

Осина А.В., Понич Е.С., Круглова Л.С.

ПСОРИАЗ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ВОЗМОЖНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, 121359,
г. Москва, Россия

На сегодняшний день одной из самых обсуждаемых в контексте псориаза проблем является возможность существования связи между псориатическим процессом, с учетом его системности, и риском развития онкологических заболеваний. Такая взаимосвязь может быть обусловлена как системным хроническим воспалительным процессом, так и методами терапии. Задачей настоящего обзора литературы является оценка риска развития злокачественных новообразований различных органов и систем, а также факторов, его обуславливающих, у больных псориазом по сравнению с популяцией в целом. Описаны механизмы действия, а также ранние и отдаленные побочные эффекты существующих методов терапии псориаза. Представлены данные литературы о риске их канцерогенного действия. Освещены результаты исследований ряда других факторов, выступающих в роли возможных инициаторов канцерогенеза у больных псориазом, среди которых: наличие системной воспалительной реакции, степень тяжести и длительность течения заболевания, а также коморбидные состояния.

Ключевые слова: псориаз; онкологические заболевания; ПУВА-терапия; метотрексат; циклоспорин; биологическая терапия; воспаление; риск канцерогенного действия.

Для цитирования: Осина А.В., Понич Е.С., Круглова Л.С. Псориаз и онкологические заболевания: возможная взаимосвязь и потенциальные риски. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20(5): 280-284. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-5-280-284>

Osina A.V., Ponich E.S., Kruglova L.S.

PSORIASIS VS MALIGNANCIES: POSSIBLE INTERRELATION AND POTENTIAL RISKS

Central State Medical Academy Management of Affairs of the President Russian Federation,
Moscow, 121359, Russian Federation

To date one of the most discussed problems in the context of psoriasis is the possibility of correlation between the psoriatic process, considering its systemic nature, and the risk of cancer developing. Such interrelation can be caused both by systemic chronic inflammatory process and by methods of therapy. The purpose of this literature review is to assess the risk of developing malignant neoplasms of various organs and systems, as well as the factors that determine it, in patients with psoriasis in comparison with the general population. The mechanisms of action as well as early and remote side effects of the current treatment are described. The literature data on the risk of their carcinogenic effects are presented. The results of studies of a number of other factors acting as possible initiators of carcinogenesis in patients with psoriasis are highlighted, among them: the presence of a systemic inflammatory reaction, the severity and duration of the course of the disease, and also the comorbid states.

Key words: psoriasis; cancer; PUVA therapy; methotrexate; cyclosporine; biologics; inflammation; cancerogenicity risk.

For citation: Osina A.V., Ponich E.S., Kruglova L.S. Psoriasis vs malignancies: possible interrelation and potential risks. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2017; 20(5): 280-284. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-5-280-284>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13 June 2017

Accepted 20 Nov 2017

Для корреспонденции:

Круглова Лариса Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, г. Москва, Россия. E-mail: kruglovals@mail.ru

For correspondence:

Kruglova Larisa S., MD, PhD, professor, Central State Medical Academy Management of Affairs of the President Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation. E-mail: kruglovals@mail.ru

Information about authors:

Kruglova Larisa S., <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>.

Псориаз – хроническое рецидивирующее заболевание с ярко выраженными кожными симптомами, которым страдают от 3 до 7% населения земного шара [1]. Вариабельность клинической картины псориаза требует различных подходов к лечению, и в настоящий момент принята концепция выбора терапии в соответствии со степенью тяжести заболевания. Легкие формы заболевания, которые поражают менее 10% площади тела и не дают значимых изменений в иммунном статусе больного, требуют только местного лечения [2]. Однако в 20–30% случаев наблюдается среднетяжелое и тяжелое течение псориаза, требующее назначения системной терапии с применением разных групп лекарственных препаратов: антиметаболитов, цитостатиков, биологических препаратов. Несмотря на столь широкий арсенал лекарственных средств системной терапии псориаза, методы ультрафиолетовой (УФ) терапии продолжают занимать лидирующее положение в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Между тем, многочисленные данные свидетельствуют о том, что лица, страдающие среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и получающие системную и фототерапию, больше подвержены риску развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований [3]. В литературе есть указания на связь псориаза с развитием лимфомы, злокачественной меланомы, плоскоклеточной и базально-клеточной карциномы [2–10]. Значительно меньшее количество исследований посвящено изучению взаимосвязи псориаза и злокачественных новообразований желудка, легких, молочных желез, толстой кишки, поджелудочной железы [4, 8]. Задачей настоящего обзора литературы является оценка риска развития злокачественных новообразований различных органов и систем, а также факторов, обуславливающих его повышение, у больных псориазом по сравнению с популяцией в целом.

Современные аспекты патогенеза псориаза

Псориаз является мультифакторным заболеванием, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение кератинизации, характеризующееся гиперпролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки и инфильтрацией пораженных участков кожи клетками иммунной системы [1, 11–14]. Основным патологическим изменением кожи при данном дерматозе становится ускоренный митоз эпидермоцитов, носящий транзиторный характер и сопровождающийся нарушением их дифференцировки [11]. Морфогенез псориаза характеризуется нарушением архитектоники дермы, клеточной активацией и локальной инфильтрацией кожи воспалительными клетками (Т-лимфоциты, нейтрофилы) [15].

На основании анализа многочисленных исследований, посвященных изучению этиологии и патогенеза псориаза, можно выделить ряд концепций его развития: генетическую, инфекционно-иммунологическую, обменную, нейроэндокринную [1, 6, 9].

По современным представлениям, одним из основных механизмов в развитии псориаза являются иммунные нарушения, при этом происходит девиация цитокинового профиля по Th1-типу [11]. Иммунопатологическая основа псориаза включает в себя дисрегуляцию иммунной системы, для которой характерна активация Т-лимфоцитов, дендритных клеток и многочисленных цитокинов. Провоспалительные цитокины, такие как TNF α , IL-12 и IL-23, играют ключевую роль в патофизиологии псориаза. TNF α также является ключевым цитокином, связанным с коморбидными состояниями при псориазе. Концентрация TNF α в плазме крови коррелирует с выраженностью заболевания [11]. У больных с обострением распространенного

псориаза ряд авторов выявили повышение показателей лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, IL-2, а также вторичную гранулоцитопатию с повышением поглотительной и киллинговой активности нейтрофилов [14, 16]. Эти данные свидетельствуют о разнообразных нарушениях в иммунорегуляторном и эффекторном звеньях иммунитета, а также подтверждают аутоиммунный характер заболевания [10, 17, 18].

Современные методы терапии псориаза

Основным патогенетическим подходом к системной терапии псориаза является применение средств, подавляющих гиперпролиферацию кератиноцитов и супрессирующих воспалительный процесс в коже и суставах. Иммуносупрессирующее действие при псориазе оказывают циклоспорин, метотрексат, а также препараты из группы селективных иммунодепрессантов, полученные биотехнологическим путем, – моноклональные антитела против основных провоспалительных цитокинов [19].

Метотрексат является антиметаболитом группы структурных аналогов фолиевой кислоты, подавляет синтез и репарацию ДНК, клеточный митоз, влияет на синтез РНК и белка. При псориазе тормозит усиленную пролиферацию кератиноцитов, угнетает продукцию таких медиаторов воспаления, как лейкотриены, TNF α , коллагеназа, IL-1, IL-6, но в то же время повышает продукцию противовоспалительного IL-10 [7, 20]. К побочным эффектам препарата относят гепатотоксичность (некроз печени, цирроз, жировая атрофия при длительном ежедневном применении), легочный фиброз, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и повышение риска лимфопролиферативных новообразований [21, 22].

Циклоспорин является препаратом выбора при тяжелых, устойчивых к другим видам терапии формах псориаза. Он обратимо ингибирует G0 и G1-фазы клеточного цикла иммунокомпетентных лимфоцитов, предотвращает активацию Т-лимфоцитов и антигензависимое высвобождение лимфокинов, ингибирует высвобождение медиаторов тучных клеток, пролиферацию и секрецию цитозина на кератиноцитах [23]. Многие исследователи отмечают среди наиболее распространенных побочных эффектов препарата повышение артериального давления и нефротоксичность. Описаны случаи развития злокачественных новообразований на фоне длительного использования циклоспорина [24].

Методом выбора при лечении тяжелых, инвалидизирующих форм псориаза и псориазического артрита является биологическая терапия. В настоящее время в дерматологии утверждены для применения два типа биологических препаратов: моноклональные антитела и рекомбинантные цитокины человека. Одним из наиболее широко применяемых препаратов является инфликсимаб – химерные мышино-человеческие IgG1 моноклональные антитела, состоящие из вариабельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышиных моноклональных антител к TNF α и фрагмента молекулы IgG1 человека. Другим биологическим агентом из данной группы является адалимумаб – рекомбинантное моноклональное антитело, которое нейтрализует TNF α , блокируя его взаимодействие с поверхностными клеточными рецепторами p55 и p75, снижает показатели С-реактивного белка, СОЭ, сывороточных цитокинов (IL-6), матриксных металлопротеаз 1 и 3 [3].

К препаратам на основе моноклональных антител относят препарат этанерцепт, который также является конкурентным ингибитором связывания TNF α с его рецепторами на поверхности клетки, а также препарат на основе человеческих моноклональных антител класса IgG1k – устекинумаб. Несмотря на высокую эффектив-

ность, в многочисленных работах подчеркивается, что подавляющее большинство препаратов для биологической терапии обладают целым рядом побочных эффектов, среди которых: симптомы раздражения центральной нервной системы; анемии; лимфо-, лейко- и тромбоцитопении; инфекции дыхательных, мочевыводящих путей. В литературе есть указания, что применение инфликсимаба может снижать иммунный ответ, повышать риск оппортунистических инфекций, также описаны случаи развития злокачественных новообразований [25–27].

Несмотря на широкий арсенал лекарственных средств системной терапии псориаза, методы УФ-терапии продолжают занимать лидирующее положение в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Это обусловлено высокой эффективностью, хорошей переносимостью, значительно меньшими экономическими затратами. В терапии псориаза используются следующие виды УФ-излучения: длинноволновое УФА (320–400 нм), средневолновое УФВ (280–320 нм), а также узкополосный средневолновый диапазон УФВ-311 (310–315 нм). Метод ПУВА-терапии (фотохимиотерапии) заключается в сочетании применения длинноволнового УФ-облучения (УФА) и фотосенсибилизатора. В основе механизма действия ПУВА-терапии лежит способность активированного фотосенсибилизатора под действием длинноволнового УФ-облучения взаимодействовать с ДНК псориазных клеток, что приводит к торможению клеточной пролиферации [28]. Однако в последние годы появляется все больше сведений о возможности канцерогенного действия УФ-терапии, что является предметом ряда исследований, проведенных в США, Европе и других странах [29].

Доказанная взаимосвязь псориаза с онкологией

В литературе рассматривается целый ряд факторов, обуславливающих повышение риска развития злокачественных новообразований различных органов и систем у больных псориазом. К ним относят лечение препаратами из группы иммунодепрессантов, применение УФ-терапии, степень тяжести псориаза, наличие сопутствующих заболеваний. Кроме того, имеются данные об онкогенном эффекте воспалительной реакции при различных аутоиммунных заболеваниях, включая псориаз [30–32].

Суммируя результаты проведенных исследований, можно заключить, что подавляющее большинство исследователей сходятся во мнении о наличии канцерогенного эффекта УФ-терапии, особенно при длительном применении для лечения псориаза. Структура кожных онкологических патологий, возникших в связи с УФ-излучением преимущественно на открытых участках кожи, представлена следующим образом: 63,6% – базально-клеточная карцинома (БКК), 25,8% – сквамозный плоскоклеточный рак (ПКР), 10,6% – меланомы. Онкологическая заболеваемость кожи растет в годовом исчислении на 10,6% [33].

В ходе когортного исследования, проведенного на Тайване в 2011 г., Y. Chen и соавт. [34] обнаружили у больных псориазом ($n = 3686$) повышенный риск развития меланомы по сравнению со случайно выбранными пациентами ($n = 200\,000$). Однако не было установлено значительной разницы в частоте развития меланомы кожи у пациентов, получавших фототерапию, по сравнению с больными псориазом, применяющими исключительно топические лекарственные средства. Между тем, отмечалось значительное повышение риска развития злокачественной меланомы в случае, если от начала лечения проходило более 15 лет.

R. Stern и соавт. [35] в ходе изучения риска развития немеланомного рака кожи у больных псориазом, получающих УФ-терапию, обнаружили, что у больных, получавших высокие дозы ПУВА-терапии (более 200 процедур),

риск развития плоскоклеточного рака кожи в 14 раз был выше, чем у больных, получивших низкие дозы ПУВА-терапии (менее 100 процедур). Оценивая результаты 30-летнего наблюдения (1975–2005 гг.), R. Stern и соавт. [35] обнаружили статистически значимое увеличение риска развития ПКР и БКК. Так, из 1380 пациентов, длительно получавших ПУВА-терапию в высоких дозах, ПКР развился у 351 (25%), БКК у 330 (24%) больных. При этом рак развивался также в областях не подвергавшихся облучению, включая половые органы [35]. Таким образом, можно предположить, что существенную роль в повышении риска развития новообразований кожи играет кумулятивная доза облучения.

J. Lim [36] утверждает, что у больных псориазом ПУВА-терапия обладает в 7 раз более выраженным канцерогенным эффектом, нежели УФВ-терапия, увеличивая риск развития немеланомных новообразований кожи.

E. Lee и соавт. [37] провели анализ риска развития новообразований кожи при проведении УФВ-фототерапии. Из рассмотренных 11 исследований с участием 3400 больных в 10 исследованиях не выявлено повышенного риска злокачественных новообразований кожи, ассоциированных с УФВ-терапией.

В современной литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению возможного повышения риска канцерогенеза по мере увеличения продолжительности и степени тяжести псориаза. В ходе крупного популяционного когортного исследования, проведенного в Швейцарии в 2009 г., Y. Brauchli и соавт. [38] изучали в группе из 36 000 больных взаимосвязь длительности течения и степени тяжести псориаза с риском развития злокачественных новообразований различных органов и систем. У пациентов, длительное время страдающих псориазом, был обнаружен повышенный риск развития колоректального рака, опухолей мочевого пузыря, почек, поджелудочной железы, а также лейкоза. Отсюда возникает вопрос, вызвано ли это длительным хроническим воспалением или применением иммунодепрессантов, которые чаще всего используются в терапии тяжелых форм псориаза.

По данным многочисленных исследований [39–41], существует связь между псориазом и некоторыми злокачественными опухолями, включая лимфому и опухоли паренхиматозных органов. Повышенный риск развития злокачественных новообразований, связанный с псориазом, может быть обусловлен назначением иммуносупрессивной терапии, являющейся основным патогенетическим подходом к системной терапии псориаза. Однако в источниках литературы не существует единого мнения по оценке риска развития злокачественных новообразований у больных псориазом на фоне применения системной терапии.

R. Stern и соавт. [42] выявили, что метотрексат, вероятно, является фактором риска развития ПКР кожи, при этом значимым является его длительное применение (в течение 2–4 лет), и этот риск может возрастать на фоне получения больным ПУВА-терапии. Однако позже стало известно, что метотрексат, по данным большинства исследований, обладает значительно меньшим онкогенным потенциалом в отношении развития ПКР (IRR 1,74; 95% ДИ 1,51–2) [43].

Несколько иную картину можно наблюдать при оценке канцерогенного эффекта применения циклоспорина в терапии псориаза. I. Marcil и R. Stern [44] отметили увеличение риска развития ПКР кожи у больных, страдающих псориазом и получающих циклоспорин в сочетании с ПУВА-терапией. C. Paul и соавт. [45] в проспективном когортном исследовании выявили 6-кратное увеличение заболеваемости немеланомными злокачественными ново-

образованиями кожи и лейкозами у больных, получавших терапию циклоспорином, по сравнению с населением в целом, которое наблюдалось в когорте из 1252 больных псориазом. Впоследствии ряд авторов [38, 46] также отметили увеличение риска развития лейкоза у больных, принимающих циклоспорин в терапии псориаза. Риск развития лимфомы Ходжкина был оценен в разные годы, и по результатам проведенных исследований выявлена прямая связь между возникновением лимфомы и применением циклоспорины в сочетании с фототерапией для лечения псориаза [19, 46–49].

По данным ряда обсервационных исследований и мета-анализов, применение биологических препаратов (ингибиторы TNF α) в терапии тяжелых аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, увеличивало риск развития злокачественных новообразований. Однако экстраполировать полученные результаты на пациентов, получающих биологическую терапию по поводу тяжелого псориаза, не представляется возможным, поскольку для лечения псориаза чаще всего используют монотерапию одним препаратом, тогда как схема лечения ревматоидного артрита подразумевает назначение комбинации системных иммуносупрессантов различных групп [49–51]. Другой мета-анализ, проведенный E. Dommasch и соавт. в 2011 г. [52] на основании 20 рандомизированных клинических исследований, в которых принимали участие взрослые больные, страдающие бляшечным псориазом в сочетании с псориатическим артритом и получающие терапию ингибиторами TNF α , не выявил статистически значимого увеличения риска развития онкологических заболеваний у данных больных. Между тем, результаты недавнего американского исследования, проведенного с участием 5889 больных, получавших системную терапию ингибиторами TNF α по поводу псориаза в период с 1998–2011 гг., показали повышение риска развития немеланомного рака кожи на 42% [53].

Противоречивость данных литературы о канцерогенности использования иммуносупрессирующих препаратов и УФ-терапии говорит о наличии неких дополнительных механизмов, определяющих резистентность клеток к злокачественному перерождению, которые претерпевают изменения при псориазе. В ходе исследования, проведенного M. Lee и соавт. [54], отмечено, что больные псориазом, не получающие системную терапию, также находятся в группе повышенного риска развития немеланомных злокачественных новообразований кожи и лимфом, что позволяет сделать предположение, что сама болезнь является независимым фактором риска развития злокачественных опухолей. Большое количество исследований показывают, что воспаление при псориазе может выступать в качестве инициатора канцерогенеза [55, 56]. Ассоциированные с опухолью лимфоциты и макрофаги продуцируют воспалительные медиаторы, к которым относятся факторы роста, цитокины (TNF, IL-1, IL-6), хемокины и протеазы, стимулирующие рост раковых клеток и способствующие их пролиферации и метастазированию. Опухолеассоциированные макрофаги освобождают воспалительные медиаторы, которые стимулируют неопластический рост опухоли [57], а также вырабатывают цитокины, среди которых трансформирующий фактор роста TGF β и IL-10, способные непосредственно ингибировать иммунные реакции [58–60].

Эпигенетические изменения, отмечающиеся при заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением, также играют немаловажную роль в развитии опухолей. Аберрантное метилирование промоторных участков генов — основное эпигенетическое изменение, встречающееся при хроническом воспалительном процессе и предрако-

вых заболеваниях, является наиболее вероятным механизмом инактивации генов-супрессоров опухолей [61–63]. Хроническое воспаление связывают с повышенным оксидативным стрессом, что свидетельствует о возможной взаимосвязи между двумя этими состояниями [64]. По мнению ученых, оксидативный стресс может оказывать проонкогенное воздействие, вызывая рост числа мутаций и повреждение ДНК, тем самым способствуя нестабильности генома и клеточной пролиферации.

Таким образом, применение цитостатической, иммуносупрессивной терапии, а также УФ-облучения у больных псориазом можно считать предиктором развития онкологической патологии. Обобщая данные литературы, можно констатировать, что наиболее вероятная связь между развитием злокачественных новообразований и псориазом прослеживается при применении метотрексата, циклоспорины, биологических препаратов, а также ПУВА- и УФВ-терапии. Активно изучается роль хронического воспаления в повышении риска развития онкологических заболеваний при псориазе. Так, была выдвинута гипотеза о возможном возникновении злокачественных опухолей вследствие нарушений, возникших в иммунной системе. Однако многие механизмы действия, лежащие в основе развития злокачественных новообразований у лиц, страдающих псориазом, окончательно не выяснены и требуют проведения дальнейших исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Круглова Л.С., Понич Е.С., Михайлова А.А. Применение метотрексата и УФВ 311 нм фототерапии у пациентов с тяжелыми формами псориаза, получающих биологическую терапию. *Кремлевская медицина*. 2016; 4: 55–62.
11. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. *Псориатическая болезнь*. М.: МДВ; 2014.
12. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(6): 32–8.
28. Понич Е.С., Круглова Л.С., Коржакина Н.Б. Фотодинамическая и системная биологическая терапия тяжелых форм псориаза. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2015; 14(6): 17–20.
62. Бакулев А.Л., Шагова Ю.В., Козлова И.В. Псориаз как системная патология. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008; 4(1): 13–20.
63. Мурашкин Н.Н. Оценка эффективности супрессивной терапии тяжелых форм псориаза у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4(5): 48–53.
64. Дранник Т.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. М.: МИА; 2003.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Kruglova L.S., Ponich E.S., Mikhailova A.A. The use of methotrexate and UVB 311 nm phototherapy in patients with severe forms of psoriasis receiving biological therapy. *Kremlin medicine. Russian Journal (Kremlevskaya meditsina)*. 2016; (4): 55–62.
2. Kimball A.B., Gladman D., Gelfand J.M., Gordon K., Horn E.J., Korman N.J., et al.; National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58(6): 1031–42.
3. Gelfand J.M., Shin D.B., Neimann A.L., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126(10): 2194–201.
4. 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.
5. Brauchli Y.B., Jick S.S., Miret M., Meier C.R. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129(11): 2604–12.
6. Hannuksela-Svahn A., Pukkala E., Läärä E., Poikolainen K., Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 114(3): 587–90.
7. Jeffes E.W., McCullough J.L., Pittelkow M.R., McCormick A., Almanzor J., Liu G., et al. Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 104(2): 183–8.

8. Ji J., Shu X., Sundquist K., Sundquist J., Hemminki K. Cancer risk in hospitalised psoriasis patients: a followup study in Sweden. *Br. J. Cancer*. 2009; 100(9): 1499–502.
9. Olsen J.H., Frenzt G., Möller H. Psoriasis and cancer. *Ugeskr. Laeger*. 1993; 155(35): 2687–91. (in Danish)
10. Ovcina-Kurtovic N., Kasumagic-Halilovic E. Serum levels of total immunoglobulin E in patients with psoriasis: relationship with clinical type of disease. *Med. Arh*. 2010; 64(1): 28–9.
11. Potekaev N.N., Kruglova L.S. *Psoriatic disease*. Moscow: MDV; 2014. (in Russian)
12. Sokolovskiy E.V., Kruglova L.S., Ponich E.S. The flaws of total systems therapy with biological preparations in psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2015; 18(6): 32–8. (in Russian) doi:<http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2015-18-6-32-38>.
13. Cai Y., Fleming C., Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell. Mol. Immunol*. 2012; 9(4): 302–9.
14. Raju S.S. Psoriasis and lasting implications. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2014; 10(2): 175–7.
15. Baker B.S., ed. *Recent advances in psoriasis: the role of the immune system*. Imperial College Press; 2000.
16. Richetta A.G., Mattozzi C., Salvi M., Giancristoforo S., D'epiro S., Milana B., et al. CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement. *Eur. J. Dermatol*. 2011; 21(3): 344–8.
17. Azarsiz E., Ertam I., Karaca N., Aksu G., Alper S., Kutukculer N. IgG-anti-IgA antibodies: an autoimmune finding in patients with psoriasis vulgaris. *Minerva Med*. 2012; 103(3): 183–7.
18. Quatresooz P., Hermanns-Lê T., Pierard G.E., Humbert P., Delvenne P., Pierard-Franchimont C. Ustekinumab in psoriasis immunopathology with emphasis on the Th17-IL-23 axis: a primer. *J. Biomed. Biotechnol*. 2012; 2012: 147413. doi: 10.1155/2012/147413.
19. Frenzt G., Olsen J.H. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. *Br. J. Dermatol*. 1999; 140(2): 237–42.
20. Vlcek F., Mikulikova D. The effect of methotrexate on activity of T-lymphocyte marker enzymes in patients with psoriasis vulgaris. *Bratisl. Lek. Listy*. 1995; 96(3): 137–40.
21. Kurd S.K., Richardson S.K., Gelfand J.M. Update on the epidemiology and systemic treatment of psoriasis. *Expert. Rev. Clin. Immunol*. 2007; 3(2): 171–85. doi:10.1586/1744666X.3.2.171.
22. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., Feldman S.R., Gelfand J.M., Gordon K.B., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2009; 61(3): 451–85.
23. Lee J.S., Yun S.J., Lee J.B., Kim S.J., Won Y.H., Lee S.C. The efficacy of cyclosporin in patients with atopic dermatitis. *Korean J. Dermatol*. 2008; 46(2): 224–30.
24. Correia S.S., Boraso R.Z., Silva Jr.H.T., Almeida F.A. Ciclosporina no tratamento do pêfigo vulgar. *An Bras Dermatol*. 1993; 68: 291–3.
25. Askling J., Fahrback K., Nordstrom B., Ross S., Schmid C.H., Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoeconom. Drug Saf*. 2011; 20(2): 119–30.
26. Curtis J.R., Singh J.A. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin. Ther*. 2011; 33(6): 679–707.
27. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R., Ghogomu E.T., Maxwell L., MacDonald J.K., et al. Adverse effects of biologics: a network meta analysis and Cochrane overview (Review). *Cochr. Database Syst. Rev*. 2011; 16(2): CD008794.
28. Ponich E.S., Kruglova L.S., Korchazhkina N.B. Photodynamic systemic biological therapy of the severe forms of psoriasis. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation (Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya)*. 2015; 14(6): 17–20. (in Russian)
29. Young A.R. Photochemotherapy and skin carcinogenesis: a critical review. In: Young A.R., Hönigsmann H., Jori G., eds. *The fundamental bases of phototherapy*. Milano: OEMF; 1996: 77–87.
30. Bui J.D., Uppaluri R., Hsieh C.S., Schreiber R.D. Comparative analysis of regulatory and effector T cells in progressively growing versus rejecting tumors of similar origins. *Cancer Res*. 2006; 66(14): 7301–9.
31. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004; 21(2): 137–48.
32. Nakachi K., Hayashi T., Imai K., Kusunoki Y. Perspectives on cancer immuno-epidemiology. *Cancer Sci*. 2004; 95(12): 921–9.
33. Pinedo-Vega J.L., Castañeda-López R., Dávila-Rangel J.I., Mireles-García F., Ríos Martínez C., López-Saucedo A. Skin cancer incidence in Zacatecas. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc*. 2014; 52(3): 282–9. (in Spanish)
34. Chen Y.J., Wu C.Y., Chen T.J., Shen J.L., Chu S.Y., Wang C.B., Chang Y.T. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2011; 65(1): 84–91.
35. Stern R.S., Bagheri S., Nichols K.; PUVA Follow-Up Study. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2002; 47(1): 33–9.
36. Lim J.L., Stern R.S. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J. Invest. Dermatol*. 2005; 124(3): 505–13.
37. Lee E., Koo J., Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Inter. J. Dermatol*. 2005; 44(5): 355–60.
38. Brauchli Y.B., Jick S.S., Miret M., Meier C.R. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J. Invest. Dermatol*. 2009; 129(11): 2604–12.
39. Naldi L., Mercuri S.R. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol. Ther*. 2010; 23(2): 114–8.
40. Gottlieb A.B., Chao C., Dann F. Psoriasis comorbidities. *J. Dermatol. Treat*. 2008; 19(1): 5–21.
41. Reddy S.P., Martires K., Wu J.J. The risk of melanoma and hematologic cancers in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2017; 76(4): 639–47.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.047.
42. Stern R.S., Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study. *Cancer*. 1994; 73(11): 2759–64.
43. Stern R.S.; PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2012; 66(4): 553–62.
44. Marcil I., Stern R.S. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet*. 2001; 358(9287): 1042–5.
45. Paul C.F., Ho V.C., McGeown C., Christophers E., Schmidtman B., Guillaume J.C., et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J. Invest. Dermatol*. 2003; 120(2): 211–6.
46. Ji J., Shu X., Sundquist K., Sundquist J., Hemminki K. Cancer risk in hospitalized psoriasis patients: a follow-up study in Sweden. *Br. J. Cancer*. 2009; 100(9): 1499–502.
47. Hannuksela-Svahn A., Sigurgeirsson B., Pukkala E., Lindelof B., Berne B., Hannuksela Mo, et al. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol*. 1999; 141(3): 497–501.
48. Hannuksela-Svahn A., Pukkala E., Laara E., Poikolainen K., Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J. Invest. Dermatol*. 2000; 114(3): 587–90.
49. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J., Buchan I., Matteson E.L., Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295(19): 2275–85.
50. Bongartz T., Warren F.C., Mines D., Matteson E.L., Abrams K.R., Sutton A.J. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann. Rheum. Dis*. 2009; 68(7): 1177–83.
51. Leombruno J.P., Einarson T.R., Keystone E.C. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann. Rheum. Dis*. 2009; 68(7): 1136–45.
52. Dommasch E.D., Abuabara K., Shin D.B., Nguyen J., Troxel A.B., Gelfand J.M. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adult patients with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2011; 64(6): 1035–50.
53. Asgari M.M., Ray G.T., Geier J.L., Quesenberry C.P. Malignancy rates in a large cohort of patients with systemically treated psoriasis in a managed care population. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2017; 76(4): 632–8. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.006.
54. Lee M.S., Lin R.Y., Chang Y.T., Lai M.S. The risk of developing non-melanoma skin cancer, lymphoma and melanoma in patients with psoriasis in Taiwan: a 10-year, population-based cohort study. *Int. J. Dermatol*. 2012; 51(12): 1454–60.
55. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454(7203): 436–44. doi: 10.1038/nature07205.
56. Krishnamoorthy S., Honn K.V. Inflammation and disease progression. *Cancer Metastasis Rev*. 2006; 25(3): 481–91.
57. Solinas G., Germano G., Mantovani A., Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. *J. Leukoc. Biol*. 2009; 86(5): 1065–73.
58. Zamarron B.F., Chen W.J. Dual roles of immune cells and cells their factors in cancer development and progression. *Int. J. Biol. Sci*. 2011; 7(5): 651–8.
59. Pastula A., Marcinkiewicz J. Myeloid-derived suppressor cells: a double-edged sword? *Int. J. Exp. Pathol*. 2011; 92(2): 73–8.
60. Alexandrescu D.T., Riordan N.H., Ichim T.E., Kauffman C.L., Kabigting F., Dutton C.T., Dasanu C.A. On the missing link between inflammation and cancer. *Dermatol. Online J*. 2011; 17(1): 10.
61. Suga M., Iyonaga K., Ichiyasu H., Saita N., Yamasaki H., Ando M. Clinical significance of MCP-1 levels in BALF and serum in patients with interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J*. 1999; 14(2): 376–82.
62. Bakulev A.L., Shagova Yu.V., Kozlova I.V. Psoriasis as systemic pathology. *Saratov Journal of Medical Scientific. Russian Journal (Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal)*. 2008; 4(1): 13–20. (in Russian)
63. Murashkin N.N. Efficiency estimation of suppressive therapy of severe psoriasis in children. *Pediatric Pharmacology. Russian Journal (Pediatricheskaya Farmakologiya)*. 2007; 4(5): 48–53. (in Russian)
64. Drannik T.N. *Clinical immunology and allergology*. Moscow: MIA; 2003. (in Russian)

Поступила 26.06.17

Принята к печати 20.11.17