождается значительным снижением уровней провоспалительных (IL-18, IL-13) и иммунорегуляторного (IL-10) цитокинов в сыворотке крови уже после первой процедуры, с сохранением низких концентраций на протяжении 14 дней. Особенно выраженное и стабильное снижение IL-18 может указывать на эффективное удаление циркулирующих медиаторов системного воспаления, участвующих в патогенезе псориаза. В то же время уровень IL-17A, ключевого эффекторного цитокина Th17-оси и основного медиатора псориазического воспаления, не демонстрирует значимого снижения сразу после процедуры и лишь умеренно снижается через 2 недели, что может свидетельствовать о его преимущественно тканевом происхождении и ограниченной эффективности плазмафереза в отношении клеточно-ассоциированных иммунных механизмов.

Отдельного внимания заслуживает динамика IL-31, уровень которого после первой процедуры демонстрирует незначительное повышение с последующим снижением к 14-му дню. Такой транзиторный рост может быть обусловлен феноменом рикошета – временной компенсаторной гиперпродукцией на фоне резкого снижения других ключевых цитокинов, участвующих в регуляции воспаления. Кроме того, не исключается участие механизмов тканевого высвобождения цитокинов и нейроиммунной активации, что особенно актуально для IL-31, тесно связанного с кожным зудом и воспалением. Снижение IL-31 к концу наблюдаемого периода подтверждает нормализацию цитокинового профиля и может служить дополнительным маркером снижения воспалительной активности.

Таким образом, плазмаферез может рассматриваться как вспомогательный метод терапии при обострении псориаза, способствующий быстрому снижению системного воспаления, однако требует дополнения таргетными средствами, направленными на подавление Th17-звена иммунного ответа, для достижения стойкого клинического эффекта.

Целесообразным является применение плазмафереза при обострении псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции, когда наблюдается выраженная системная реакция, зачастую рефрактерная к традиционным методам лечения. Удаление цитокинов и токсинов из кровотока позволяет быстро стабилизировать состояние пациента и снизить воспалительную нагрузку.

У пациентов с псориазом также нередко встречается ожирение, которое может существенно осложнять проведение процедур плазмафереза и повышать риск нежелательных эффектов. Ожирение не является абсолютным противопоказанием к плазмаферезу, однако требует индивидуальной оценки риска. Так как зачастую оно сопровождается артериальной гипертензией, нарушением липидного обмена, инсулинорезистентностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, решение о проведении процедуры должно приниматься с учётом технической выполнимости, компенсированности сопутствующих заболеваний и мониторинга во время вмешательства.

Метотрексат по-прежнему является «золотым стандартом» системного лечения псориаза – благодаря своей доказанной эффективности в подавлении иммуновоспалительных процессов и нормализации пролиферации кератиноцитов. Данные эффекты обусловлены его механизмом действия как ингибитора дигидрофолатредуктазы, приводящего к снижению синтеза ДНК и подавлению активности Т-лимфоцитов и провоспалительных цитокинов. Также метотрексат достаточно универсален в лечении различных форм псориаза, обладает длительным клиническим опытом применения и хорошо изученным профилем безопасности, который позволяет эффективно контролировать потенциальные побочные эффекты, что в совокупности обеспечивает оптимальное соотношение эффективности, безопасности и доступности препарата.

Ранее уже оговаривалось, что пациенты с псориазом зачастую имеют отягощенный коморбидный фон, в частности – заболевания гепатобилиарной системы. COVID-19, в свою очередь, оказывает прямое и опосредованное токсическое влияние на печень: вирус SARS-CoV-2 может поражать гепатоциты через экспрессию ACE2-рецепторов, вызывать цитокиновый шторм, гипоксию, микрососудистые нарушения и медикаментозную нагрузку (антибиотики, противовирусные, жаропонижающие и др.), способствующую развитию лекарственно-индуцированных поражений печени. То есть у пациентов с псориазом и отягощенной коморбидностью на фоне перенесённой коронавирусной инфекции может наблюдаться усугубление печёночной дисфункции. Несмотря на это, зачастую возникает необходимость применения потенциально гепатотоксичной терапии, в частности терапии метотрексатом.

Это делает актуальным применение гепатопротекторов (адеметионина и натрия глицирризинат+фосфолипиды) – средств, направленных на стабилизацию мембран гепатоцитов, улучшение метаболических и антиоксидантных процессов в печени, снижение воспаления и фиброгенеза.

Назначение гепатопротекторов в данном контексте может быть обосновано следующими целями:

- снижение риска гепатотоксических осложнений при продолжении системной терапии псориаза (особенно метотрексатом);
- коррекция и восстановление функции печени после вирусной и медикаментозной нагрузки;
- улучшение общего метаболического фона, влияющего на течение псориаза.

Применение комбинированного лечения, включающего плазмаферез, метотрексат и гепатопротекторные средства демонстрирует высокую клиническую эффективность за счёт своего комплексного воздействия на различные звенья патогенеза заболевания. Такой подход позволяет добиться более устойчивой и продолжительной ремиссии, что особенно важно для пациентов с обострениями псориаза, осложнёнными перенесёнными инфекциями, а также с учетом наличия хронических заболеваний.

Внедрение комбинированной терапии требует тщательного индивидуального подбора режимов лечения с учётом особенностей каждого пациента. Необходим регулярный мониторинг клинических показателей, биохимических маркеров, а также контроль потенциальных побочных эффектов с целью своевременной коррекции терапии. Такой подход позволяет оптимизировать лечебный процесс, повысить безопасность лечения и минимизировать риски осложнений, обеспечивая максимально эффективное и безопасное ведение больных с тяжёлыми формами псориаза, обострение которого произошло после перенесенной вирусной инфекции, в т.ч. SARS-CoV-2.

ВЫВОДЫ

1. После перенесенных вирусных инфекций, в частности инфекции COVID-19 при обострении псориаза отмечается тенденция к генерализации процесса, нередко в сочетании с токсикодермией. PASI при обострении псориаза после перенесенной инфекции в 1,5 раза выше, чем до перенесенной коронавирусной инфекции.

2. Впервые на примере инфекции COVID-19 выделены группы пациентов с обострением псориаза до и после перенесённой инфекции по показателям экспрессии генов *IL6* и *IL17*, а также по накоплению соответствующих белков, что говорит о том, что вирусная инфекция (в частности, коронавирусная инфекция) может быть триггером обострения псориаза.

- Уровень экспрессии гена *IL6* у пациентов с обострением псориаза на фоне перенесенной инфекции в 2,4 раза выше, чем при обострении псориаза до инфекции COVID-19, экспрессия *IL17* выше в 2,6 раз.

- Уровень IL-6 в мононуклеарных клетках больных с обострением псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции составил $389,5 \pm 54,4$ пг/мл ($p < 0,05$), у больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию – $268,8 \pm 61$ пг/мл ($p < 0,05$). Уровень IL-17 в мононуклеарных клетках больных с обострением псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции составил $798 \pm 122,1$ пг/мл ($p < 0,05$), у больных псориазом, не перенесших коронавирусную инфекцию – $560,4 \pm 122,1$ пг/мл ($p < 0,05$).

3. Показана клинико-иммунологическая эффективность комбинированной терапии: разработанная методика с включением плазмафереза показала снижение уровня интерлейкинов у пациентов с обострением псориаза после перенесенной инфекции: IL-17a – на 15%, IL-31 практически не изменился ($\approx 1\%$), а IL-18 снизился наиболее существенно – на 51%, с сохранением низких концентраций на протяжении 14 дней.

4. Комбинированное лечение пациентов с обострением псориаза, перенесших коронавирусную инфекцию в объеме - плазмаферез, цитостатические

средства (метотрексат), гепатопротекторные средства (адеметионин, натрия глицирризинат+фосфолипиды) приводит к пролонгированному положительному результату - на момент выписки отмечается снижение индекса PASI 50-75%, спустя 6 месяцев индекс PASI продолжал снижаться и достигал $9,2 \pm 2,1$ ($p < 0,05$).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с изучением экспрессии генов *IL6* и *IL17* при псориазе, ассоциированном с другими инфекционными триггерами, в частности у иммунокомпрометированных пациентов. Представляется важным разработать алгоритмы терапии для пациентов с псориазом и фоновыми хроническими инфекционными заболеваниями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

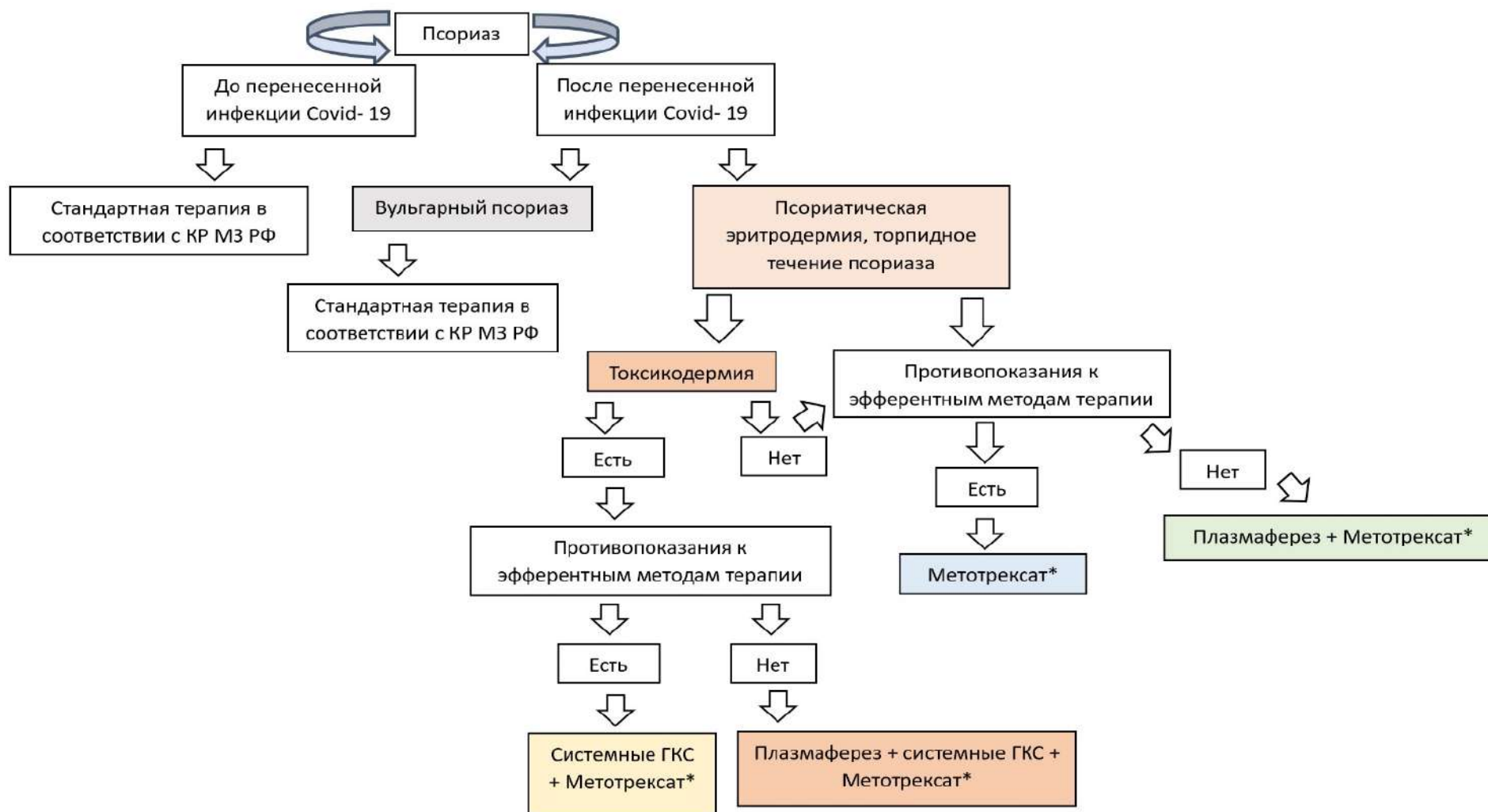
1. При обострении псориаза после коронавирусной инфекции необходимо применение цитостатической терапии с целью подавления иммуновоспалительных процессов и нормализации пролиферации кератиноцитов.

2. Целесообразно включение сеансов лечебного плазмафереза в алгоритмы терапии пациентов с обострением псориаза, особенно его тяжелых форм – псориатической эритродермии, или форм распространенного псориаза с тяжелым, торпидным к проводимой ранее терапии течением, при его обострении после перенесенного ранее инфекционного процесса, в частности коронавирусной инфекции.

3. Рекомендуется проводить не менее 3 процедур плазмафереза не чаще, чем 1 раз в 3–4 дня во избежание феномена рикошета.

4. Целесообразно применение гепатопротекторных средств (адеметионин, натрия глицирризинат+фосфолипиды) в комплексной терапии с целью минимизации гепатотоксических рисков с учетом системной терапии псориаза, а также для коррекции функции печени, в том числе после выписки пациента из стационара.

Разработанный алгоритм терапии пациентов с обострением псориаза после перенесенной коронавирусной инфекции представлен на Рисунке 30.



*В случае отсутствия противопоказаний к назначению цитостатической терапии

Рисунок 30 – Алгоритмы лечения больных псориазом, перенесших коронавирусную инфекцию

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ
- ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- СД2 – сахарный диабет 2 типа
- СПИД – синдром приобретённого иммунного дефицита
- цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
- цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
- COVID-19 (англ. *Coronavirus Disease 2019*) – коронавирусная инфекция 2019 г.
- ELISA (англ. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) – иммуноферментный анализ (ИФА), лабораторный иммунологический метод, который используют для точного определения и измерения количества антигенов (чужеродных веществ) или антител (защитных белков крови) в биологических образцах
- HBV (англ. *Hepatitis B Virus*) – вирус гепатита В
- HCV (англ. *Hepatitis C Virus*) – вирус гепатита С
- IFN- α (англ. *Interferon-alpha*) – интерферон-альфа
- IL (англ. *Interleukins*) – интерлейкины
- PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) – индекс площади и тяжести псориаза
- SARS-CoV-2 (англ. *Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2*) – оболочечный одноцепочечный (+) РНК-вирус, относящийся к подроду Sarbecovirus рода Betacoronavirus
- TLR (англ. *Toll-like Receptors*) – толл-подобные рецепторы
- TNF- α (англ. *Tumor Necrosis Factor-alpha*) – фактор некроза опухоли-альфа
- UVB 311 нм (от англ. *Ultraviolet B*) – узкополосная средневолновая ультрафиолетовая фототерапия с длиной волны 311 нм

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние коронавирусной инфекции на течение псориаза / К. В. Каткова, К. Т. Плиева, Е. В. Денисова, О. В. Жукова, В. А. Волнухин, И. М. Корсунская // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 332–338.
2. Гуревич, К.Я. Патогенетические механизмы экстракорпоральной детоксикации / К. Я. Гуревич, А. П. Костюченко, М. В. Белоцерковский // Гематология и трансфузиология. – 1993. – № 9. – С. 42–45.
3. Ковалева, Ю. С. Псориаз и сердечно-сосудистая коморбидность – взаимоотношающаяся связь / Ю. С. Ковалева, А. А. Ведлер // Медицинский Совет. – 2023. – № 13. – С. 24–31.
4. Коронавирусная инфекция и псориаз: взаимосвязь и последствия / К. В. Каткова, Е. В. Денисова, А. Г. Соболева [и др.] // Медицинский Совет. – 2022. – № 13. – С. 32–36.
5. Новый подход к комплексной терапии псориаза. / В. В. Соболев, Е. В. Денисова, И. М. Корсунская и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – № 2. – С. 82–86.
6. Опыт ведения пациентов с псориазом, получающих таргетную терапию в период пандемии COVID-19 / Н. Н. Потееаев, О. В. Жукова, С. И. Артемьева, М. Н. Острцова // Медицинский совет. – 2020. – № 12. – С. 10–16.
7. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом / Е. В. Денисова, Е. В. Дворянкова, К. Т. Плиева [и др.]// Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. – 2018. – Т. 21. – № 1. – С. 18–22.
8. Плазмаферез в терапии постковидного синдрома в дерматологии / К. В. Каткова, А.С. Чех, О. В. Жукова [и др.]// Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26. – № 8. – С. 526–529.
9. Повышение спонтанной и индуцированной секреции провоспалительного цитокина ФНО-альфа моноцитами-макрофагами крови

больных сахарным диабетом 2-го типа / Л. А. Мирзоева, Н. Г. Никифоров, В. А. Аладинский, [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. - № 5. – С. 22–25.

10. Псориаз и его влияние на здоровье печени: что нужно знать дерматологу / Е. В. Денисова, К. В. Каткова, К. Т. Плиева [и др.] // Медицинский Совет. – 2025. – № 2. – С. 66–70.

11. Респираторные инфекции и псориаз: взаимосвязь и клинические аспекты / К. В. Каткова, Е. В. Денисова, И. М. Корсунская // Consilium Medicum. – 2025. – Т. 27. – № 6. – Р. 366–368.

12. Роль глицирризиновой кислоты в патогенезе псориатической болезни / И. М. Корсунская, А. Л. Пирузян, Л. Р. Сакания [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 13. – С. 22–28.

13. Ташкенбаева, У.А. Особенности терапии псориаза при инфекции COVID-19 / У. А. Ташкенбаева, А.Ш. Алиев, С.А. Усманиев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2024. – Т. 100. - № 3. – С. 50–57.

14. Толмачёва, Н.В. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза / Н. В. Толмачёва, А. С. Анисимова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-10. – С. 2118–2121.

15. Фосфоглив®: инструкция по медицинскому применению. Утверждена Минздравом России 25.09.2023. – Москва: Фармстандарт-УфаВИТА, 2023. – 15 с.

16. A Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W. Guan, W. Liang, Y. Zhao [et al.] // Eur Respir J. – 2020. – Vol. 55. – № 5. – P.2000547.

17. An Erythrodermic Psoriasis Flare-Up with Staphylococcus Bacteremia Secondary to COVID-19 Infection: A Case Report / Q. Ali Khan, T. Khan, M.R. Anthony [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15. - № 3. – P. e36418.

18. Antibody Response After SARS-CoV-2 Infection and Implications for Immunity: A Rapid Living Review / I. Arkhipova-Jenkins, M. Helfand, C. Armstrong [et al.] // Ann Intern Med. – 2021. – Vol. 174. - № 6. – P. 811–821.

19. Armstrong, A.W. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review / A.W. Armstrong, C. Read // JAMA. – 2020. – № 323. – P. 1945–1960
20. Benoit, S. Childhood Psoriasis / S. Benoit, H. Hamm // Clinics in Dermatology. – 2007. – Vol. 25. – № 6. – P. 555–562
21. Boehncke, W.H. Psoriasis / W.H. Boehncke, M.P. Schön // Lancet. – 2015. – № 386. – P. 983–994
22. Boehncke, W.H. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. / W.H. Boehncke // Front Immunol. – 2018. – № 9. – P. 579
23. Chalitsios, C.V. Psoriasis and COVID-19: A bidirectional Mendelian randomization study / C.V. Chalitsios, K.K. Tsilidis, I. Tzoulaki // J Am Acad Dermatol. – 2023. – Vol. 88. - № 4. – P. 893–895
24. Cronstein, B.N. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. / B.N. Cronstein, T.M. Aune // Nat Rev Rheumatol. – 2020. – №16. – P. 145–154
25. Cutaneous manifestations of HIV in Kwa-Zulu Natal, South Africa / N. Morar, N.C. Dlova, A. Mosam [et al.] // Int. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 45. - № 8. – P. 1006–1007
26. Demiri, J. Erythroderme Psoriasis nach COVID-19-Erkrankung [Erythrodermic psoriasis after COVID-19] / J. Demiri, M. Abdo, A. Tsianakas // Hautarzt. – 2022. – Vol. 21. - № 2. – P. 101–104
27. Disease severity, quality of life, and psychiatric morbidity in patients with psoriasis with reference to sociodemographic, lifestyle, and clinical variables: a prospective, cross-sectional study from Lahore, Pakistan / A. R. Khawaja, S. M. Bokhari, R. Tariq [et al.] // Primary Care Companion for CNS Disorders. – 2015. – Vol. 17. - № 3. – P. 10–4088
28. Drug-induced liver injury and COVID-19: A review for clinical practice / G.X. Ortiz, G. Lenhart, M.W. Becker [et al.] // World J Hepatol. – 2021. – Vol. 13. - № 9. – P. 1143–1153

29. El-Komy, M.H.M. How does COVID-19 impact psoriasis practice, prescription patterns, and healthcare delivery for psoriasis patients? A cross-sectional survey study / M.H.M. El-Komy, A. Abdelnaby, M. El-Kalioby // *J Cosmet Dermatol.* – 2021. – Vol. 20. - № 6. – P. 1573–1579
30. Erythrodermic Psoriasis in the Context of Emerging Triggers: Insights into Dupilumab-Associated and COVID-19-Induced Psoriatic Disease / A. Fadel, J. Nithura, Z.F. Saadoon [et al.] // *Dermatopathology (Basel).* – 2025. – Vol. 12. - № 2. – P. 17
31. Evaluation of life quality, anxiety, and depression in patients with skin diseases F. Guo, Q. Yu, Z. Liu[et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99. - № 44. – P. e22983.
32. Fatal influenza A(H1N1) respiratory tract infection in a patient having psoriasis treated with infliximab / M.C. Kling, A.A. Larian, I. Scordi-Bello [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2010. – Vol. 146. - № 6. – P. 651–654.
33. Fielder, L.M. Necrolytic acral erythema: Case report and review of the literature / L.M. Fielder, V.M. Harvey, S.I. Kishor // *Cutis.* – 2008. – Vol. 81. – P. 355–360.
34. Gao, Z. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions / Z. Gao, C.-H. Tseng, B.E. Strober [et al.] // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3. – P. e2719.
35. Generalized pustular psoriasis following COVID-19 / M. Shahidi Dadras, R. Diab, M. Ahadi [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2021. – Vol. 34. - № 1. – P. e14595.
36. Griffiths, C.E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C.E. Griffiths, J.N. Barker // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. - № 9583. – P. 263–271.
37. Guttate psoriasis following presumed coxsackievirus infection / K.M. Rychik, N. Yousefzadeh, A.T. Glass // *Cutis.* – 2019. – Vol. 104. - № 4. – P. 248–249.
38. Hepatitis C / C.W. Spearman, G.M. Dusheiko, M. Hellard [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394. – P. 1451–1466.

39. Hepatitis C may enhance key amplifiers of psoriasis / K. Chun, K. Afshar, D. Audish [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2017. – Vol. 31. – P. 672–678.
40. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management / N. Morar, S.A. Willis-Owen, T. Maurer [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2010. – Vol. 10. - № 7. – P. 470–478.
41. HIV-Related Skin Disease in the Era of Antiretroviral Therapy: Recognition and Management / K. Chelidze, C. Thomas, A.Y. Chang [et al.] // *Am J Clin Dermatol.* – 2019. – Vol. 20. - № 3. – P. 423–442.
42. HLA-Cw0602 and HIV-associated psoriasis / E. Mallon, D. Young, M. Bunce [et al.] // *British Journal of Dermatology.* – 1998. – Vol. 139. - № 3. – P. 527–533.
43. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi, D.P. Symmons, C.E. Griffiths [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133. - № 2. – P. 377–385.
44. Imafuku, S. Possible association of hepatitis C virus infection with late-onset psoriasis: A hospital-based observational study / S. Imafuku, R. Naito, J. Nakayama // *J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 40. – P. 813–818.
45. Imafuku, S. Profile of patients with psoriasis associated with hepatitis C virus infection / S. Imafuku, J. Nakayama // *J Dermatol.* – 2013. – Vol. 40. – P. 428–433.
46. Impact of cytokine storm and systemic inflammation on liver impairment patients infected by SARS-CoV-2: Prospective therapeutic challenges / F.E.M. Ali, Z.M. Mohammedsaleh, M.M. Ali, O.M. Ghogar // *World J Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 27. - № 15. – P. 1531–1552
47. Improvement of clinical outcome, laboratory findings and inflammatory cytokines levels using plasmapheresis therapy in severe COVID-19 cases / M. Hassaniazad, M.S. Vahedi, H.R. Samimagham [et al.] // *Respir Med.* – 2021. – № 189. – P. 106669.

48. Increased risk of serious infection among patients with psoriasis: a population-based cohort study in the United Kingdom / J. Takeshita, D.B. Shin, A. Ogdie [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2016. – Vol. 136. - № 5 (Suppl 1). – P. S34.
49. Interleukin-17 and Interleukin-23: A Narrative Review of Mechanisms of Action in Psoriasis and Associated Comorbidities / A. Menter, G.G. Krueger, S.Y. Paek [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2021. – Vol. 11. - № 2. – P. 385–400.
50. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis / D.K. Yadav, A. Singh, Q. Zhang [et al.] // *Gut.* – 2021. – Vol. 70. - № 4. – P. 807–809.
51. Kupetsky, E.A. Psoriasis vulgaris: an evidence-based guide for primary care// E.A. Kupetsky, M. Keller // *Journal of the American Board of Family Medicine: journal.* – Vol. 26. - № 6. - P. 787-801.
52. Lionel, F. Triggering psoriasis: the role of infections and medications / F. Lionel, S. B. Barbara // *Clinics in Dermatology.* – 2007. – Vol. 25. - № 6. – P. 606–615
53. Liver injury in COVID-19: an insight into pathobiology and roles of risk factors. / A. Tazarghi, S. Bazoq, M.H. Taziki Balajelini [et al.] // *Virol J.* – 2024. – Vol.21. - № 1. – P. 65.
54. Low, R.N. A review of cytokine-based pathophysiology of Long COVID symptoms / R.N. Low, R.J. Low, A. Akrami // *Front Med (Lausanne).* – 2023. – № 10. – P. 1011936.
55. Lowes, M.A. Immunology of psoriasis / M.A. Lowes, M. Suárez-Fariñas, J.G. Krueger // *Annu Rev Immunol.* – 2014. – № 32. – P. 227–255.
56. Mills, K.H.G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology / K.H.G. Mills // *Nat Rev Immunol.* – 2023. – № 23. – P. 38–54.
57. Montesinos, M.C. Suppression of inflammation by low-dose methotrexate is mediated by adenosine A2A receptor but not A3 receptor activation in thioglycollate-induced peritonitis. / M.C. Montesinos, A. Desai, B. Cronstein // *Arthritis Res.* – 2006. – Vol. 8. - № 2. – P. R53.

58. Murdock, B.N. Post-COVID-19 rash: An atypical manifestation of guttate psoriasis / B.N. Murdock, J.B. Lowe, M.J. Yoo // *Am J Emerg Med.* – 2024. – № 76. – P. 271.e1-271.e3.
59. New-onset guttate psoriasis secondary to COVID-19 / M. Rouai, F. Rabhi, N. Mansouri [et al.] // *Clin Case Rep.* – 2021. – Vol. 9. - № 7. – P. e04542.
60. Plasmapheresis: a feasible choice for bullous pemphigoid patients infected with SARS-CoV-2. / Y. Cui, C. Hu, Y. Cheng [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2022. – Vol. 61. - № 2. – P. 252–256.
61. Post COVID Condition and Long-Term COVID-19 Impact on Hepatic Decompensation and Survival in Cirrhosis: A Propensity Matched Observational Study / P. Sharma, M. Premkumar, R.R. Guru [et al.] // *JGH Open.* – 2025. – Vol. 9. - № 3. – P. e70142.
62. Prevalence, outcomes and associated factors of SARS-CoV-2 infection in psoriasis patients of Southwest China: a cross-sectional survey / Y. Zou, J. Xu, A.J. Chen [et al.] // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14. - № 1. – P. 6331.
63. Psoriasis and the risk of pneumonia: a population-based study / L.T. Kao, C.Z. Lee, S.P. Liu [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – № 9. – P. e116077.
64. Psoriasis as a manifestation of HIV-related immune reconstitution inflammatory syndrome / S.V. Tripathi, K.S. Leslie, T.A. Maurer [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – Vol. 72. - № 1. – P. e35–e36.
65. Psoriasis associated with hepatitis C but not with hepatitis B / A.D. Cohen, D. Weitzman, S. Birkenfeld [et al.] // *Dermatology.* – 2010. – № 220. – P. 218–222.
66. Pustular psoriasis flare-up in a patient with COVID-19 / R. Miladi, A. Janbakhsh, A. Babazadeh [et al.] // *J Cosmet Dermatol.* – 2021. – Vol. 20. - № 11. – P. 3364–3368.
67. Quality of life, anxiety and depressive symptoms in patients with psoriasis: A case-control study/ J. M. Martínez-Ortega, Paloma Nogueras, J. E. Muñoz-Negro [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research.* – 2019. - № 124. – P. 109780.

68. Queirós, N. HIV-Associated Psoriasis / N. Queirós, T. Torres // *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed.)*. – 2018. – Vol. 109. - № 4. – P. 303–311.
69. Respiratory virus infection triggers acute psoriasis flares across different clinical subtypes and genetic backgrounds / E. Sbidian, M. Madrange, M. Viguier [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2019. – Vol. 181. - № 6. – P. 1304–1306.
70. RIG-I antiviral signaling drives interleukin-23 production and psoriasis-like skin disease / H. Zhu, F. Lou, Q. Yin [et al.] // *EMBO Molecular Medicine*. – 2017. – № 9. – P. 589–604.
71. SARS-CoV-19 and Generalised Pustular Psoriasis: A Lethal Combination / T. Narang, A. Sharma, A. Bhandari [et al.] // *Indian J Dermatol*. – 2023. – Vol. 68. - № 6. – P. 726.
72. SARS-CoV-2 Antibody Responses Do Not Predict COVID-19 Disease Severity / W.S. Phipps, J.A. SoRelle, Q.Z. Li [et al.] // *Am J Clin Pathol*. – 2020. – Vol. 154. - № 4. – P. 459–465.
73. SARS-CoV-2 Productively Infects Human Hepatocytes and Induces Cell Death / C. Ko, C.C. Cheng, D. Mistretta [et al.] // *J Med Virol*. – 2025. – Vol. 97. - № 1. – P. e70156.
74. Schäfer, T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective / T. Schäfer // *Der Hautarzt (Dermatology)*. – 2006. – Vol. 212. – № 4. – P. 327–337.
75. Schön, M.P. The interleukin-23/interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis / M.P. Schön, L. Erpenbeck // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1323.
76. Single-point haplotype scores telomeric to human leukocyte antigen-C give a high susceptibility major histocompatibility complex haplotype for psoriasis in a Caucasian population/ N. Lench, M.M. Iles, I. Mackay [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 2005. - Vol.124. - №3. - P.545-552.
77. Skin Manifestations in COVID-19 Patients: Are They Indicators for Disease Severity? A Systematic Review / P. Jamshidi, M. Hajikhani Mirsaeidi, H. Vahidnezhad [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – № 8. – P. 634208.

78. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection / X. Chai, L. Hu, Y. Zhang [et al.] // bioRxiv. – 2020. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766> (дата обращения: 07.06.2024).
79. Spectrum of COVID-19 induced liver injury: A review report. / L. Singh, A. Kumar, M. Rai [et al.] // World J Hepatol. – 2024. – Vol. 16. - № 4. – P. 517–536.
80. The dynamic changes of serum IgM and IgG against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 / W. Zhou, X. Xu, Z. Chang [et al.] // J Med Virol. – 2021. – Vol. 93. - № 2. – P. 924–933.
81. The IL-17 family in diseases: from bench to bedside / L. Huangfu, R. Li, Y. Huang [et al.] // Signal Transduct Target Ther. – 2023. – Vol. 8. - № 1. – P. 402.
82. The impact of COVID-19 in patients with psoriasis: a multicenter study in Istanbul / A. Polat, I.K. Topal, A.S. Karadag [et al.] // Dermatol Ther. – 2021. – Vol. 34. - № 1. – P. e14691.
83. Therapeutic challenges of psoriasis in the HIV-infected patient: A case report. / M. Arbune, A.A. Arbune, E. Niculet [et al.] // Exp Ther Med. – 2022. – Vol. 23. - № 2. – P. 175.
84. Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection of human bronchial epithelial cells / C.A. Hewson, A. Jardine, M.R. Edwards [et al.] // J. Virol. – 2005. – № 79. – P. 12273–12279.
85. Torres, T. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis / T. Torres, L. Puig // Am J Clin Dermatol. – 2018. – Vol. 19. - № 1. – P. 23–32.
86. Work absenteeism and disability associated with psoriasis and psoriatic arthritis in the USA – a retrospective study of claims data from 2009 to 2020 / A. M. Orbai, S. M. Reddy, N. Dennis [et al.] // Clinical Rheumatology. – 2021. – Vol. 40. - № 12. – P. 4933–4942
87. Yamamoto, T. Psoriasis and hepatitis C virus / T. Yamamoto, I. Katayama, K. Nishioka // Acta Derm Venereol. – 1995. – № 75. – P. 482–484.

88. Zhe, X. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / X. Zhe, S. Lei, W. Yijin // *Lancet Respir Med.* – 2020. – № 8. – P. 420–422.

89. Zhou, S. Roles of Infection in Psoriasis / S. Zhou, Z. Yao // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23. – № 13. – P. 6955.