

Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ПСОРИАЗЕ – НОВЫЕ ФАКТЫ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

Вульгарный псориаз является хроническим рецидивирующим генетически детерминированным дерматозом мультифакториальной природы, который характеризуется гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов, воспалительной реакцией в дерме, иммунными нарушениями и поражением кожи, ногтей, суставов и других органов. В статье приведен обзор современных данных литературы об этиологии и патогенезе псориаза, его связи с различными коморбидными состояниями, психоэмоциональным и социально-экономическим статусом. Среди наиболее распространенных сопутствующих заболеваний в зависимости от тяжести течения псориаза выделяют заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, метаболический синдром. Кроме того, вульгарный псориаз часто поражает людей трудоспособного возраста, приводя к психологической и социальной дезадаптации, снижению трудоспособности, депрессивному расстройству.

Ключевые слова: обзор литературы; псориаз; коморбидность; заболевания сердечно-сосудистой системы; сахарный диабет; метаболический синдром; психоэмоциональный статус; социально-экономический статус; депрессия.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе – новые факты. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20(4): 214-219. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219>

Olisova O.Yu., Garanyan L.G.

EPIDEMIOLOGY, ETIOPATHOGENESIS, COMORBIDITY IN PSORIASIS – NEW FACTS

Department of Dermatology and Venereology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Psoriasis vulgaris is a chronic recurrent genetically determined dermatosis with multifactorial nature, characterized by hyperproliferation and impaired differentiation of keratinocytes, inflammatory reaction in the dermis, immune disorders and lesions of the skin, nails, joints and other organs. The article presents a review of the current literature data on the etiology and pathogenesis of psoriasis and its association with various comorbidities, psycho-emotional and socio-economic status. Among the most common comorbidities, depending on the severity of psoriasis, there are cardiovascular diseases, diabetes mellitus, metabolic syndrome. In addition, psoriasis vulgaris often affects people of working age, leading to psychological and social desadaptation, decrease of work capacity, depressive disorder.

Key words: literature review; psoriasis; comorbidity; cardiovascular diseases; diabetes; metabolic syndrome; psychoemotional status; socio-economic status; depression.

For citation: Olisova O.Yu., Garanyan L.G. Epidemiology, etiopathogenesis, comorbidity in psoriasis – new facts. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2017; 20(4): (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-214-219>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 18 May 2017

Accepted 26 June 2017

Вульгарный псориаз (ВП) является хроническим рецидивирующим генетически детерминированным дерматозом мультифакториальной природы, который характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, воспалительной реакцией в дерме, иммунными нарушениями и поражением кожи, ногтей, суставов и других органов [1].

Для корреспонденции:

Гаранян Лусинэ Гарегиновна, аспирант каф. кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: lusine90@list.ru.

For correspondence:

Garanyan Lusine G., Department of Dermatology and Venereology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: lusine90@list.ru.

Information about authors:

Olisova O.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;

Garanyan L.G., <http://orcid.org/0000-0002-0854-9810>.

Данные о распространенности псориаза в мире, полученные в результате эпидемиологических исследований, в настоящее время сильно различаются. Так, данный показатель в Европе составляет 0,73–2,9%, в Соединенных Штатах 0,7–2,6% [2]. Это контрастирует с показателями, наблюдаемыми среди латиноамериканцев, индейцев, африканцев (Египет и Танзания) и азиатов (Китай, Шри-Ланка, Тайвань), которые варьируются от единичных случаев до 0,5% населения [3]. По данным J. Gelfand и соавт. [4], вульгарный псориаз реже встречается в тропических странах и у лиц со смуглой кожей. Распространенность псориаза у афроамериканцев составляет 1,3% по сравнению с 2,5% у представителей белой расы [3].

В 2011 г. на территории России показатель распространенности заболевания составил 217,4 на 100 тыс. населения, что несколько выше по сравнению с предыдущим годом. Заболеваемость псориазом в целом по РФ сохранилась на уровне 2010 г. и в расчете на 100 тыс. населения составила 69,6. Также отмечается, что заболеваемость ВП в возрастной группе 15–17 лет превосходит аналогичный показатель среди взрослого населения в 1,8 раза [5].

Большинство авторов сходятся во мнении, что развитие патологических процессов при ВП не ограничивается формированием только поражений кожи, а ведет к нарушениям функций разных органов [6, 7]. Исследования показали [4], что смертность среди больных с тяжелым псориазом статистически значимо выше, чем у людей без псориаза. Кроме того, при псориатическом артрите показатель смертности у больных выше по сравнению с популяционной (у мужчин на 59%, у женщин на 65%) [8].

Этиопатогенетические концепции вульгарного псориаза

Несмотря на активное развитие медицины, в настоящее время этиология и патогенез ВП остаются не до конца ясными. Большинство исследователей выделяют в качестве триггеров факторы внешней среды, иммунологические и генетические факторы [9]. Факторы внешней среды включают стресс, переохлаждения, травмы, инфекции (например стрептококковые, стафилококковые, ВИЧ), прием алкоголя и лекарственных препаратов (например йодидов, аспирина, лития, β -блокаторов, ботулинического токсина, противомаларийных агентов) [10].

Общезвестно, что психоэмоциональный стресс может стать пусковым фактором псориаза или усугубить его течение. Некоторые исследователи приводят в качестве доказательств данные, свидетельствующие о повышении концентрации нейромедиаторов в псориатических бляшках [11, 12]. Согласно одной из концепций, под влиянием экзо- и эндогенных раздражителей нервной тканью секретируются нейропептиды (например, субстанция P), которые активируют иммунокомпетентные клетки (макрофаги, клетки Лангерганса, лимфоциты) и медиаторы воспаления. Субстанция P запускает каскад метаболических и иммунных процессов (высвобождение гистамина, гепарина, лейкотриенов, простагландина D₂, протеиназ), приводящих к увеличению сосудистой проницаемости и вазодилатации, способствуя формированию изоморфной реакции. В ходе этих процессов в клетках эпидермиса в очагах поражения растет количество рецепторов фактора роста нервов (NGF) [11, 13].

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что вульгарный псориаз является аутоиммунным заболеванием [14, 15]. Известно, что псориаз связан с избыточной активностью Т-клеток, что было продемонстрировано на экспериментальных моделях при стимуляции стрептококковым суперантигеном, который перекрестно реагирует с дермальным коллагеном. Этот небольшой пептид вызывал повышенную активацию Т-клеток у больных с ВП, но не в контрольной группе. При ВП эпидермис инфильтрирован большим количеством активированных Т-клеток, которые способны индуцировать пролиферацию кератиноцитов [15]. Это подтверждается при иммуногистохимическом исследовании, выявляющем большие популяции Т-клеток в пределах псориатических очагов.

Следует учитывать, что у 2,5% больных ВИЧ и ВП развивается обострение псориаза, хотя и наблюдается уменьшение числа CD4-лимфоцитов [10]. Этот факт парадоксален, так как ведущая гипотеза о патогенезе псориаза основывается на Т-клеточной гиперактивности, а лечение, направленное на уменьшение количества Т-клеток, помогает уменьшить тяжесть течения вульгарного псориаза. Данное явление связано с гиперактивностью CD8 Т-клеток, которая наблюдается на фоне снижения количества CD4-лимфоцитов и приводит к ухудшению течения псориаза. Кроме того, оппортунистические инфекции, возникающие на поздних стадиях ВИЧ, могут быть связаны с увеличением частоты суперантигенной экспозиции, ведущей к активации патогенетических звеньев ВП [16].

Изучение различных популяций Т-лимфоцитов в псориатических папулах и бляшках показало преобладание Т-хелперов 1-го типа (Th1) над Т-хелперами 2-го типа (Th2) [17]. Следует отметить, что некоторое время псориаз был известен как «заболевание Th1» [18]. В недавних работах упоминается [19], что выявлен новый подтип Т-хелперов – Th17, который, вероятно, является ключевым звеном в патогенезе псориаза и представляет собой новую мишень для терапии. Клетки Th17 впервые обнаружены благодаря своей способности выделять IL-17 и IL-22; их наличие обычно ассоциировано с развитием аутоиммунных заболеваний [20]. По имеющимся данным [21], в псори-

атических очагах выявлены дискретные популяции клеток Th1 и Th17. Таким образом, цитокины, секретируемые популяциями Th1 и Th17, стимулируют синтез различных воспалительных медиаторов, которые способны через множество факторов влиять на патогенетический процесс и приводить к формированию и персистенции воспаления в псориатических очагах [22].

Исследователи установили важную роль цитокинов (например, TNF α , IFN γ , IL-12) в патогенезе псориаза, при этом многие из клинических признаков объясняются высокими уровнями данных «посредников» [23, 24]. Интересно отметить, что повышение концентрации TNF α специфически коррелирует с обострением псориаза [25]. Показано, что IFN γ и TNF α , синтезируемые и выделяемые клетками Th1, связываются с поверхностными рецепторами клеток и активируют пути транскрипции STAT-1 и NF- κ B, что ведет к возникновению ряда факторов, влияющих на ангиогенез, инфильтрацию кожи лейкоцитами и активацию кератиноцитов. Кроме того, iNOS (индуцибельная NO-синтаза) катализирует выработку оксида азота, который стимулирует вазодилатацию, IL-8 стимулирует миграцию нейтрофилов, а производные кератиноцитов MIG и IP-10 рекрутируют Т-клетки; VEGF является посредником ангиогенеза [21]. Молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1, производимые эндотелиальными клетками, усиливают миграцию лейкоцитов в очаги псориатического воспаления, связываясь с поверхностными молекулами лейкоцитов [18, 21].

По современным зарубежным и отечественным научным работам [11, 14, 15, 26], IL-12 и IL-23 являются ключевыми цитокинами, во многом определяющими патогенез псориаза. IL-12 относится к индукторам Th1, стимулирует выделение IFN γ и обеспечивает оптимальное развитие Th1. В экспериментальных работах IL-12 активировал патогенные Th1, связанные с формированием псориазоподобных очагов [27]. С другой стороны, стимуляция при участии IL-23 приводила к выбросу Т-лимфоцитами IL-17 и IL-22 и в меньшей степени – IFN γ [23]. В исследованиях на животных внутрикожное введение IL-23 вызывало каскад реакций, в результате которых формировалась эпидермальная гиперплазия с признаками паракератоза [28]. Недавние научные работы по генетике [29, 30] выявили, что высокий риск формирования псориаза в большой степени ассоциирован с полиморфизмами в аллелях гена *il12b*, кодирующего общую субъединицу IL-12 и IL-23 – p40, и гена *il23r*, который кодирует рецептор IL-23. Установлено, что у больных с предрасполагающим гаплотипом в аллелях *il12b* и *il23r* риск возникновения ВП повышен [30].

Современные взгляды на общность патогенеза псориаза и коморбидных заболеваний

Развитие патологических процессов при псориазе не ограничивается формированием только поражений кожи, а приводит к нарушениям функций разных органов [31]. К наиболее известным ассоциациям относят псориатический артрит и псориаз ногтей, однако в последнее время отмечают и другие коморбидные псориазу состояния. Псориаз имеет ряд общих иммунологических признаков с другими сложными по патогенезу заболеваниями, такими как сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, психические расстройства, воспалительные заболевания кишечника и суставов [32, 33]. Помимо схожих иммунологических механизмов обнаружены также гены, общие для псориаза и встречающихся при нем коморбидных заболеваний.

Хроническое Th1-обусловленное воспаление является важным звеном в патофизиологии ожирения, метаболического синдрома, диабета, атеросклероза и инфаркта миокарда. Например, уровни циркулирующих цитокинов, секретируемых Th1, а также молекул адгезии, таких как ICAM-1 и E-селектин, и ангиогенных факторов (VEGF) повышены при псориазе, ожирении и ишемической болезни сердца [34]. Воспалительные медиаторы обладают плейотропным воздействием на такие процессы, как ангиогенез, передача сигнала инсулина, адипогенез, липидный обмен. Таким образом, метаболические аспекты хронического воспаления, обусловленного Th1, ангиогенеза и пролиферации эпидермиоцитов при ВП формируют патогенез сахарного диабета, атеросклероза и тромботических нарушений. И наоборот, воспалительные молекулы и гормоны, вырабатываемые при

избыточной массе тела, диабете и других патологиях могут влиять на патогенез псориаза [6]. Сообщается, что TNF может участвовать в формировании резистентности к инсулину, нарушая сигналинг инсулина через ингибирование активности тирозинкиназы инсулинового рецептора или путем активации PPAR δ (peroxisome proliferator-activated receptor δ), который способствует эпидермальной пролиферации и модулирует липогенез и метаболизм глюкозы [6]. Кроме того, TNF подавляет секрецию адипонектина, являющегося важной противовоспалительной молекулой, которая также принимает участие в регуляции чувствительности к инсулину [6, 7]. Хроническое воспаление при псориазе приводит к увеличению концентрации инсулиноподобного фактора роста II (IGF-II) в коже и в крови больных [35]. IGF-II способствует пролиферации кератиноцитов и участвует в развитии атеросклероза, контроле массы тела и метаболизме липидов у мышей, а также связан с развитием диабета и гиперлипидемии в животных моделях и у человека [36]. Показатели VEGF увеличиваются при гиперинсулинемических состояниях, таких как метаболический синдром, при котором адипоциты становятся его основным источником [37]. Многие из медиаторов воспаления и молекул клеточной адгезии, концентрации которых увеличиваются при псориазе, могут непосредственно способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, что приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям [38]. В пользу данной гипотезы свидетельствует информация о том, что у больных псориазом артритом и без сердечно-сосудистых факторов риска или клинически проявляющихся заболеваний были обнаружены признаки эндотелиальной дисфункции [6].

Приводим данные о сочетании псориаза с другими заболеваниями

Сердечно-сосудистые заболевания

Известно, что у больных ВП среднего и тяжелого течения чаще, чем в общей популяции, встречаются факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Выявлено, что больные с тяжелыми формами ВП имеют повышенные показатели смертности по сравнению с общей популяцией [39]. Относительный риск инфаркта миокарда растет с увеличением степени тяжести псориаза, а также наблюдается трехкратное увеличение риска у мужчин старше 30 лет, больных ВП [4]. Некоторые авторы [4, 39] утверждают, что повышенный риск инфаркта миокарда наблюдается у больных ВП во всех возрастных группах, при этом он имеет тенденцию к уменьшению с возрастом. Между тем больные псориазом в возрасте старше 60 лет имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний даже при условии контроля факторов риска. Полученные данные позволяют предположить, что псориаз может быть независимым фактором риска преждевременно формирующихся заболеваний сердечно-сосудистой системы [4, 39]. Кроме того, проведенные исследования показали корреляционную связь между риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и тяжестью течения псориаза, а также увеличение частоты развития заболеваний периферических сосудов и нарушений мозгового кровообращения [39–41].

J. Кауе и соавт. [40] выявили, что частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, а также сахарного диабета, ожирения и гиперлипидемии оказалась увеличена у лиц с впервые диагностированным псориазом по сравнению с популяцией здорового населения.

Метаболический синдром

Важно отметить, что среди больных псориазом умеренного и тяжелого течения наблюдается повышенная распространенность метаболического синдрома, который является сочетанием таких патологий, как висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и артериальная гипертензия [42, 43]. Риск формирования метаболического синдрома увеличивается с утяжелением заболевания. Кроме того, повышенный риск развития отдельных компонентов метаболического синдрома также показывает зависимость от ответа на лечение от тяжести псориаза [44].

A. Goldminz и соавт. [45] включили в свою работу 20 больных ВП детей в возрасте 9–17 лет, имеющих на момент исследования или в анамнезе поражение 5% площади поверхности тела, которых сравнивали с контрольной группой лиц с доброкачественными невусами, бородавками или акне, сопоставимых по полу и возрасту. Авторы выявили, что дети, страдающие псориазом, имеют значительно более высокий риск развития метаболического синдрома: 30% больных отвечали критериям

метаболического синдрома, по сравнению с 5% в группе контроля. В зарубежной литературе [39, 46] также приводятся доказательства наличия дислипидемии у больных псориазом. S. Wu и соавт. [46], проанализировав показатели липидного обмена у 95 540 участников исследования, определили, что гиперхолестеринемия связана с повышенным риском возникновения ВП, особенно у пациентов, которые имели диагноз гиперхолестеринемии в течение более чем 7 лет. В работе не выявлено связи между заболеваемостью псориазом и применением гиполипидемических препаратов. Имеются сообщения [47, 48] о значимых различиях и в составе липопротеидов низкой плотности (ЛПВП) и высокие – липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Отмечено также увеличение размера ЛПВП-частиц, которое, как правило, характерно для больных сахарным диабетом [47]. Кроме того, показано, что аномальный размер ЛПВП связан с формированием хронического воспаления стенок аорты у больных псориазом, которое визуализируется при помощи позитронно-эмиссионной томографии. По мнению M. Holzer и соавт. [48], изменения концентрации ЛПВП у больных псориазом являются результатом нарушения механизмов оттока холестерина из макрофагов, которые нарастают параллельно с увеличением тяжести ВП. Стоит обратить внимание на то, что успешное лечение псориаза приводит к восстановлению размера ЛПВП-частиц и путей оттока холестерина [48].

Некоторые работы выявили сильную взаимосвязь между артериальной гипертензией и наличием у больных ВП среднего или тяжелого течения заболевания. В большом метаанализе, рассматривающем распространенность артериальной гипертензии у 309 469 больных псориазом, отношение шансов (ОШ) для артериальной гипертензии у больных с легким течением псориаза равнялось 1,3 (95% ДИ 1,15–1,47), в то время как ОШ у больных с тяжелым течением составило 1,49 (95% ДИ 1,2–1,86) по сравнению с группой контроля, состоящей из здоровых людей [49].

Среди больных псориазом отмечается увеличение распространенности и заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа [39]. В недавно проведенном метаанализе и систематическом обзоре литературы, которые охватили 142 публикации и 27 обзорных исследований различных лет, сделан вывод о том, что распространенность диабета была выше у больных псориазом, чем в общей популяции (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,16–1,4) [49].

A. Neimann и соавт. [50] отметили, что риск ожирения также растет с увеличением степени тяжести псориаза. Распространенность ожирения у больных с легким и тяжелым течением псориаза составила 15,8 и 20,7% соответственно по сравнению с 13,2% в контрольной популяции здоровых людей [50]. Несмотря на то что больные ВП часто страдают ожирением, до сих пор остается неясным, какое из заболеваний формируется первично [49, 51, 52]. Проспективное исследование, включившее 78 626 женщин, которых наблюдали в течение 14 лет, показало зависимость между увеличением индекса массы тела и риском развития псориаза, что позволяет предположить первичную роль ожирения у таких больных [51]. Другая работа [52] выявила, что у 200 больных с недавно диагностированным псориазом зафиксирована большая частота нарушений липидного обмена в раннем периоде заболевания по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. В противоположность описанным данным, большое кросс-секционное исследование с использованием опросника показало, что пациенты набирали избыточную массу тела уже после развития ВП. Авторы данного исследования [53] считают, что ожирение является следствием псориаза, а не фактором риска для развития патологии. В крупном международном исследовании [54], в которое были включены 409 детей с вульгарным псориазом разной степени тяжести, обнаружено, что дети и подростки с псориазом имеют избыточную массу тела и тенденцию к абдоминальному ожирению по сравнению с группой контроля сопоставимых по полу и возрасту детей.

Заболевания гепатобилиарной системы

Ожирение и метаболический синдром, которые часто наблюдаются у больных псориазом, являются факторами риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [55, 56]. Данный термин объединяет широкий спектр заболеваний: от простого жирового гепатоза, который обычно связан с

благоприятным прогнозом, до неалкогольного стеатогепатита с исходом в фиброз, цирроз и терминальную стадию печеночной недостаточности [57]. В литературе встречаются данные, свидетельствующие о том, что НАЖБП сама по себе может быть связана с псориазом [58]. Кроме того, повышенная распространенность этого хронического заболевания печени у больных ВП может быть ассоциирована с увеличенным риском развития цирроза печени, наблюдаемым в этой популяции [59]. В итальянском эпидемиологическом проспективном двухфазном исследовании, в которое вошли 142 больных ВП, было показано, что распространенность НАЖБП у таких больных значительно выше, чем у здоровой популяции [57]. Авторы сообщают, что наличие НАЖБП не коррелировало с тяжестью кожного патологического процесса или приемом лекарств, используемых в терапии кожного заболевания (включая метотрексат), но выявлена тесная связь с ожирением (общим и абдоминальным), метаболическим синдромом и псориатическим артритом. Установлено, что больные псориатическим артритом и НАЖБП подвержены более высокому риску развития тяжелого фиброза печени, чем пациенты с НАЖБП, сопоставимые по полу, возрасту и индексу массы тела, но без псориатического артрита [57].

Злокачественные новообразования

В зарубежной литературе собраны данные, подтверждающие, что псориаз и некоторые методы его лечения связаны с повышенным риском развития злокачественных новообразований [60, 61]. В начале 1990-х годов J. Olsen и H. Moller [62] сообщили, что больные псориазом имеют повышенный относительный риск (RR) в пределах 1,4–2,5 ($p < 0,05$) формирования рака толстой кишки (1,4), гортани (2,4), легких (1,4), почек (1,7) и немеланомного рака кожи (2,5). В крупном исследовании 9773 шведских пациентов, наблюдавшихся после их первой госпитализации по поводу ВП, был зафиксирован рост числа случаев рака печени, плоскоклеточного рака кожи, а также злокачественных новообразований пищевода и слизистой оболочки полости рта по сравнению со здоровой популяцией [63]. Метаанализ 1080 эпидемиологических исследований, проведенный С. Roupard и соавт. [64], показал, что у больных псориазом по сравнению с общей популяцией имеется повышенный риск возникновения солидных опухолей респираторного тракта (стандартизованное отношение заболеваемости – СОР 1,52; 95% ДИ 1,35–1,71), рака верхних отделов дыхательной и пищеварительной системы (СОР 3,05; 95% ДИ 1,74–5,32), рака мочевыводящих путей (СОР 1,31; 95% ДИ 1,11–1,55), рака печени (СОР 1,9; 95% ДИ 1,48–2,44). Также отмечалось, что больные псориазом имеют повышенный риск развития плоскоклеточного рака (СОР 5,3; 95% ДИ 2,63–10,71) и базально-клеточного рака (СОР 2; 95% ДИ 1,83–2,2), в то время как риск меланомы не увеличивается. Несколько авторов [61, 63, 64] сообщают, что причины повышенного риска развития злокачественных опухолей головы и шеи могут быть связаны с определенными факторами образа жизни, такими как употребление алкоголя и курение, которые встречаются среди больных ВП чаще, чем в общей популяции. Следует отметить, что не все исследования подтверждают увеличение заболеваемости злокачественными опухолями среди больных псориазом. Большое ретроспективное исследование 2718 пациентов, которых сравнивали со 105 203 здоровыми лицами без псориаза, не показало значимых различий в уровнях риска формирования онкологических заболеваний [60].

Повышенный риск злокачественных новообразований, наблюдаемый при ВП, может быть связан с приемом больными некоторых иммуносупрессивных препаратов. С. Paul и соавт. [65] в своей работе показали, что длительное лечение псориаза циклоsporином также связано со значительно более высокой частотой развития немеланомных злокачественных опухолей кожи.

В настоящее время лимфомы кожи также признаны серьезным и значимым коморбидным состоянием, ассоциированным с ВП [60, 64, 66]. В большом популяционном когортном исследовании, в рамках которого производили сравнение группы из 153 197 больных со средним и тяжелым течением псориаза с группой из 765 950 здоровых людей, зафиксировано умеренное повышение риска развития всех лимфом, а также значительное увеличение риска возникновения Т-клеточной лимфомы кожи (ОР 4,34; 95% ДИ 2,89–6,52). Кроме того, у больных с тяжелым течением псориаза риск формирования кожной Т-клеточной лимфомы был более чем в 10 раз выше, чем в контрольной группе [60].

Таким образом, больные ВП подвержены большему риску развития злокачественных новообразований по сравнению со здоровой популяцией. Данный факт может быть обусловлен как длительным анамнезом заболевания, так и лечением ВП с помощью иммуносупрессивных препаратов [61, 64, 65]. Дерматологи и больные ВП должны проявлять настороженность в отношении признаков и симптомов лимфом, кожных злокачественных опухолей и других солидных новообразований [67].

Психоэмоциональное и социально-экономическое состояние больных вульгарным псориазом

Отечественные и зарубежные источники сообщают, что у больных ВП наблюдается значительное снижение качества жизни и расстройства психоэмоционального статуса [67, 68]. Негативное влияние псориаза на общее качество жизни значительно сильнее по сравнению с воздействием, оказываемым другими тяжелыми заболеваниями, такими как злокачественные новообразования, гипертензия, сахарный диабет и депрессия. Наличие высыпаний на коже является дополнительным психотравмирующим фактором, вызывающим снижение самооценки и социальную дезадаптацию [69]. Переживания больных с поражениями кожи открытых частей тела проявляются чувством стыда, скованностью, замкнутостью. Хроническое течение заболевания может привести к формированию патологического развития личности, особенно в молодом возрасте [70].

По разным оценкам распространенность депрессии среди больных псориазом составляет 24–30% [67, 71]. Британское когортное популяционное исследование, включавшее 146 042 больных ВП, продемонстрировало рост числа случаев депрессии, тревожных расстройств и суицидальных мыслей при псориазе. Авторы подсчитали, что ежегодно более 10 400 диагнозов депрессии, 7100 диагнозов тревожных расстройств, 350 диагнозов суицидальных взглядов были обусловлены ВП [71]. Больные ВП с суицидальными мыслями значительно чаще оценивают собственную болезнь как более тяжелую по сравнению с психически здоровыми пациентами [67]. Кроме того, по некоторым данным, у больных псориазом отмечена более высокая частота встречаемости психических расстройств, чем у больных другими кожными заболеваниями [67, 72]. По данным О. Schiepers и соавт. [73], повышенные показатели провоспалительных цитокинов, вовлеченных в патогенез псориаза, таких как TNF α и IL-1, могут быть связаны с механизмами формирования депрессии и хронической усталости.

Следует учитывать, что наличие у пациента псориаза может привлекать к нему излишнее внимание окружающих и вызывать общественное неприятие и отвращение [71]. I. Ginsburg и V. Link [74] определили шесть основных направлений стигматизации больных ВП, среди которых ожидание отказа, чувство испорченности, чувствительность к общественному мнению, чувство вины и стыда, скрытность. По результатам исследования выявлены основные прогностические факторы стигматизации, а именно молодой возраст начала заболевания, степень занятости (учеба, работа), длительность заболевания и др.

A. Eghlileb и соавт. [75] при опросе членов семей больных псориазом определили, что 57% опрошенных испытывали психологический стресс, 55% – социальные потрясения, 44% – ограничения в проведении досуга, 37% – ухудшение близких отношений. В многоцентровом исследовании F. Root и соавт. [76] выявлено, что в семьях больных псориазом в 16 раз чаще отмечается тяжелая семейная дисфункция, чем в семьях без кожных заболеваний.

В зарубежной литературе [67, 71, 77] имеются данные, подтверждающие, что терапия псориаза может оказывать влияние на депрессию и другие психоэмоциональные расстройства. В исследовании S. Turing и соавт. [77] у больных псориазом, получавших этанерцепт, было зафиксировано более существенное снижение показателей шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression), чем в контрольной группе. В ретроспективном исследовании 38 больных псориазом умеренного/тяжелого течения и депрессией и/или тревожными расстройствами сравнивали эффективность лечения в группах, где применяли психотерапию и эсциталопрам (селективный ингибитор обратного захвата серотонина) или только психотерапевтическую поддержку [78]. Снижение признаков депрессии и тревоги,

зуда, а также улучшение качества жизни были отмечены в первой группе в большей степени по сравнению с группой больных, получавших только психотерапевтическую поддержку. Однако, по мнению некоторых экспертов, мнения по поводу эффективности психотропных препаратов при псориазе остаются противоречивыми. Описаны клинические случаи флуоксетин-индуцированного ВП, а также экзацербации заболевания, связанные с данным препаратом [79, 80]. Кроме того, было отмечено обострение псориаза на фоне приема атипичного антидепрессанта бупропиона [81]. Стоит добавить, что стабилизатор настроения литий также вызывает обострение ВП [82].

Важно отметить, что ВП часто поражает лиц трудоспособного возраста и приводит к инвалидизации, что также сказывается на социально-экономическом статусе [83]. Неблагополучная социально-экономическая ситуация по псориазу связана с высокой стоимостью лекарственных средств при существенном уменьшении реальных доходов населения, интенсификацией производства при сокращении возможности оплаты листа временной нетрудоспособности, уменьшением возможности санаторно-курортного лечения, несоответствием сумм, выделяемых страховыми компаниями на обследование и лечение, реальным затратам [84]. Наличие у больного псориаза во многом влияет на выбор работы и, следовательно, определяет его доход. В одном из исследований [75] 40% больных псориазом сообщили, что испытывают серьезные трудности на работе, в другом [71] – 2% прекратили работу из-за псориаза. По данным ряда авторов [85–87], существует обратная зависимость между тяжестью течения псориаза и трудоустройством и доходами пациента. Среди больных ВП ($n = 601$), включенных в исследование E. Hogn и соавт. [85], 31,2% пациентов с тяжелыми формами ВП имели низкий доход по сравнению с 18,1% больных с легким течением заболевания, кроме того, около 20% были безработными. Авторы отмечают, что большинство больных с тяжелыми формами псориаза (17%) считают свое заболевание причиной безработицы по сравнению с больными с легким течением ВП (6%). Финансовые трудности для больных псориазом также существенны и включают в себя расходы на терапию, а также возникают из-за потери карьерных перспектив. Доходы больных псориазом коррелируют с тяжестью течения заболевания и являются важным медиатором глобального снижения качества жизни [88].

Таким образом, опираясь на данные литературы, можно сделать вывод о том, что больные ВП подвержены депрессии и стигматизации и, кроме того, испытывают проблемы в социальной сфере. Таким пациентам требуется комплексная психологическая помощь в сочетании с медикаментозным лечением [71].

Актуальность проблемы псориаза обусловлена не только его широкой и повсеместной распространенностью, но и ростом заболеваемости им в молодом возрасте, преобладанием в структуре заболевания тяжелых, инвалидизирующих форм, нарушающих психический статус и резистентных к терапии. Несмотря на достижения в области патогенеза псориаза в последнее время, механизм развития заболевания до конца не ясен. Имеющиеся в настоящее время данные доказывают, что ВП ассоциирован с рядом коморбидных патологий, сопровождающихся развитием сложных иммунопатологических и метаболических нарушений, приводящих нередко к летальному исходу. Кроме того, псориаз существенно снижает качество жизни, обуславливает психологическую и социальную дезадаптацию, снижение трудоспособности и депрессивные расстройства.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. *Consilium medicum. Дерматология*. 2010; 4: 3–8.
- Знаменская Л.Ф., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., Минеева А.А. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012; 5: 20–9.
- Болевич С.Б., Уразалина А.А. Псориаз: современный взгляд на этиопатогенез. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013; (2): 202–6.
- Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Последние тренды в лечении псориаза. *Лечащий врач*. 2011; 5: 42–4.
- Кубанова А.А., Кубанов А.А., Николас Дж.Ф., Пьюнг Л., Принц Дж., Катунина О.Р., Знаменская Л.Ф. Иммуные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; 1: 35–47.

- Кочергин Н.Г., Потекаев Н.Н., Смирнова Л.М., Серов Д.Н., Олисова О.Ю., Бабушкин А.М. Наш первый опыт применения адалимумаба при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012; 15(5): 37–41.
 - Детярв О.В., Меснянкина О.А. Патогенетическая роль нарушений липидного профиля при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(1): 30–3.
 - Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М., Потекаев Н.Н., Билагова У.Г. Псориаз: коморбидности и комедикации. *Врач*. 2009; 5: 15–20.
 - Розумбаева Л.П., Козлова И.В., Бакулев А.Л., Быкова А.П. Клинические и инструментальные особенности гепатолиарной системы при псориазе. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; (2): 64а.
 - Смирнова А.В., Барило А.А., Смольникова А.В. Заболевания гепатолиарной системы как предикторы прогрессирования псориаза. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016; 71(2): 102–8.
 - Пирузан Э.С., Никольская Т.А., Абдеев Р.М., Брускин С.А. Компоненты транскрипционного фактора AP-1 как гены-кандидаты на участие в развитии псориазического процесса. *Молекулярная биология*. 2007; 41(6): 1069–80.
 - Маркушева Л.И., Самсонов В.А., Саруханова А.Г., Саватеева М.В. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2004; 4: 4–6.
- Остальные источники литературы см. в References.**

REFERENCES

- Olisova O.Yu. Psoriasis: epidemiology, pathogenesis, clinic, treatment. *Consilium medicum. Dermatology. Russian Journal*. 2010; 4: 3–8. (in Russian)
- Naldi L., Svensson A., Diepgen T., Elsner P., Grob J.J., Coenraads P.J., et al.; European Dermato-Epidemiology Network. Randomized clinical trials for psoriasis 1977–2000: the EDEN survey. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 120(5): 738–41.
- Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133(2): 377–85.
- Gelfand J.M., Troxel A.B., Lewis J.D. The risk of mortality in patients with psoriasis. Results from a population-based study. *Arch. Dermatol.* 2007; 143(12): 1493–9.
- Znamenskaya L., Melekhina L. E., Bogdanova E. V., Mineeva, A. A., Incidence and prevalence of psoriasis in the Russian Federation. *Bulletin of dermatology and venereology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2012; 5: 20–9. (in Russian)
- Azfar R.S., Gelfand J.M. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20(4): 416–22.
- Gustafson B., Hammarstedt A., Andersson C.X., Smith U. Inflamed adipose tissue a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27(11): 2276–83.
- Gladman D.D., Farewell W.T., Wong K., Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis. *Arthr. Reum.* 1998; 41(6): 1103–10.
- Katsambas A., Lotti T., Dessinioti, C., D'Erme, A.M. European handbook of dermatological treatments. Springer; 2015.
- Meffert J., James W.D. Psoriasis. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1943419-overview#a0101> Access 12.06.16.
- Bolevich S.B., Urazalina A.A. Psoriasis: modern view at aetiopathogenesis. *Vestnik of Russian Military Medical Academy (Vestnik voenno-medicinskoy akademii)*. 2013; (2): 202–6. (in Russian)
- Hunter H.J., Griffiths C.E., Kleyn C.E. Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis? *Br. J. Dermatol.* 2013; 169(5): 965–74.
- Garg A., Chren M.M., Sands L.P., Matsui M.S., Marenus K.D., Feingold K.R., Elias P.M. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Arch. Dermatol.* 2001; 137(1): 53–9.
- Kochergin N.G., Sмирнова Л.М. Recent trends in the treatment of psoriasis. *Doctor. Russian Journal (Lechashchii vrach)*. 2011; 5: 42–4. (in Russian)
- James W.D., Berger T., Elston D. Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. Elsevier; 2015.
- Menon K., Van Voorhees A.S., Bebo B.F., Gladman D.D., Hsu S., Kalb R.E. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62(2): 291–9.
- Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D.F., Modlin R.L., Nickoloff B.J. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 101(5): 701–5.
- Kubanova A.A., Kubanov A.A., Nikolas J.F., Puig L., Prince J., Katunina O.R., Znamenskaya L.F. Immune mechanisms of psoriasis. New strategies of biotrapy. *Bulletin of dermatology and venereology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2010; 1: 35–47. (in Russian)
- Di Cesare A., Di Meglio P., Nestle F. O. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129(6): 1339–50.
- Zheng Y., Danilenko D.M., Valdez P., Kasman I., Eastham-Anderson J., Wu J., Ouyang W. Interleukin-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*. 2007; 445(7128): 648–51.
- Lowe M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Zaba L.C., Haider A.S., Krueger J.G. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128(5): 1207–11.
- Coates L., Savage L., Emery P. Pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. Handbook of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Springer; 2016: 7–16.
- Kochergin N.G., Potekayev N.N., Sмирнова Л.М., Серов Д.Н., Олисова О.Ю., Babushkin A.M. Adalimumab in psoriasis: Our first experience. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2012; 15(5): 37–41. (in Russian)
- Kollipara R., Downing C., Gordon R., Tying S. Interleukin-23 in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2015; 20(2): 1–4.
- Keaney T.C., Kirsner R.S. New insights into the mechanism of narrow-band UVB therapy for psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130(11): 2534.
- Martin D.A., Towne J.E., Kricorian G., Klekotka P., Gudjonsson J.E., Krueger J.G.,

- Russell C.B. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133(1): 17–26.
27. Hong K., Chu A., Ludviksson B.R., Berg E.L., Ehrhardt R.O. IL-12, independently of IFN- γ , plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder. *J. Immunol.* 1999; 162(12): 7480–91.
 28. Chan J.R., Blumenschein W., Murphy E., Diveu C., Wiekowski M., Abbondanzo S., Gorman D.M. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J. Exp. Med.* 2006; 203(12): 2577–87.
 29. Capon F., Di Meglio P., Szaub J., Prescott N.J., Dunster C., Baumber L., et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL-23R) and its ligand (IL-12B) confer protection against psoriasis. *Hum. Genet.* 2007; 122(2): 201–6.
 30. Cargill M., Schrodi S.J., Chang M., Garcia V.E., Brandon R., Callis K.P., Leong D.U. A large-scale genetic association study confirms IL-12B and leads to the identification of IL-23R as psoriasis-risk genes. *Am. J. Human Gen.* 2007; 80(2): 273–90.
 31. Degtyarev O.V., Mesnyankina O.A. Pathogenetic role of lipid profile disorders in psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznej)*. 2015; 18(1): 30–3. (in Russian)
 32. Kochergin N.G., Smirnova L.M., Potekaev N.N., Bilalova U.G. Psoriasis: comorbidity and comedication. *Doctor. Russian Journal (Vrach)*. 2009; 5: 15–20. (in Russian)
 33. Li K., Armstrong A.W. A review of health outcomes in patients with psoriasis. *Dermatol. Clin.* 2012; 30(1): 61–72.
 34. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007; 370(9583): 263–71.
 35. Yoo H., Kim S.J., Kim Y., Lee H., Kim T.Y. Insulin-like growth factor-II regulates the 12-lipoxygenase gene expression and promotes cell proliferation in human keratinocytes via the extracellular regulatory kinase and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39(6): 1248–59.
 36. Zaina S., Nilsson J. Insulin-like growth factor II and its receptors in atherosclerosis and in conditions predisposing to atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2003; 14(5): 483–9.
 37. Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(9): 2362–8.
 38. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007; 115(10): 1285–95.
 39. Ryan C., Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatol. Clin.* 2015; 33(1): 41–55.
 40. Kaye J.A., Li L., Jick S.S. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159(4): 895–902.
 41. Abuabara K., Azfar R.S., Shin D.B., Neimann A.L., Troxel A.B., Gelfand J.M. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the UK. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163(3): 586–92.
 42. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365(9468): 1415–28.
 43. Sommer D.M., Jenisch S., Suchan M., Christophers E., Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2007; 298(7): 321–8.
 44. Langan S.M., Seminara N.M., Shin D.B., Troxel A.B., Kimmell S.E., Mehta N.N., et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132(3): 556–62.
 45. Goldminz A.M., Buzney C.D., Kim N., Au S.C., Levine D.E., Wang A.C., et al. Prevalence of the metabolic syndrome in children with psoriatic disease. *Pediatr. Dermatol.* 2013; 30(6): 700–5. doi: 10.1111/pde.12218.
 46. Wu S., Li W.Q., Han J., Sun Q., Qureshi A.A. Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women. *Arthritis. Rheumatol.* 2014; 66(2): 304–10.
 47. Mehta N.N., Li R., Krishnamoorthy P., Yu Y., Farver W., Rodrigues A., et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis.* 2012; 224(1): 218–21.
 48. Holzer M., Wolf P., Inzinger M., Trieb M., Curcic S., Pasterk L., et al. Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134(3): 635–42.
 49. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013; 149(1): 84–91.
 50. Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B., Gelfand J.M. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 55(5): 829–35.
 51. Setty A. R., Curhan G., Choi H.K. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167(15): 1670–5.
 52. Mallbris L., Granath F., Hamsten A., Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54(4): 614–21.
 53. Herron M.D., Hinckley M., Hoffman M.S., Papenfuss J., Hansen C.B., Callis K.P., Krueger G.G. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch. Dermatol.* 2005; 141(12): 1527–34.
 54. Paller A.S., Mercy K., Kwasy M.J., Choon S.E., Cordoro K.M., Girolomoni G., et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol.* 2013; 149(2): 166–76.
 55. Rozumbaeva L.P., Kozlova I.V., Bakulev A.L., Bykova A.P. Clinical and instrumental features of the hepatobiliary system in psoriasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology. Russian Journal (Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya)*. 2014; (2): 64. (in Russian)
 56. Smirnov A.V., Barilo A.A., Smolnikova V.A. Diseases of the hepatobiliary system as predictors of the progression of psoriasis. *Herald of the Russian Academy of Medical Sciences. Russian Journal (Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk)*. 2016; 71(2): 102–8. (in Russian)
 57. Miele L., Vallone S., Cefalo C., La Torre G., Di Stasi C., Vecchio F. M., Pompili M. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* 2009; 51(4): 778–86.
 58. Lonardo A., Loria P., Carulli N. Concurrent non-alcoholic steatohepatitis and psoriasis. Report of three cases from the POLI. ST. E.N.A. study. *Dig. Liver Dis.* 2001; 33(1): 86–7.
 59. Lindegang B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatology.* 1986; 172(6): 298–304.
 60. Gelfand J.M., Berlin J., Van Voorhees A., Margolis D.J. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch. Dermatol.* 2003; 139(11): 1425–9.
 61. Gottlieb A.B., Chao C., Dann F. Psoriasis comorbidities. *J. Dermatol. Treat.* 2008; 19(1): 5–21.
 62. Olsen J.H., Moller H., Frenzt G. Malignant tumors in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 27(5): 716–22.
 63. Boffetta P., Gridley G., Lindelof B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 117(6): 1531–7.
 64. Pouplard C., Brenaut E., Horreau C., Barnette T., Misery L., Richard M.A. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and metaanalysis of epidemiological studies. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2013; 27(3): 36–46.
 65. Paul C.F., Ho V.C., McGeown C., Christophers E., Schmidtmann B., Guillaume J.C., Dubertret L. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 120(2): 211–6.
 66. Donigan J.M., Snowdon C., Carter J.B., Kimball A.B. The temporal association between cutaneous T-cell lymphoma and psoriasis: implications for common biologic processes. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2016; 30(10): e31–e32. doi: 10.1111/jdv.13281
 67. Kimball A.B., Jacobson C., Weiss S., Vreeland M.G., Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2005; 6(6): 383–92.
 68. Krueger G., Koo J., Lebwohl M., Menter A., Stern R.S., Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch. Dermatol.* 2001; 137(3): 280–4.
 69. Piruzyan E.S., Nikolskaya T.A., Abdeev R.M., Bruskin S.A. Components of transcription factor AP-1 genes as candidates for participation in the development of psoriatic process. *Molecular biology. Russian Journal (Molekulyarnaya biologiya)*. 2007; 41(6): 1069–80. (in Russian)
 70. Markusheva L.I., Samsonov V.A., Sarukhanova A.G., Savateeva M.V. Assessment of the production of various cytokines in patients with psoriasis. *Bulletin of dermatology and venerology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2004; 4: 4–6. (in Russian)
 71. Moon H.S., Mizara A., McBride S.R. Psoriasis and psycho-dermatology. *Dermatol. Ther. (Heidelberg)*. 2013; 3(2): 117–30.
 72. Rashid M. H. A., Mullick M. S., Jaigirdar M. Q. H., Ali R., Nirola D. K., Salam M. A., Ahsan M. S. Psychiatric Morbidity in Psoriasis and Vitiligo in Two Tertiary Hospitals in Bangladesh. *Bangabandhu Sheikh Mujib Med. University J.* 2011; 4(2): 88–93. указать сайт, где «в один клик» можно прочитать эту работу
 73. Schiepers O.J., Wichers M.C., Maes M. Cytokines and major depression. *Prog. NeuroPsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005; 29(2): 201–7.
 74. Ginsburg I.H., Link B.G. Feelings of stigmatization in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 20(1): 53–63.
 75. Eghlileb A.M., Davies E.E., Finlay A.Y. Psoriasis has a major secondary impact on the lives of family members and partners. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156(6): 1245–50.
 76. Poot F., Antoine E., Gravelier M., Hirtt J., Alfani S., Forchetti G., et al. A case-control study on family dysfunction in patients with alopecia areata, psoriasis and atopic dermatitis. *Acta Derm. Venerol.* 2011; 91(4): 415–21.
 77. Tyring S., Gottlieb A., Papp K., Gordon K., Leonardi C., Wang A., et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006; 367(9504): 29–35.
 78. D'Erme A.M., Zanieri F., Campolmi E., Santosuosso U., Betti S., Agnoletti A.F., et al. Therapeutic implications of adding the psychotropic drug escitalopram in the treatment of patients suffering from moderate-severe psoriasis and psychiatric comorbidity: a retrospective study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2014; 28(2): 246–9.
 79. Tan Pei Lin L., Kwek S.K. Onset of psoriasis during therapy with fluoxetine. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2010; 32(4): 446.e9–446.e10.
 80. Tamer E., Gur G., Polat M., Alli N. Flare-up of pustular psoriasis with fluoxetine: Possibility of a serotonergic influence? *J. Dermatol. Treat.* 2009; 20(3): 137–40.
 81. Cox N.H., Gordon P.M., Dodd H. Generalized pustular and erythrodermic psoriasis associated with bupropion treatment. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146(6): 1061–3.
 82. Basavaraj K.H., Ashok N.M., Rashmi R., Praveen T.K. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Intern. J. Dermatol.* 2010; 49(12): 1351–61.
 83. Ayala F., Sampogna F., Romano G.V., Merolla R., Guida G., Gualberti G. The impact of psoriasis on work-related problems: a multicenter cross-sectional survey. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2014; 28(12): 1623–32.
 84. Brezinski E.A., Dhillon J.S., Armstrong A.W. Economic burden of psoriasis in the United States: a systematic review. *JAMA Dermatol.* 2015; 51(6): 651–8.
 85. Horn E.J., Fox K.M., Patel V., Chiou C.F., Dann F., Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 57(6): 963–71.
 86. Reich K., Schenkel B., Zhao N., Szapary P., Augustin M., Bourcier M., et al. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. *J. Dermatolog. Treat.* 2011; 22(6): 337–47.
 87. Kimball A.B., Yu A.P., Signorovitch J., Xie J., Tsaneva M., Gupta S.R., et al. The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66(2): e67–76.
 88. Hawro T., Maurer M., Hawro M., Kaszuba A., Cierpialkowska L., Krolikowska M., Zaleska A. In psoriasis, levels of hope and quality of life are linked. *Arch. Dermatol. Res.* 2014; 306(7): 661–6. doi: 10.1007/s00403-014-1455-9.

Поступила 18.05.17

Принята к печати 26.06.17