

**ФБУН ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

На правах рукописи

ЕВДОКИМОВ ЕВГЕНИЙ ЮРЬЕВИЧ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ,
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ**

3.1.22. Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

д. м. н., доцент Ж. Б. Понежева

д. м. н., доцент Е. В. Свечникова

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1 Современное состояние проблемы воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных.....	19
1.2 Патогенетические и иммунологические особенности воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных.....	27
1.3 Роль эндогенных и экзогенных факторов в развитии воспалительных дерматозов у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных больных.....	42
1.4 Современные подходы к этиотропной терапии воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных.....	48
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1. Объект и дизайн исследования.....	52
2.1.1. Характеристика ВИЧ-инфицированных больных с воспалительными дерматозами.....	59
2.1.2. Характеристика ВИЧ-инфицированных больных без воспалительных дерматозов (группа сравнения).....	62
2.1.3. Характеристика больных с воспалительными дерматозами без ВИЧ-инфекции (группа сравнения).....	64
2.2. Методы исследования.....	66
2.2.1 Дерматологические индексы для характеристики воспалительных дерматозов и оценки качества жизни больных.....	69
2.3 Методы клинико-лабораторного анализа.....	72
2.3.1. Методы исследования показателей системного воспаления.....	72
2.3.2. Методы оценки инфекционных поражений кожи.....	72
2.3.3. Иммунологические и гистологические методы исследования.....	76
2.4. Методы статистической обработки материала.....	78
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	80
Глава 3. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ.....	80
3.1. Встречаемость воспалительных дерматозов в зависимости от основных показателей ВИЧ-инфекции.....	80
Глава 4. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ- ИНФЕКЦИЕЙ.....	93

4.1 Влияние воспалительных дерматозов на качество жизни у ВИЧ-инфицированных больных	93
4.2. Влияние АРТ на качество жизни ВИЧ-инфицированных больных	102
Глава 5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ.	105
5.1. Возрастные и гендерные особенности больных СД в группах	105
5.2 Клинические формы себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных больных	106
5.3 Патофизиологические особенности СД у ВИЧ-инфицированных больных	113
5.4 Особенности лабораторных показателей у ВИЧ-инфицированных больных с СД.....	117
5.5 Иммунологические особенности СД у ВИЧ-инфицированных больных	121
Глава 6. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	128
6.1 Клинико-лабораторные особенности течения псориаза по стадиям ВИЧ-инфекции.....	128
6.1.1 Особенности клинического течения псориаза у ВИЧ-инфицированных больных	133
6.1.2 Специфика течения эритродермической формы псориаза у ВИЧ-инфицированных больных.....	137
6.1.3 Характеристика лабораторных показателей псориаза у ВИЧ-инфицированных больных.....	140
Глава 7. СПЕЦИФИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	150
7.1. Клиника атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных больных....	157
7.1.1 Лабораторные показатели атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных больных.....	161
Глава 8. ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ	167
8.1 Клинические и патофизиологические особенности ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	167
8.1.1 Влияние АРТ на показатели качества жизни и системного воспаления у ВИЧ-инфицированных больных с воспалительными дерматозами.....	167
8.1.2 Мониторинг динамики воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных на фоне АРТ	172

8.1.3 Особенности лабораторных показателей у ВИЧ-инфицированных больных с ВД на фоне АРТ.....	185
8.1.4 Алгоритм мониторинга и диагностики ВИЧ-инфекции и прогноза тяжести воспалительного дерматоза.....	188
Глава 9. ОПТИМИЗАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	192
9.1 Дизайн исследования.....	192
9.2 Параметры оценки качества терапии.....	197
9.3 Эффективность «Нетакимаба»	197
9.4 Оценка безопасности «Нетакимаба».....	206
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	214
ВЫВОДЫ.....	230
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	233
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	234
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	235
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	236
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	276
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	276
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	276
ПРИЛОЖЕНИЕ 3	277
ПРИЛОЖЕНИЕ 4.....	279
ПРИЛОЖЕНИЕ 5.....	279
ПРИЛОЖЕНИЕ 6.....	281
ПРИЛОЖЕНИЕ 7	282
ПРИЛОЖЕНИЕ 8.....	283
ПРИЛОЖЕНИЕ 9.....	284
ПРИЛОЖЕНИЕ 10.....	285

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Во всем мире растет количество людей, живущих с ВИЧ. В РФ, по данным на июнь 2021 г., количество случаев подтвержденной ВИЧ-инфекции составило 1 528 356 человек (с учетом иностранных граждан), из которых порядка 70% составили наиболее работоспособные молодые люди в возрасте от 20 до 45 лет [14,60,274]. По мнению акад. В. В. Покровского, перспектива нарастания количества ВИЧ-инфицированных больных может быть связана с изменением основного пути передачи инфекции, когда до 60% ВИЧ инфицированных больных заражаются за счет гетеросексуальных половых контактов [80,172,497].

Вопросы коморбидности различных заболеваний у человека, взаимное пересечение их патогенетических звеньев всегда интересовали исследователей [52,96,326].

Болезни кожи и подкожной клетчатки относят к одним из самых распространенных нефатальных заболеваний в мире, которые существенно влияют на качество жизни больных [256,319,367,420]. Активное обсуждение темы сопутствующих заболеваний у ВИЧ инфицированных больных, важно в свете причины смертности этих пациентов. Но значительно чаще сопутствующие заболевания ухудшают качество их жизни и негативно влияют на социально-экономическую, демографическую ситуацию в мире [50,155,478]. Ряд исследований [271, 421] указывают на существенное снижение качества жизни у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, дополнительно обремененных сопутствующими заболеваниями [265] и полипрагмазии [195,433].

Воспалительные дерматозы (ВД) (себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит) – это заболевания кожи, связанные с нарушением регуляции Т-клеточного иммунитета и реализуемые характерными для каждого дерматоза клиническими симптомами [23,126,186,496].

Кожные заболевания могут встречаться у 80-90% больных ВИЧ-инфекцией [202,246]. При этом у них, в отличие от пациентов без ВИЧ-инфекции, чаще отмечаются тяжелые формы воспалительных дерматозов, с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и др. [268,333,406,436]. В отдельных исследованиях отмечается высокая степень инвалидизации у больных без ВИЧ-инфекции с ВД - [55].

Актуальными остаются вопросы терапии воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных пациентов с учетом наличия противопоказаний некоторых медикаментов. Кроме того в Российской Федерации отсутствует опыт применения современных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для терапии средне-тяжелых и тяжелых форм ВД у ВИЧ-инфицированных больных [417,432]. Возможность их применения представляет большой теоретический и практический интерес.

Степень разработанности темы

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) поражает все органы и системы [470], может вызывать метаболические нарушения [133], приводить к изменениям в кишечной микробиоте [259] и нарушать апоптоз клеток кожи [167].

На современном этапе доказано, что ведущим, фактором развития воспалительных дерматозов (псориаз, атопический дерматит) является генетическая предрасположенность пациентов к этим заболеваниям [248,254,262,324,357,427], а существенным дополнительным фактором формирования ВД - инфицирование кожных покровов. . При этом распространенность ВД и влияние сопутствующих инфекционных поражений кожи на течение ВД у пациентов без ВИЧ-инфекции освещены шире [32,100,238,303], чем у ВИЧ инфицированных пациентов - [59,504]. Сопутствующие инфекционные поражения кожи у больных с ВД могут изменять течение самого дерматоза и ухудшать качество жизни больных [18,61,244].

В тоже время, на качество жизни больных с ВД влияют расовые, гендерные и урбанистические особенности пациентов [10,16,89,225,538,541]. По мнению ученых, влияние ВД на качество жизни (HRQOL) у пациентов с ВИЧ-инфекцией исследовано недостаточно [266,275,418,422,541]. Одним из факторов формирования и течения ВД считается психо-соматические изменения у больных. Важность данного фактора подчеркивается и для ВИЧ-инфицированных пациентов [69].

Частота встречаемости себорейного дерматита (СД) у ВИЧ-инфицированных больных составляет от 30 до 80%, в то время, как в популяции без ВИЧ - инфекции СД выявляют лишь у 5%, в следствии чего СД вошел в число маркеров ВИЧ-инфекции [29]. С ВИЧ-инфекцией связывают более тяжелое течение СД. Ряд исследований указывает на взаимосвязь тяжести СД с количеством Т-хелперов в периферической крови [93,167], некоторые исследователи указывают на наличие морфологических особенностей СД у этих больных [202]. Однако остается мало изученной связь кожных симптомов СД с продукцией провоспалительных цитокинов у ВИЧ-инфицированных больных [290,460,495].

Для ВИЧ-инфицированных пациентов характерны атипичные и более тяжелые формы псориаза (Пс.), плохо поддающиеся общепринятой терапии [38,125,423].

Некоторые клинические формы псориаза напоминают синдром Рейтера или фульминантную эритродермию и имеют различные «оттенки» своих фенотипических вариантов [279,423]. У ВИЧ-инфицированных больных недостаточно исследован патогенез псориаза, связанный с «осевыми» цитокинами (интерлейкин -17, фактор некроза опухоли (TNF)- α , IL-23, IL-22, интерферон (IFN)- α и IFN- γ), однако, имеются данные о роли интерлейкина -17А в репликации вируса ВИЧ [288].

У больных без ВИЧ инфекции, при этом, изучены иммунологические факторы различных звеньев патогенеза ВД, связанных с активностью Т-

лимфоцитов и продукцией различных цитокинов, определяющих клиническую картину дерматоза.

В зависимости от вовлеченных субпопуляций Т-лимфоцитов воспалительные дерматозы условно делят на заболевания с преобладанием Th1-клеток (витилиго) и дерматозы Th2 направления. Так, острый атопический дерматит (АтД) вначале связывают с патологией направления Th2, затем при хронизации АтД отмечают преобладание Th1-клеток.

У больных псориазом в первичных псориазных папулах преобладают Th1 CD8 + аутореактивные Т-клетки, в дальнейшем происходит переключение на направление Th17/Th22. В случае развития псориазной эритродермии соотношение Th1/Th2 изменяется и, в отличие от бляшечного псориаза, регистрируется повышение активности Th2 направления [132,430,485,486,488]. Отмечается повышение количества Тreg-клеток в псориазных бляшках у больных без ВИЧ-инфекции [241,242]. При этом количество Тreg-клеток в периферической крови у ВИЧ-инфицированных больных на начальном этапе заболевания повышено [381,390], в тоже время отмечается функциональная несостоятельность этих клеток, связанная с повышением продукции IL-17 [431].

В отдельных исследованиях акцентируется внимание на сложности терапии псориаза у ВИЧ-инфицированных больных [416]. Лечение тяжелых форм псориаза, особенно эритродермии, основанное на использовании стероидов имеет свои ограничения [425], связанные с нарушением водно-электролитного баланса у ВИЧ-инфицированных больных [365].

Влияние тяжелого течения псориаза на качество жизни ВИЧ-инфицированных больных, сложности его терапии недостаточно освещены в современной медицинской литературе.

Зуд кожи у ВИЧ-инфицированных больных является самым распространенным кожным симптомом [166]. При атопическом дерматите кожный зуд является основным симптомом [244]. Его влияние на качество жизни пациентов в совокупности с другими симптомами АтД у больных без ВИЧ-

инфекции исследованы более полно [2,5,8,214], чем у ВИЧ-инфицированных пациентов [40].

Изучение частоты встречаемости АтД и особенностей вторичного инфицирования кожи у больных ВИЧ-инфекцией ограничены [213, 373, 384, 386] и не раскрывают вопросов взаимосвязи кожной симптоматики АтД с количеством CD4⁺-лимфоцитов, вирусной нагрузкой и стадией ВИЧ-инфекции. Требуются исследования состояния цитокиновой системы при АтД [45,247,507]. Отмечается сложность терапии ВД у ВИЧ-инфицированных больных [530] и отсутствие клинических рекомендаций по терапии тяжелых форм ВД у ВИЧ-инфицированных больных.

Исходя из актуальности рассмотренных выше вопросов, были сформулированы цель и задачи исследования:

Цель исследования

Оптимизация у ВИЧ-инфицированных больных диагностики, мониторинга воспалительных дерматозов (себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит) и терапии псориаза на основании изучения клинико-морфологических, иммунопатогенетических аспектов и оценки качества жизни, связанного со здоровьем.

Задачи исследования

1. Изучить у ВИЧ-инфицированных больных частоту встречаемости воспалительных дерматозов (СД, Пс, АтД) и их связь с инфекционной патологией кожных покровов.
2. Оценить влияние воспалительных дерматозов на качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.
3. Выявить особенности проявления и течения себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных больных.

4. Определить клинико-иммунологические и гистохимические особенности псориаза в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и содержания CD4+-лимфоцитов.
5. Оценить у ВИЧ-инфицированных больных клинико-патогенетические особенности атопического дерматита.
6. Изучить влияние антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных на течение воспалительных дерматозов (себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит).
7. Оптимизировать и обосновать алгоритм диагностики, мониторинга воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных и разработать научно обоснованный метод терапии псориаза.

Научная новизна

Впервые у ВИЧ-инфицированных больных установлена связь степени тяжести воспалительных дерматозов (себорейного дерматита, псориаза, атопического дерматита) с количеством сопутствующих инфекционных поражений кожи.

Впервые проведен сравнительный анализ качества жизни, связанного со здоровьем, у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами (ВД), ВИЧ-инфицированных без ВД и больных воспалительными дерматозами без ВИЧ-инфекции и установлена значимость психологического фактора в прогрессировании ВД у пациентов с ВИЧ.

Впервые проведена оценка показателей системного воспаления (PLR, NLR и Sii) у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и степени тяжести воспалительного дерматоза в группах сравнения и установлена прямая взаимосвязь показателя системного воспаления (Sii) со стадией ВИЧ-инфекции и степенью тяжести воспалительных дерматозов.

Впервые у ВИЧ-инфицированных больных выявлены клинико-иммунологические и иммуногистохимические особенности себорейного дерматита, псориаза и атопического дерматита.

Проведена оценка влияния антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных на течение воспалительных дерматозов и определена значимость своевременной АРТ для улучшения качества жизни пациентов.

Впервые в Российской Федерации у ВИЧ-инфицированных больных со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза проведена оценка клинической эффективности и безопасности применения ингибитора интерлейкинов – препарата генно-инженерной биологической терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследований дополняют представления о патогенезе ВИЧ-инфекции и воспалительных дерматозов, понимание особенностей локального и системного иммунного ответа у пациентов с ВИЧ-инфекцией и воспалительными дерматозами.

На современном методологическом уровне у ВИЧ-инфицированных больных представлена характеристика, частота воспалительных дерматозов (СД, Пс, АтД), структура инфекционных поражений кожи в зависимости от тяжести дерматоза и показано влияние воспалительных дерматозов на качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии ВИЧ.

У ВИЧ-инфицированных больных с воспалительными дерматозами усовершенствован и внедрен в практику патогенетически обоснованный метод мониторинга ВИЧ-инфекции на основании оценки тяжести воспалительных дерматозов. Показана возможность оценки состояния ВИЧ-инфицированного пациента по динамике клинических симптомов воспалительных дерматозов и показателя системного воспаления (Sii). Разработан алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции и прогноза тяжести воспалительных дерматозов на основании оценки

уровня индекса системного воспаления Sii и показателей визуально-аналоговой шкалы «ВАШ» кожных симптомов.

Установлено влияние антиретровирусной терапии на изменения психологической компоненты у ВИЧ-инфицированных больных (опросник SF-36) и показана значимость АРТ для улучшения кожного статуса у пациентов с воспалительными дерматозами.

Разработана методология оценки необходимости проведения системной терапии псориаза у ВИЧ-инфицированных больных и предложен оптимальный современный алгоритм лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов с применением генно-инженерной биологической терапии.

Методология и методы исследования

Методологическая основа данной диссертационной работы спланирована согласно поставленной цели и задачам. Основой для работы служили исследования российских и зарубежных ученых в области дерматологии, инфекционных болезней, клинической медицины и медицинской статистики. Спланированная работа включает в себя последовательное применение методов научного анализа эпидемиологических, клинико-лабораторных и статистических данных. Исследование эпидемиологических и клинических особенностей воспалительных дерматозов, протекающих на фоне ВИЧ инфекции выполнено по принципу сплошного скрининга. В проспективном наблюдательном/когортном открытом сравнительном исследовании участники были распределены в группы в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции и воспалительных дерматозов (СД, Пс, АтД).

Дизайн исследования включал применение клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов: описательной, сравнительной непараметрической статистики с использованием современных методик

статистического анализа - логистическая регрессия, кластерный бустинг и ROC-анализ.

Полученные результаты проанализированы, систематизированы, изложены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

- У 40% ВИЧ-инфицированных больных наблюдаются воспалительные дерматозы (себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит), из которых у 42% отмечаются инфекционные поражения кожи. Определена выраженная прямая корреляция сопутствующего инфицирования кожи с тяжестью воспалительных дерматозов $r = 0,727$; ($p < 0,05$).
- У ВИЧ-инфицированных пациентов воспалительные дерматозы статистически значимо ухудшают качество жизни за счет психологической компоненты здоровья (по опроснику SF-36) в зависимости от стадии ВИЧ. Выявлена прямая взаимосвязь тяжести воспалительных дерматозов с содержанием CD4+лимфоцитов, вирусной нагрузкой и стадией ВИЧ-инфекции. Антиретровирусная терапия улучшает течение воспалительных дерматозов у 30% больных с повышением качества жизни к 12 неделе лечения.
- У ВИЧ-инфицированных больных индекс системного иммунного воспаления (Sii) имеет выраженную прямую связь с тяжестью воспалительных дерматозов и стадией ВИЧ-инфекции. Антиретровирусная терапия положительно влияет на клинические проявления (кожный зуд, эритема по шкале «ВАШ») и статистически значимо снижает индекс системного иммунного воспаления (Sii) через месяц от начала лечения.
- Иммунологические особенности воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных пациентов обусловлены преобладанием цитотоксических

T-лимфоцитов (CD8+) над количеством T-хелперов (CD4+) в коже и повышением продукции INF- γ ; IL-18 и IL-21 в периферической крови.

- Включение в комплексную терапию у ВИЧ-инфицированных больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза ингибитора интерлейкинов (Нетасимаб) на фоне антиретровирусной терапии является клинически эффективным и безопасным.
- Научно обоснован и разработан алгоритм диагностики, мониторинга ВИЧ-инфекции и прогноза тяжести воспалительного дерматоза, включающий оценку интенсивности проявлений кожных симптомов и показателя индекса системного иммунного воспаления (Sii) в динамике.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, деятельность клинического отдела инфекционной патологии и используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора для обучения врачей, клинических ординаторов, аспирантов.

Опубликовано практическое руководство для врачей:

1. «Псориаз у ВИЧ-инфицированных больных: клинико-патогенетические особенности, диагностика и дифференциальная диагностика, терапевтические подходы» Е.Ю. Евдокимов, Ж.Б. Понежева, Е.В. Свечникова, Е.А. Горелова, М.А. Моржанаева.

2. Разработана и оформлена программа ЭВМ-анкетирования по мониторингу кожных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных «Анкета диагностики наличия кожного заболевания у пациента» (Патент на программу для № 2022680990 от 09.11.2022г).

Личное участие соискателя

Состоит в том, что автору принадлежит идея исследования, его научное обоснование и разработка дизайна исследования. Автором проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы, организован сбор биологического материала, осуществлено планирование и проведение исследований, сформулированы цель и задачи, обеспечено ведение клиничко-лабораторных информационных карт. Ведение пациентов, сбор материалов для проведения лабораторных исследований, создание базы данных, проведение статистического анализа, оценка полученных результатов с определением их научной и клинической значимости, оформление работы выполнены при непосредственном участии автора.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется соответствием его критериям доказательной медицины, репрезентативностью выборок обследованных пациентов, достаточным объёмом проведенных наблюдений и использованием современных аналитических методов исследования. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессах и научно-практических конференциях: XXI юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 80-летию кафедры инфекционных болезней имени Г.П. Руднева, Москва, Махачкала. Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте. 2016г. ; IX-й ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием Москва. Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с

международным участием, 27-29 марта 2017 г.; Онлайн-конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и безопасность 2021. COVID-19: Эпидемиология, диагностика, профилактика» Москва., 28-29 апреля 2021 года; 11 Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов Москва, 5-6 октября 2021г.; Всероссийский конгресс с международным участием «ВИЧ-инфекция: трансформация подходов и эффективный баланс» г. Москва 12 – 13 декабря 2022 г.

Результаты диссертационного исследования представлены в материалах и сборниках научно-практических конференций в Российской Федерации: на IX научно-практической конференции Южного федерального округа «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Краснодар, май 2014 г.); в материалах X научно-практической конференции Южного федерального округа с международным участием (Краснодар, май 2015 г.); на XIII научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, 2015 г.); в Материалах VI Всероссийской научно-практической конференции (Обнинск, октябрь 2015 г.); Материалах межрегионального форума специалистов с заседанием профильной комиссии по специальности «Инфекционные болезни» Министерства здравоохранения РФ (Краснодар, июнь 2016 г.); на XIV Научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, октябрь 2016 г.); XXI юбилейной Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 80-летию кафедры инфекционных болезней им. академика Г.П. Руднева «Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте» (Москва, (Махачкала), октябрь 2016 г.); VII Межрегиональном форуме дерматологов и косметологов (Москва, октябрь 2017 г.); на 9-м ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, март 2017 г.); в Материалах XII научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России» (Краснодар, май 2019 г.); в Материалах X Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная

проблема – вчера, сегодня, завтра.» Под ред. В.И. Покровского. (Москва, 2019 г.); в Материалах VI конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, май 2020 г.); на XII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием. Под ред. академика РАН В.И. Покровского (Москва, 2020 г.), - на Всероссийском конгрессе с международным участием «ВИЧ-инфекция: трансформация подходов и эффективный баланс» в докладе «Первый опыт применения РГМАТ «Нетакимаб» у ВИЧ-инфицированных пациентов МГЦ СПИД, страдающих псориатической болезнью» (Москва, 2022 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.22. - Инфекционные болезни, а именно пункту 2 в части изучения клинических проявлений инфекционного процесса и прогнозирования течения заболевания и его исходов, и пункту 3 в части диагностики инфекционных болезней с использованием клинических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования.

Публикации

Основные научные результаты исследования опубликованы в 38 печатных работах, в том числе 21 - в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций, из них – 6 в журналах, индексируемых в международной реферативной базе Scopus.

Опубликовано практическое руководство для врачей и получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ: «Анкета диагностики наличия кожного заболевания у пациента», свидетельство № 2022680990.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 287 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 9 глав результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 546 источников, в том числе 113 отечественных и 433 зарубежных авторов, иллюстрирована 60 таблицами, 86 рисунками, 4-мя клиническими примерами.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное состояние проблемы воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных

Кожные изменения могут иметь различную степень связи с ВИЧ инфекцией. Так инфекционные поражения кожи имеют прямую связь с иммунным статусом у ВИЧ-инфицированных больных, связь воспалительных дерматозов, в этом аспекте исследована недостаточно [249,373,475]. При этом в отдельных исследованиях указывается на экспледируемость с иммуносупрессией кожной симптоматики у ВИЧ-инфицированных с ВД [128].

По утверждению Deckers IA. и др. [313,323], количество воспалительных дерматозов в мире за последние 30-50 лет существенно увеличилось, что не могло не сказаться на частоте ВД у ВИЧ-инфицированных больных. При этом кожная симптоматика может быть использована для понимания процессов, протекающих в самом организме больного [149,346,352,542].

Заболевания кожи у ВИЧ-инфицированных больных являются наиболее распространенной патологией, регистрируемой на всех клинических стадиях ВИЧ-инфекции [340,373,475].

Распространенность воспалительных дерматозов (себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит) у пациентов без ВИЧ-инфекции колеблется от 3% до 10%, имеет возрастные, гендерные, географические и расовые особенности [278,328,349,424,526].

У ВИЧ инфицированных ВД встречаются чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. Так себорейный дерматит регистрируется у 40 - 80 % ВИЧ-инфицированных больных, псориаз у 3 - 6 % у больных, а атопический дерматит у 10 - 17 % пациентов [58,68,280]. В то же время степень выраженности кожных симптомов у больных без ВИЧ инфекции не всегда совпадает со степенью тяжести ВД.

При обследовании более 2100 больных СД в лечебных учреждениях Испании, с использованием шкалы тяжести/выраженности симптомов (шкала от 0 до 4), было показано, что средне-тяжелыми симптомами являлись: *шелушение* - $(1,90 \pm 0,75)$, *эритема* - $(1,89 \pm 0,71)$, *зуд* $(1,74 \pm 0,92)$ и *сальность кожи* - $(1,51 \pm 0,90)$. При этом *инфильтрация кожи* $(0,86 \pm 0,85)$ оценивалась как легкий симптом. При оценке частоты поражения кожных локусов, отмечалось, что наиболее часто при СД поражались:

- лицо - 87,7%
- волосистая часть головы - 70,3%
- кожа грудной клетки - 26,8%.

Реже регистрировались поражения других областей:

- кожа нижних конечностей - 2,3%
- верхние конечности - 1,3%
- другие области туловища - 5,4% [250,398].

По мнению Del Rosso JQ. и др. [193], у ВИЧ-инфицированных больных частота ВД зависит от стадии течения ВИЧ. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции, количество больных СД может составлять 30%, а на поздних стадиях (4Б, 4В) и стадии СПИДа достигать 80-90%. Патогенетической причиной этого события служит снижение количества $CD4^+$ -лимфоцитов с последующей пролиферацией на коже грибов рода *Malassezia spp.* [363,458]. По мнению Borda L J и др. [152,453], частота заболеваемости СД, может быть связана с этническими особенностями. При исследовании на территории США и Китая было показано, что распространенность СД у китайцев составила 30-40%, у выходцев с ближнего востока - 60-80%, и наиболее часто СД с мелко-пластинчатым шелушением кожи встречался у афро-американцев - 80-95%.

Sullivan АК. и др. считают, что СД может служить маркером наличия ВИЧ инфекции. При тестировании более 3,5 тыс. ВИЧ-инфицированных больных установлено, что распространенность СД составила 2,06 ЕД $[0,25-7,24]$ (ДИ 95%) [234]. По результатам этого исследования СД отнесли к восьми индикаторным состояниям/заболеваниям (ID), указывающим на возможное

наличие ВИЧ инфекции. Зачастую для себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных больных характерным является экзацербация процесса, связанная с наличием умеренно-выраженного зуда, элевацией эритематозных очагов, выраженным шелушением кожи с наличием жирных корочек/чешуек, распространением процесса за пределы областей типичных для СД [222,250,378].

При изучении распространенности СД у ВИЧ инфицированных больных в России, Немчанинова О. Б. и др. выявили, что его частота составила 38% с преимущественным выявлением у мужчин, и более чем в 30-50% случаев отмечалось его непрерывное течение, либо частые обострения [59].

Некоторые авторы указывают на прямую причинно-следственную связь ВИЧ инфекции и некоторых ВД. По наблюдению Немчаниновой О. Б., и др., при обследовании 19 ВИЧ-инфицированных больных с псориазом на различных стадиях течения ВИЧ инфекции у 5 (26,3%) человек отмечалось совпадение начала развития дерматоза с обнаружением антител к ВИЧ-инфекции [58]. Эту же тенденцию подтверждают зарубежные исследователи. George K и др. указывают, что развитие атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных больных на 30% выше, чем в той же возрастной группе пациентов без ВИЧ инфекции [299].

Исследование эпидемиологии псориаза, выявило неравномерность его распространения по континентам. Так в Северной Европе, псориаз регистрируют у 5,5-6,5% населения, самая низкая заболеваемость псориазом регистрируется в Восточной Азии (0,2-0,29%), у индейцев Анд и аборигенов Австралии (0%). В отдельных популяциях его частота может достигать 11,8% (Казачье, Россия). Причиной такого распределения считаются генетические особенности пациентов и факторы внешней среды [27,32,208,329,410]. По данным Сессарецци М. и др. [125,142,197,258,278], в когорте ВИЧ-инфицированных больных псориаз встречается несколько чаще – от 4 до 5%.

Ряд исследователей отмечают особенность течения псориаза, связанную с частотой тяжелых форм. В Швеции Yeung H и др. выявили, что из более 9 тыс.

больных псориазом у 52% заболевание протекало в легкой форме, в 36% случаев регистрировалось средне-тяжелое течение и в 12% - тяжелое течение. Была доказана коморбидность псориаза с соматической патологией. Индекс коморбидности сопутствующей патологии Чарльсона, у больных с легкой формой псориаза составил 0,375, при средне-тяжелом течении - 0,398 и при тяжелом течении псориаза - 0,450 (все $P < 0,05$) [415]. Busca Arenzana С и др. [411] считают, что среди ВИЧ-инфицированных больных тяжелое течение псориаза регистрируется у 27,5% пациентов.

По данным Кубанова А.А. и др., в РФ распространенность псориаза в общей популяции на 2018 год составила 242,4 заболевания на 100 тысяч населения; заболеваемость – 66,5 на 100 тысяч населения [47].

Атопический дерматит, по данным Kowalska-Olędzka E. и др., на европейском континенте в среднем встречается у 8% населения (min. 3.0% max. 17,6%) [328]. При оценке тяжести течения АД в когорте более 5 тыс. пациентов, выполненной на территории Южной Кореи было выявлено легкое течение АД у 28% пациентов, средне-тяжелое - у 43% и тяжелое - у 29% [164]

В России на 2018 год заболеваемость атопическим дерматитом составила 188,2 случая на 100000 населения, а распространенность – 426,3 случая на 100000 всего населения [46].

Клиническая симптоматика АД у ВИЧ-инфицированных больных, как правило, более выраженная: эритема носит разлитой характер, вплоть до эритродермии, с обильным количеством папул и везикул в зонах поражения [207]. По мнению George K. и др., обострение АД связано с клиническим течением ВИЧ-инфекции и у этих больных чаще регистрируются аллергические конъюнктивиты и риниты [6,299] В связи с этим Farsani T.T. и др. предложили использовать зудящие популезные высыпания (ЗПВ) на коже для мониторинга проводимой антиретровирусной терапии (АРТ), в тех регионах где затруднен лабораторный контроль проводимой терапии ВИЧ инфекции [230].

В многочисленных исследованиях показано, что у больных без ВИЧ инфекции, отмечается высокая степень сочетаемости воспалительных

дерматозов с другой/сопутствующей патологией, которая может служить дополнительным отягощающим фактором и у ВИЧ-инфицированных больных [9,44,66,210,383,526]. Умеренно-выраженная связь этих параметров была выявлена у 20 % всех госпитализированных пациентов в США за 2002-2012 гг. (n=72,108,077 взрослых). Данная связь была установлена при построении многофакторной логистической регрессионной модели с сопоставлением баллов склонности воспалительных заболеваний кожи у пациентов и сопутствующей патологии.

Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели взаимосвязи воспалительных дерматозов и сопутствующих заболеваний

№ п\п	Заболевания	Псориаз	Атопический дерматит
1	Ожирение	2,36 [2,32-2,41]	1,82 [1,79-1,86]
2	Артериальная гипертензия	1,61 [1,59-1,64]	1,19 [1,17-1,21]
3	Сахарный диабет	1,39 [1,35-1,44]	2,06 [1,90-2,24]
4	Сердечно сосудистые и цереброваскулярные заболевания	1,32 [1,28-1,35]	1,83 [1,69-1,98]
5	Висцеральный атеросклероз	1,27 [1,24-1,30]	1,67 [1,53-1,81]

Примечание: для псориаза медиана составила 1,59, квартильный размах [1,56-1,63], при атопическом дерматите медиана составила 1,71, квартильный размах [1,62-1,82].

Таким образом, по мнению Kwa МС. и др. [331] у больных с воспалительными дерматозами следует иметь в виду высокую вероятность наличия сопутствующей патологии.

Mehta М. [344] в своем исследовании показал, что кожные заболевания оказывают выраженное влияние на поведение и адаптацию пациентов. В тоже время, у ВИЧ-инфицированных пациентов ВД могут отягощать качество жизни

самих пациентов и ухудшать качество жизни людей, проживающих совместно с ними [6,299,472].

В некоторых зарубежных исследованиях подтверждается влияние заболеваний кожи на качество жизни ВИЧ-инфицированных. Так, в Нигерии при исследовании связи кожной патологии и качества жизни у 117 ВИЧ-инфицированных больных, 2/3 из которых составляли женщины, было установлено, что повреждения кожи статистически значимо оказывали негативное влияние на качество жизни у 112 пациентов (95,7%) ($P < 0,001$). При этом очень сильное влияние ($DLQI = 11 - 20$ баллов) выявили у 60 (51,3%) пациентов; чрезвычайно сильное ($DLQI = 21 - 30$ баллов) - у 45 (39,1%) пациентов; умеренное влияние ($DLQI = 1 - 10$ баллов) - у 7 (6,1%) пациентов. У 4 (3,5%) пациентов дерматозы не влияли на качество жизни [2, 200].

К. Petoumenos и др. [407] считают, что при ВИЧ-инфицировании нарастает количество сопутствующей патологии. При сравнении одинаковых по возрасту групп ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных мужчин было выявлено, что с наличием ВИЧ-инфекции чаще сочетаются ангиопатии (СОШ: 3,08; $p = 0,007$), сахарный диабет (СОШ: 1,97; $P = 0,038$), кардиопатии (СОШ: 1,71; $p = 0,077$), невропатии (СОШ: 34,6; $P < 0,001$), где СОШ - скорректированное отношение шансов. В других исследованиях, выполненных Rosário Serrão и др. [62, 172, 377] на территории Португалии, было установлено что увеличение количества сопутствующей патологии у ВИЧ-инфицированных больных составило 2,1 случая на одного больного, при этом у 34,7% фиксировались три и более сопутствующих заболевания. Линейный регрессионный анализ выявил выраженную связь между наличием сопутствующих заболеваний и продолжительностью ВИЧ-инфекции ($B = 0,039$, 95% доверительный интервал 0,017 - 0,059; $p = 0,005$).

Исследование Szepietowski JC. и др. качества жизни у 3000 молодых людей с СД выяснило, что средний балл индекса качества жизни ($DLQI$) составил $6,92 \pm 5,34$, что считается умеренным (6-10 баллов) или сильным (11-20 баллов). При этом, больные, у которых СД проявлялся только перхотью, отмечали

значительно лучшее качество жизни, чем пациенты с поражением кожи лица и туловища ($5,34 \pm 4,67$ балла против $7,73 \pm 5,3$ балла соответственно; $P < 0,001$) или же в сочетании перхоти с поражением кожи лица и туловища ($7,54 \pm 5,6$ балла, $P < 0,001$) [73,419]. Исследование качества жизни у людей живущих с ВИЧ (ЛЖВ), выявило его снижение относительно людей без ВИЧ-инфекции, вне зависимости от получения пациентами АРТ [135,163,185,249,296,342,404].

ВД могут влиять не только на качество жизни, но и снижать работоспособность пациентов. В 2018 г., при исследовании влияния псориаза на качество жизни больных, Кубанов А.А. и др. показали, что несмотря на невысокий средний показатель индекса DLQI 7,1, у этих больных фиксировалось снижение производительности труда более чем на 30%, при этом зависимость прямо-пропорционально коррелировала с тяжестью проявлений псориаза [204].

По данным ряда исследователей, качество жизни у больных с ВД имеет гендерные особенности. При изучении взаимосвязи псориаза и качества жизни у 100 человек (мужчин 55%, женщин 45%), уровень PASI колебался от 0,5 до 26,6; среднее значение - $8,86 \pm 0,8$. Было показано, что 64,7% женщин оценивали качество жизни (DLQI) как хорошее, 32,3% из них не смогли его определить. Мужчины чаще оценивали качество жизни негативно, при этом хорошо его оценили - 41,2%, а крайне неудовлетворительно - 17,7%. Значимость различий показателей у мужчин и женщин составила $\chi^2 = 13,12$; $p \leq 0.01$. Пациенты с низкими PASI были адаптированы лучше к окружающей среде в сравнении с пациентами, у которых отмечалось тяжелое течение псориаза: $F(2,97) = 38,98$, $p \leq 0,01$ [389].

Важной причиной в оценке качества жизни пациентов является превалирующее настроение самих пациентов. По мнению Усманова А. Р. и др., заболевания кожи оказывают выраженное угнетающее действие на психо-эмоциональное состояние больных. Оценка степени выраженности тревоги и депрессии у больных с ВД по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) показала, что больные с воспалительными дерматозами имели существенно

превышенный индекс в сравнении с контрольной группой - $17,0 \pm 1,5$ и $11,6 \pm 1,2$, соответственно ($P=0,005$) [15]. У ВИЧ-инфицированных больных, отмечается большее количество депрессий, что влияет на приверженность к антиретровирусной терапии [49,107]. Gilman SE. и др. [196] считают, что депрессивные расстройства у ВИЧ-инфицированных пациентов существенно ухудшают качество их жизни и могут приводить к выраженным негативным последствиям. По данным Колесовой Н. С., в России уровень смертности ВИЧ инфицированных больных выше, чем в других странах, при этом более 80% приходится на людей моложе 30 лет [41].

У ВИЧ-инфицированных больных без воспалительных дерматозов, по данным европейских исследователей, депрессия/тревога встречаются в 23,9% случаев [379]. В исследовании влияния воспалительных дерматозов на качество жизни ВИЧ-инфицированных больных Basavaraj КН и др. установили, что у 22-38% респондентов наблюдается депрессия и высказываются суицидальные мысли [146].

Изучение причин изменения качества жизни дерматологических больных без ВИЧ инфекции, показало, что психолого-психиатрическая составляющая оказывает влияние, не только на снижение качества жизни, но и влияет на клиническую картину дерматоза [111,173].

Таким образом, у ВИЧ-инфицированных больных воспалительные дерматозы встречаются чаще, чем в популяции без ВИЧ инфекции, они снижают качество жизни ВИЧ-инфицированных больных. Отдельные симптомы воспалительных дерматозов рекомендовано использовать для оценки качества проводимой АРТ.

В настоящее время в РФ отсутствуют рекомендации для врачей по мониторингу кожных симптомов при проведении АРТ. Манифестация отдельных кожных симптомов, по данным литературы, не всегда связана с тяжестью течения самого ВД. В доступной литературе нами не обнаружено информации по использованию оценки и сравнению дерматологических

индексов и отдельных клинических симптомов у ВИЧ-инфицированных больных на различных стадиях течения ВИЧ-инфекции.

1.2 Патогенетические и иммунологические особенности воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных

Инфекционные заболевания кожи и слизистых коррелируют с иммуносупрессией у ВИЧ-инфицированных пациентов и служат маркерами течения ВИЧ-инфекции [70,129,249]. Схожей корреляции для ВД у ВИЧ-инфицированных не выявлено. Altman К и др. считают, что кожные симптомы ВД могут служить показателем активности ВИЧ инфекции, что позволит оценивать течение ВИЧ по динамике ВД с использованием дерматологических индексов [1,128,341]. По мнению Chen Н. и др., это положение требует развития [413].

Значительная часть исследований течения ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов посвящены связи иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ с активностью воспалительных дерматозов. Установлена прямая зависимость тяжести дерматозов при снижении показателей ИРИ [36,119,128,378,474] В отдельных работах указывается связь вирусной нагрузки и течения ВД. По мнению Okulicz JF и др., у ряда ВИЧ-инфицированных больных с ВД существует генетическая предрасположенность, приводящая к сдерживанию активности ВИЧ, за счет редкого иммунологического фенотипа выявляющегося у 1% ВИЧ-инфицированных пациентов. Эта особенность не связана с этнической принадлежностью больных и путями передачи вируса [382]. В отдельных работах регистрируется связь вирусной нагрузки РНК ВИЧ с количеством некоторых регуляторных цитокинов у ВИЧ-инфицированных больных [150,532].

Воспалительные дерматозы могут быть определены как расстройства взаимосвязи барьерной функции кожи и дермальных иммунных процессов Th1 и Th2 направлений [189], имеющие схожие патогенетические звенья с

повышенной реактивностью Т-лимфоцитов и диссонансом регуляторных систем [23].

ВИЧ-инфекция, поражая CD4 + Т-клетки (CD4-лимфоциты, моноциты / макрофаги и клетки микроглии), вовлекает в патологический процесс все органы и системы вследствие снижения количества иммунокомпетентных клеток и прямого действия вируса на ткани [325]. Нарушение иммунного равновесия, связанное с уменьшением популяции Т-хелперов приводит к снижению продукции защитных антител Т и В клетками, развитию аутоиммунных процессов, формированию воспаления в тканях, что способствует развитию/обострению сопутствующей патологии у ВИЧ-инфицированных больных [305,321,361,505].

Поражения кожи у ВИЧ-инфицированных больных чаще встречаются в виде генерализованных форм, сочетанных с инфицированием кожи. Некоторые исследователи выявили сосудистые и морфологические особенности в виде дополнительных клеточных слоев в эпидермисе с инфильтрацией, скоплениями кератиноцитов и других клеток [84,104,128,223,249]. Altman, K. и др. считают, что отличия ВД у ВИЧ-инфицированных больных могут быть весьма существенными и затруднять проведение дифференциальной диагностики дерматозов [128,184,475]. В то же время есть работы, указывающие, что у ВИЧ-инфицированных больных отсутствуют особенности течения ВД и нет его связи с иммунологическими показателями [190].

Halder S и др. установили, что у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных больных клинические и морфологические отличия воспалительных дерматозов могут отмечаться на всех этапах патогенеза ВД, что требует дополнительной подготовки специалистов [22,65,128,475]. В ряде работ, посвященных особенностям течения ВД у ВИЧ-инфицированных больных, отмечено, что подход к диагностике и поиску адаптированных методов терапии воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных может быть связан с решением вопроса о единении параметров течения ВИЧ-инфекции

(вирусная нагрузка, иммунный статус и стадия ВИЧ инфекции) со стадиями течения ВД [199, 293,373,493,523].

Кожные изменения при каждом дерматозе - себорейный дерматит, псориаз и атопический дерматит - имеют свои морфологические особенности. Для себорейного дерматита характерны поверхностные периваскулярные и перифолликулярные воспалительные инфильтраты, с паракератозом вокруг протока сальных желез. Псориаз характеризуется продолжительным воспалением с неконтролируемой пролиферацией клеток кожи и нарушением дифференцировки кератиноцитов. При атопическом дерматите чаще встречаются периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты в коже с наличием эозинофилов в верхней части дермы [152,446,496]. При исследовании себорейного дерматита у ВИЧ инфицированных больных в кожных биоптатах на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции обнаруживают выраженный паракератоз, некроз кератиноцитов, большое количество лейкоцитов и плазматических клеток в поверхностных периваскулярных инфильтратах, с выраженной экспрессией белков теплового шока - HSP65 и HSP72. Подобных изменений практически не встречают у больных без ВИЧ- инфекции [222,226,373]. Схожую гистологическую картину СД описывают Schaub NA и др. По их мнению, в кожных биоптатах отсутствуют четкие границы между гиперкератозом и паракератозом, отмечается закупоривание фолликулов, акантоз со слабым спонгиозом, экзоцитоз лимфоцитов и нейтрофилов с некрозом кератиноцитов и изменениями на границе очагов воспаления [314]. Существуют и другие исследования, в которых авторы указывают на специфические морфологические особенности, характерные для СД у ВИЧ-инфицированных пациентов [167].

При гистологическом исследовании псориазической бляшки у больных без ВИЧ-инфекции выявляется акантоз, с наличием воспалительных инфильтратов, состоящих из дендритных клеток кожи, макрофагов, Т-клеток и нейтрофилов. Помимо этого, отмечается разрастание капилляров в сосочковом слое дермы [86,270]. При ВИЧ-ассоциированном псориазе гистологическая картина, по

мнению Garg T. и др., имеет свои особенности: в псориатических бляшках реже встречаются микроабсцессы Мунро, фиксируется выраженный спорадический акантоз и умеренное истощение кератиноцитов расположенных над сосочковым слоем дермы [249]. L. U. Wölfer и др. считают, что гистологическая картина у ВИЧ-инфицированных больных в отличие от больных без ВИЧ-инфекции связана с преобладанием экссудативного компонента в дерме и эпидермисе [280]. По мнению других авторов, гистологических различий при псориазе у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных больных не отмечается [452]. Namazi M.R. считает, что патогенетические особенности псориаза у ВИЧ-инфицированных больных могут быть связаны со снижением количества клеток Лангерганса из-за пролиферативного эффекта ВИЧ, вызывающего нарушение соотношения CD4/CD8 лимфоцитов и повышения синтеза оксида азота [369].

На основании этих особенностей Arnett FC и др. сформулировали гипотезу: тяжесть течения псориаза и псориатического артрита у ВИЧ-инфицированных больных может служить предвестником развития терминальной стадии ВИЧ инфекции. В свою очередь, появление или обострение псориаза либо псориатического артрита у пациента должно предупредить врача о возможном наличии у пациента ВИЧ-инфекции [134,284].

Гистологические изменения в коже у ВИЧ-инфицированных больных при АтД, по мнению Garg T и др., не имеют существенных различий от таковых у больных без ВИЧ инфекции и характеризуются поверхностными периваскулярными лимфоцитарными инфильтратами с увеличением количества эозинофилов в дерме и спонгиозом (скоплением серозного экссудата в межклеточном пространстве шиповатого слоя) [249,461].

Изменения гистологической картины формируются под воздействием специфических цитокинов, считает Foster JR. и др. [240,438]. По мнению Patel RV и др., у ВИЧ-инфицированных больных с воспалительным дерматозом цитокиновый профиль разнится относительно ВИЧ-инфицированных больных без дерматоза.

Так у пациентов с ВИЧ инфекцией без псориаза цитокиновый профиль характеризуется выраженной Th2 иммунологической направленностью при прогрессировании ВИЧ-инфекции с экспрессией IL-4, IL-6 и IL-10.

Структура цитокинового профиля, у ВИЧ-инфицированных больных имеющих псориаз, зачастую не характеризуется полным переходом к профилю Th2. У них заметно увеличивается выработка IFN- γ и связанное с ним нарастание субпопуляции Т-клеток памяти [301,375,394].

Муема DM и др. считают, что после инфицирования ВИЧ у больных развивается цитокиновый шторм, оказывающий существенное влияние на клиническую манифестацию и течение ВД [115,138,177]. Baliwag J и др. считают, что образующиеся во всех органах и системах цитокины оказывают влияние на процессы дифференцировки кератиноцитов и на патогенез ВД [76,144,372,489,501,523]. Окончательная роль и влияние соотношений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии ВД не ясна, в том числе у ВИЧ-инфицированных больных [99,178,249,528].

Одним из значимых цитокинов в патогенезе ВД и ВИЧ-инфекции является тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), контролирующий переключение Th1 и Th2 иммунных ответов, презентруемый различными популяциями гемопоэтических клеток (Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, моноциты, базофилы, эозинофилы и DCs) и эпителиальными клетками [120,334,513,545]. Действие цитокина TSLP на клетки сходно с воздействием IL-7 - может стимулировать тимоциты и способствовать лимфопоэзу В-клеток [285,355,515,516].

У ВИЧ-инфицированных пациентов отмечается повышенная экспрессия TSLP. Fontenot D. и др. в своих исследованиях на животных показали, что ВИЧ индуцирует в эпителиальных клетках слизистой оболочки половых органов производство TSLP за счет активации внутриклеточного сигнального пути – NF κ B [524]. Этот факт подтверждают Zhou, Z и др. Ими установлено, что при половых контактах первичное инфицирование вирусом ВИЧ происходит за счет взаимодействия клеток эпидермиса крайней плоти с самим вирусом. Это приводит к активации гена миелоидной дифференцировки - MyD88

кератиноцитов, последующей продукции TSLP и дальнейшему привлечению клеток Лангерганса в эпидермис, образованию конъюгатов с Т-хелперами [498].

Rochman Y. и др. в исследованиях на лабораторных мышах показали, что TSLP повышает выживаемость CD8⁺ Т-клеток, не изменяя гомеостатическую пролиферацию этих клеток [439]. Dajnoki Z. и др. выявили, что экспрессия TSLP повышена в коже, богатой салными железами, относительно участков кожи с небольшим количеством себоцитов [457].

При исследовании роли TSLP в развитии ВД Suwarsa O. и др. определили, что концентрация TSLP в сыворотке у пациентов с псориазом была значительно выше по сравнению с контрольной группой (287,40 пг/дл, - и 114,70 пг/дл, соответственно, $P < 0,05$) [476]. Кроме того, было показано, что TSLP регулирует продукцию центрального "псориазического" цитокина IL-23 у больных псориазом [467]. Jariwala SP и др., исследуя влияние TSLP на развитие АтД, показали, что индукция TSLP в миелоидных дендритных клетках Th2-иммунного ответа, в тучных клетках и NK клетках приводит к секреции воспалительных цитокинов и развитию АтД [510].

Подтверждение того, что TSLP - интерлейкин-7-подобный цитокин является важным триггером и инициатором многих аллергических заболеваний находит свое отражение в ряде других исследований [161,264,509]. Fontenot D и др. считают, что перекрестное взаимодействие между эпителиальными клетками и ДК, опосредованное TSLP, индуцированным ВИЧ, может быть важным механизмом для понимания взаимосвязи между течением ВД и вирусной нагрузкой у ВИЧ-инфицированных больных [498,524].

По мнению Gelri M и др., количество TSLP в периферической крови у ВИЧ-инфицированных больных получающих АРТ, может быть прогностическим показателем восстановления количества CD4⁺- лимфоцитов [292]. Помимо этого, TSLP активирует дендритные клетки для активации дифференцировки Th17 ответа/направления из наивных CD4⁺Т-клеток, важного для развития/обострения ВД [514]. Soumelis V и др. считают, что

кератиноциты экспрессируют TSLP только после их активации комплексом цитокинов (IL-4, IL-13 и TNF- α) или (TNF- α и IL-1 β) [283].

При обострении и рецидивировании воспалительных дерматозов отмечается повышенная активность провоспалительных цитокинов: IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF α , IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23 и др. [75,154,178,183,372,444,479]. Активность перечисленных цитокинов доказана у больных себорейным дерматитом, псориазом и атопическим дерматитом [130,364,381].

У ВИЧ-инфицированных больных отмечается повышение содержания TNF- α при прогрессировании ВИЧ-инфекции и, наоборот, на фоне АРТ фиксируется его снижение в сыворотке крови [464,495]. Morlat P и др. в своих исследованиях связали повышение активности TNF- α с прогрессированием СПИДа [217]. Ибрагимова Ш. Г. и др. считают, что гиперпродукция TNF- α у ВИЧ инфицированных больных является одним из основных механизмов активации инфекционного процесса, связанного с прогрессированием заболевания, переходом в фазу клинических проявлений [33].

TNF- α может ингибировать репликацию вируса ВИЧ, регулируя различные механизмы подавления рецепторов CD4+ и CCR5. Помимо этого TNF- α может ограничивать эффекторную фазу ВИЧ-специфического ответа CD8 + Т-клеток за счет регуляции апоптоза лимфоцитов [187]. Фактор некроза опухоли – TNF- α принимает активное участие в формировании ВД, с его помощью регулируются процессы пролиферации, дифференцировки и гибели клеток кожи [393] за счет контроля сигнальных каскадов: NF- κ B, MAPK, ERK и JNK пути [450].

Начало развития ВД связывают с индуцированием продукции интерлейкинов семейства IL-1 кератиноцитами и другими клетками кожи. Важным патогенетическим звеном данного события является рекрутирование с помощью IL-1 β нейтрофилов в "заинтересованную" кожу [192,236,372].

Участие цитокинов семейства интерлейкина IL-1 в формировании воспаления напоминает функции Toll-подобных рецепторов, которые контролируют образование простагландинов и процесс апоптоза, за счет

регламентации образования цитокинов [203,243,360,540,544]. У ВИЧ-инфицированных больных высвобождение IL-1 β за счет некроза CD4⁺-лимфоцитов приводит к формированию цикличности с последующим истощением и старением клеток, завершающимся снижением уровня T-лимфоцитов [187]. Многие исследования, указывают на прямую связь вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных больных с экспрессией цитокинов (IL-1, IL-1 β и др.) и ассоциированную с этим индукцию цитокинов макрофагальной активности [277]. J.M.Brandner и др. отмечают связь цитокинов IL-1 β , TNF- α , окклюдина-1 (ZO-1), клаудинов -1, -4, -7 и состояния белков плотных контактов клеточных мембран кератиноцитов. Избыточное образование этих цитокинов является одной из причин нарушения межклеточных связей кератиноцитов на ранних этапах формирования псориатической бляшки [227].

Провоспалительный IL-18, относящийся к семейству IL-1, является важным звеном в патогенезе ВИЧ-инфекции и ВД. Iannello A и др. отметили обратную корреляцию между концентрациями IL-18 и абсолютным числом различных субпопуляций NK-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов [403]. Кроме того, IL-18, продуцируемый в кишечнике, влияет на микробную транслокацию через стенку кишечника [272]. У больных с псориазом IL-18 прямолинейно коррелирует с тяжестью псориаза [462,500].

Повышенная концентрация интерлейкина IL-6 в периферической крови у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне АРТ ассоциируется с отсутствием позитивной динамики, обострением/присоединением сопутствующей инфекционной патологии и неблагоприятным прогнозом, как считают Freeman ML и др. [187]. При исследовании зависимости продукции IL-6 от вирусной нагрузки и иммунного статуса Borges ÁH и др. обнаружили, что высокое содержание РНК ВИЧ ассоциировалось с повышенной концентрацией IL-6. В то же время, более высокому количеству CD4⁺ лимфоцитов соответствовала более низкая концентрация IL-6 [233].

Интерлейкин - IL-6 стимулирует выработку С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, гаптоглобина, сывороточного белка амилоида (SAA-1) и α 1-

антитрипсина. При псориазе интерлейкин IL-6 является триггером псориазического артрита, развитие которого отмечается у 50% ВИЧ-инфицированных больных, страдающих псориазом [487]. Помимо этого, повышенная экспрессия IL-6 отмечается на стадии обострения атопического дерматита, его снижение связано с уменьшением воспаления, но способствует повышенному бактериальному обсеменению кожи [137,139,370].

Значение и роль некоторых цитокинов в патогенезе воспалительных дерматозов не однозначна. Например, IFN- γ у больных АД снижается на фоне обострения заболевания [443], при этом у больных псориазом его концентрация в крови значительно выше относительно здоровых людей [330]. В свою очередь, интерфероны регулируют активацию внутриклеточного пути Jak/STAT, экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), координацию активности НК-клеток, ингибирование пролиферативных процессов в различных типах клеток [113]. Установлено, что экспрессия IFN- γ в клетках кожного эпителия дыхательных путей, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом, может ингибировать продукцию TSLP [543]. Основными продуцентами IFN- γ являются НК-клетки и CD4⁺ и CD8⁺ - лимфоциты [23].

У ВИЧ-инфицированных пациентов фиксируется нарушение пути Jak/STAT в следствии воздействия белков вируса ВИЧ на индукцию промотора-стимулятора интерферона - IFN- β и дезорганизацию транскрипционного фактора STAT [318,377].

Важным патогенетическим звеном ВД считается привлечение лимфоцитов в зону воспаления дендритными клетками, в частности, миграция CD4⁺ и CD8⁺- лимфоцитов через сосудистую стенку в кожу, с последующим развитием воспалительного инфильтрата [122,486]. По мнению F. Casciano и др. при псориазе, после взаимодействия дендритных клеток с кератиноцитами кожи, начинается экспрессия цитокинов – TNF- α , IL-23, IL-17A [485]. Gallais S  r  zal I. и др. считают, что главную роль в этом процессе выполняют цитотоксические CD8⁺-лимфоциты (CTL) [156,165,435] в результате их способности

распознавать эпидермальные аутоантигены регулировать рост и развитие кератиноцитов за счет продукции интерлейкина - IL-22 [174]. В экспериментальной модели по определению роли CD4⁺ и CD8⁺- лимфоцитов в формировании воспаления при атопическом дерматите, выполненной на мышах, было показано, что Т-хелперы и ЦТЛ регулируют рекрутинг клеток к месту воздействия аллергена, а так же определяют выраженность инфильтрации кожи эозинофилами и другими Th1/Th2-продуцирующими клетками [5,477]. Схожая роль Т- лимфоцитов отмечалась в патогенезе себорейного дерматита, она была связана с продукцией цитокинов IL-2, IL-10 и IFN- γ [459].

Семейство провоспалительных IL-17, продуцируемых клетками Th-17, играет ведущую роль в патогенезе псориаза и это доказано использованием таргетной терапии, с применением блокаторов IL-17 и IL-23 [17]. IL-23 относится к семейству IL-12, они имеют общую субъединицу p40. Thato Iketleng и др. выявили, что у ВИЧ-инфицированных больных, страдающих псориазом, отмечается обратная корреляция между количеством CD4⁺-лимфоцитов и содержанием IL-12 p40, что, по их мнению, объясняет более тяжелое течение псориаза у ВИЧ-инфицированных больных [400].

Во время острой фазы ВИЧ-инфекции фиксируется непродолжительная активация интерферонов I типа (включая IFN- α) и интерлейкина IL-15, с последующей долгосрочной продукцией IL-18, IL-22, IFN- γ и TNF α . Далее вирус индуцирует выработку IL-10 [302].

Инфицирование человека ВИЧ приводит к дефектной активации дендритных клеток со снижением продукции интерлейкина - IL-12, определяющего поляризацию иммунного ответа и продукцию цитокинов для инициации экспрессии T-bet для ответа Th1 [401].

Wherry EJ и др. показали, что ВИЧ-инфекция вызывает снижение продукции цитокинов Th1 (IFN- γ , TNF- α и β -хемокинов), и в наибольшей степени - IL-2 [359]. Исследования регуляции запрограммированной гибели ингибирующего белка для рецептора 1 (PD-1), связанного с истощением Т-клеток при ВИЧ-инфекции [402], выявило, что блокирование взаимодействия

между PD-1 и его лигандом - PDL - 1 приводит к увеличению секреции цитокинов IL-2 и IFN- γ CD4⁺ Т-клетками [179,442].

В исследовании воздействия вируса ВИЧ на Th17 CD4⁺ Т-клетки установлено развитие истощения Th17 клеток в слизистой оболочке кишечника, выполняющих ключевую роль в защите от проникновения бактерий из просвета кишечника в подслизистый слой кишечной стенки [503], что приводит к активации микробной транслокации через кишечную стенку [298]. В то же время восстановлению клеток Th17 у ВИЧ-инфицированных больных в кишечной стенке, может препятствовать подавление Treg CD4⁺-регулирующих клеток за счет ингибирования IL-13 [231].

ИФН- γ у больных без ВИЧ-инфекции индуцирует противовирусную активность за счет инициации Fas-опосредованного разрушения клеток и повышения их чувствительности к TNF- α [308,309]. У ВИЧ-инфицированных больных ИФН- γ может оказывать двойное действие: с одной стороны - может усиливать репликацию вируса, с другой стороны - приводить к ее ингибированию [162,440].

Jin X и др. считают, что активную роль в ограничении репликации ВИЧ играют цитокины, продуцируемые CD8⁺ Т-клетками [211,402]. В свою очередь, максимальная активация Т-клеток CD8⁺, стимулируемая в присутствии интерлейкина IL-12, может приводить к выраженному нарушению терминальной дифференцировки долгоживущих клеток памяти TCM TEM [181]. Иммунологические расстройства с изменением соотношений CD4⁺ и / или CD8⁺ Т-клеток в коже составляют наибольшую группу хронических иммуноопосредованных заболеваний кожи [469].

Диссонанс продукции цитокинов у ВИЧ-инфицированных больных вызывает нарушение состава микробиоты кожи, с увеличением количества штаммов бактерий *Staphylococcus aureus* и грибов рода *Malassezia spp.*, что приводит к развитию и обострению воспалительных дерматозов [34,40].

В работах многих исследователей не подтверждается связь провоспалительных цитокинов с течением ВД у ВИЧ-инфицированных

больных, а также связь клинических стадий ВИЧ инфекции, вирусной нагрузки с течением воспалительных дерматозов. По мнению Park M и др. этот вопрос требует дальнейшего изучения [58,115,168].

Объединяющими показателями, способными продемонстрировать активность островоспалительных белков, (СРБ, интерлейкинов и других факторов), могут служить показатели системного воспаления - тромбоцитолимфоцитарный индекс (platelet-lymphocyte ratio, PLR), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) и индекс системного иммунного воспаления (Systemic immune–inflammation index (Sii). Данные индексы, выстроенные на основании соотношений показателей ОАК, оказались высоко информативными в качестве предикторов утяжеления состояния у пациентов, страдающих системными воспалительными заболеваниями [267,480,482]. Показатель PLR у онкологических больных при некоторых формах рака используется как предиктор смертности или метастазирования. Так пороговые значения в 110 ед. считаются неблагоприятным признаком при мышечно-инвазивном росте рака мочевого пузыря [20], этот же показатель со значением 155 ед. считался пороговым для онкологических больных с COVID-19 [508]. В дерматологии данный показатель может коррелировать с клинической формой ВД. При исследовании этого показателя у больных с вульгарной формой псориаза (ПВ), генерализованным пустулезным псориазом Цумбуша (ГППЦ), псориатической эритродермией (ПЭ) и артропатическим псориазом (ПСА) установлено, что его значения колеблются в диапазоне от 160 ед. при ПВ и до 203 ед. у больных ГППЦ [371]. Повышенные значения PLR обнаружены у пациентов с АтД [147].

Показатель NLR, так же зависит от клинической формы ВД - его значения ниже у больных без поражений кожи. Многие авторы указывают, что NLR может служить признаком эффективности проводимой терапии [151,188,519].

Индекс системного иммунного воспаления Sii, представляет собой показатель, рассчитываемый по формуле $Sii = P * N / L$, где P - абсолютное значение тромбоцитов, N – количество нейтрофилов и L – показатель

лимфоцитов $\times 10^9$ /литр. Данный индекс, по мнению исследователей, может прогнозировать течение заболеваний. В частности, у больных псориазом отмечалась положительная зависимость индекса PASI от показателей индекса Sii, при этом он был существенно выше, чем у здоровых людей [480].

Зависимость показателей PLR, NLR, Sii от проводимой АРТ остается недостаточно исследованной. Полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленной зависимости данных показателей как от конкретных препаратов АРТ, так и от схем терапии ВИЧ [306]. В то же время имеются данные о позитивном влиянии АРТ на сердечно-сосудистую систему (ССС). Показано, что показатель NLR положительно коррелировал с нарушениями со стороны ССС [491].

Вышеописанные иммунологические и гистологические изменения связывают с развитием различных морфологических элементов на коже у больных с ВД. Исследователи различают первичные и вторичные морфологические элементы. К первичным элементам относят: пятно, папулу, бугорок, уртикарию, узел, везикулу, пузырь, пустулу. Вторичные кожные элементы возникают, как правило, на месте разрешения первичных элементов, к ним относят: пигментные пятна, чешуйки, эрозии, эскориации, трещины, рубцы, вегетации, язвы, корки, лихенификации [19,392].

Сочетание различных кожных морфологических элементов, степень их выраженности, в совокупности с оценкой площади поражения, дополненные субъективными ощущениями больного легли в основу большинства дерматологических индексов, разработанных для клинической оценки тяжести течения заболевания [1,141,237,428,451,526].

Наиболее частыми симптомами, используемыми для всех дерматологических индексов, считаются – эритема, инфильтрация и шелушение [1].

Эритема кожи, как симптом, может иметь различную степень манифестации и наиболее часто используется для оценки течения дерматозов [263,287,304,380,490,518,529].

Кожная эритема - это реакция гиперчувствительности кожи, вызванная определенными антигенными стимулами, или другими биологическими факторами в организме человека. В зависимости от течения, данный процесс может носить либо острый, либо рецидивирующий характер [260].

В основу оценки эритемы положен принцип рейтинга выраженности покраснения кожи в условных единицах (баллах) [123]. Исследователь выбирает 0 баллов для минимального проявления признака (отсутствие эритемы); 4 балла - для максимального проявления признака у больных псориазом, или 3 балла - у больных себорейным/атопическим дерматитами [521]. По мнению D. Thaçi и др., эритему удобно использовать в комплексе с другими симптомами для бальной оценки тяжести течения ВД [437].

Для других симптомов ВД (инфильтрация, шелушение, папулы, корки и др.) так же, как и для эритемы, используется визуальная оценка их выраженности в условных единицах (баллах) от минимального до максимального допустимого значения [362,385,520].

Помимо объективных симптомов, при оценке индексов некоторых ВД применяются субъективные симптомы – кожный зуд и связанное с ним нарушение сна [224,316].

Симптом наличия зуда кожи является важным фактором в оценке индексов DLQI и SCORAD. Кожный зуд является сенсорной модальностью передающихся через немиелиновые волокна С и миелизированные А-δ-афферентные волокна нервной системы различных импульсов [118]. Импульс в указанных волокнах генерируется за счет раздражения гистаминовых рецепторов H-1 в совокупности с ванилоидным рецептором 1 типа (TRPV1) и рецептора, активируемого протеазами – (PAR-2) [409,447].

У ВИЧ-инфицированных больных отмечается повышенная относительно здоровых лиц концентрация гистамина, которая, в свою очередь, связана с количеством CD4+ клеток. Наиболее высокая продукция гистамина отмечалась у больных с количеством CD4+лимфоцитов менее 500 кл./мл. При этом

проводимая АРТ не приводила к существенному снижению количества гистамина [124].

Гистамин у ВИЧ-инфицированных больных ограничивает дифференцировку наивных Т-клеток в сторону регуляторных Treg, за счет этого может нарушаться наступление ремиссии или наоборот утяжеление течения ВД [269,441]. Помимо этого у ВИЧ инфицированных больных отмечается повышенное количество рецептора PAR-2 в мозговой глии, что, в конечном итоге, так же связано с усилением кожного зуда [408].

На фоне ВИЧ-инфекции проявления ВД имеют свои особенности. У пациентов чаще встречаются тяжелые и атипичные формы дерматозов. Кожные симптомы ВД имеют свои «оттенки», тяжесть их проявления зачастую связана с выраженностью иммунологических изменений у больного.

СД у ВИЧ-инфицированных больных отличается более яркой клинической картиной, с выраженной эритемой, инфильтрацией кожи, множественными разноразмерными корочками, чешуйками, эрозивными повреждениями кожи. Себорейный дерматит чаще проявляется в виде бледно-розовых пятен, с умеренным/выраженным шелушением кожи. Типичный себорейный дерматит на фоне ВИЧ-инфекции развивается на коже волосистой части головы, обычно с корками и чешуйками которые могут быть различного размера и оттенка, и напоминают шелушение при псориазе. На лице высыпания локализуются в области бровей, ресниц, носогубных складках и на коже ушных раковин. У мужчин СД может развиваться в области груди с волосяным покровом, в подмышечных впадинах и паховой области. СД может возникает на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (когда количество CD4 + Т-клеток составляет 450-550 клеток / мкл.) и в своем проявлении может имитировать микотическое повреждение кожи [202,314].

При псориазе, у ВИЧ-инфицированных больных чаще встречаются генерализованные формы дерматоза: нумулярный псориаз, инверсный, рупиоидный, пустулезный. Под маской ладонно-подошвенного псориаза у этих больных может протекать вторичный сифилис, псориатическая эритродермия

зачастую может являться признаком септицемии. При этом у 50% ВИЧ инфицированных больных с псориазом отмечается повреждение суставов и поражение ногтевых пластин [79,249,332].

Altman K и др. считают, что особенностью АТД у ВИЧ-инфицированных больных, является усиление клинических проявлений на стадии снижения количества CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток /мкл, похожие кожные изменения у больных АТД наблюдаются при синдроме восстановления иммунного статуса [128]. У больных ВИЧ-инфекцией усиление зуда при АТД, связывают с прямым воздействием белков gp120 и Tat на рецептор - FcεRI дендритных, тучных клеток и базофилов, приводящим к повышению продукции IL-4, IL-13 и IgE [6].

Таким образом у ВИЧ-инфицированных больных, по мнению ряда исследователей, есть свои патогенетические особенности течения ВД связанные с количественным и качественным составом цитокинов. В то же время, у больных с воспалительными дерматозами остается не исследованным влияние цитокинового профиля на течение ВИЧ-инфекции. Не изучена связь морфологических изменений кожи у ВИЧ-инфицированных больных с показателями ВИЧ-инфекции и провоспалительными цитокинами.

1.3 Роль эндогенных и экзогенных факторов в развитии воспалительных дерматозов у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных больных

Hobbs SA и др. считают, что факторы окружающей среды, связанные с деятельностью человека, являются важной причиной нарастания распространенности ВД в последние 20-30 лет [252]. К эндогенным причинам развития ВД относят генетическую предрасположенность больных и изменения функционирования внутренних органов на фоне гендерных и возрастных особенностей пациентов [145].

Эволюционно у человека сформировался генетический полиморфизм, что индивидуализирует интенсивность иммунного ответа, в том числе может

приводить к развитию аутоиммунных процессов и формированию воспалительных дерматозов [109,125,171,322,414].

Orasan и др. отмечают особенности ВД, связанные с расовыми различиями. Обнаружено, что псориаз встречается у 3,6% европейцев; у 1,9% афроамериканцев и у 1,6% латиноамериканцев [387]. В то же время А. Chandra и др. в своих работах показали, что псориаз у 10% больных связан с носительством изменений в хромосоме 6p21.3, на аллели - HLA-Cw6 главного комплекса гистосовместимости [300]. Изучение конкордантности к псориазу у монозиготных близнецов позволило определить значение факторов внешней среды и эпигенетических причин в развитии псориаза [251]. При этом значение генетического фактора в развитии псориаза составляет 60% [117,255,412].

С вероятностью формирования СД у больных ассоциируют генетические особенности, связанные с кодированием белков иммунного ответа (ACT1, C5, IKBKKG/NEMO, STK4, 2C TCR) или белков эпидермальной дифференцировки (ZNF750, MPZL3) [324].

Генетическую предрасположенность к псориазу ассоциируют с изменениями в хромосомах: PSORS1 на 6p21.3, PSORS2 на 17q, PSORS3 на 4q, PSORS4 на 1q21, PSORS5 на 3q21, PSORS6 на 19p, PSORS7 на 1p, и PSORS9 на 4q31. Кроме того, на предмет связи с псориазом изучается большое количество других хромосом, расположенных на участках(плечах) 6p, 16q, а так же на 17q и 20p [253,388].

Mallon E. др. считают, что у ВИЧ-инфицированных больных развитие псориаза может быть связано с аллелью HLA - Cw*0602, которая служит перекрестной мишенью для цитотоксических Т-лимфоцитов, реагирующих на микробные пептиды [339].

Nititham J. и др., исследуя у ВИЧ-инфицированных больных локусы генов главного комплекса гистосовместимости (МНС/HLA), связанные с риском развития псориаза rs9264942; rs3021366; rs9368699, выявили, что мутации в этих локусах ассоциированы с контролем вирусной нагрузки. В тоже время, при

изучении вариантов генов за пределами MHC (SOX5, TLR9, SDC4, PROX1, IL12B, TLR4, MBL-2, TYK2, IFIH1) такой зависимости выявлено не было [414].

Исследуя причины развития АтД, Henderson J и др. выявили, что потеря функций эпидермиса, связанная с мутацией гена FLG, не превышает 40% от общего числа генетических причин связанных с развитием заболевания [191,366,492,537]. Помимо этого важными генетическими причинами развития АтД считаются изменения в генах Toll - подобных рецепторов TLR1 (rs5743571 и rs5743604), TLR6 (rs5743794) и TLR10 (rs11466617), мутации гена рецептора липополисахаридов CD14 и генов C11orf30 и LRRC32, локализованных в области 11q13.5 [23]. Кроме того с развитием АтД могут быть связаны: однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в эпидермальном дифференцировочном комплексе (EDC); гены некоторых ферментов - сериновый ингибитор протеазы Kazal-type 5 (SPINK5), кодирующий ингибитор протеазы лимфоэпителиального Kazal-type-родственного ингибитора (LEKTI); белок, препятствующий активации эпидермальных протеаз (калликреин-5) в эпидермисе; мутационные изменения в SPINK5, приводящие к дефектам ороговения при АтД [205], и генетические нарушения синтеза белков межклеточных связей кератиноцитов, в частности *клаудинов*, регулирующих межклеточную адгезию плотных контактов кератиноцитов claudin-1 (CLDN1). По мнению Kim JE и др., формирование АтД может быть связано с генетическими нарушениями кодировки цитокинов IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17A, IL-31 или их рецепторов [310,358].

У ВИЧ-инфицированных больных локусы генов HLA, а так же локусы кодировки цитокинов и их рецепторов являются вовлеченными в патогенез заболевания. По мнению Hernández JC и др., Toll – подобные рецепторы играют ключевую роль в регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов и формировании патогенеза ВИЧ [160,209,273], Meier A и др. считают, что TLR рецепторы, принимают участие в регулировке репликации вируса ВИЧ [345]. По мнению Gloria Donninelli и др., TLR8 является ключевым рецептором вирусной ssRNA. После воздействия эндосомальных протеаз некоторые вирусные частицы

презентируют вирусный геном и передают сигналы рецепторам TLR7 и TLR8. Нуклеиновые кислоты, получаемые таким образом из вируса, являются триггерами для врожденных иммунных сенсоров [209]. Экспериментальные исследования на адаптированных лабораторных мышах, выявили отсутствие повреждения многих путей проведения сигналов внутрь клетки с помощью Toll – подобных рецепторов, которые могут послужить инструментом для управления взаимодействием между клетками иммунной системой и вирусом, считают Chang и др. [159].

Экзогенные факторы развития ВД делят на антропогенные (травмы, токсическое воздействие веществ в результате деятельности человека) и неантропогенные (инфекционные заболевания, осложнения развившиеся в следствии инфекционного заболевания) [374]. Развитию псориаза могут способствовать следующие причины: стресс, инфекционные поражения ротоглотки, прием некоторых медикаментов (интерфероны α -2b, β -блокаторы, соли лития), а также курение и алкоголь. Различий в этих факторах у ВИЧ позитивных и ВИЧ негативных больных не выявлено [26,143,368,539].

Объединение внешних и внутренних причин, приводящих к развитию ВД, происходит за счет эпигенетических факторов - метилирования ДНК, деацетилирования гистонов и экспрессии некодирующих микроРНК [350,397].

Nelson KN и др, считают, что ВИЧ-инфекция может модулировать изменения в эпигеноме клетки-хозяина, воздействуя на метилирование ДНК. У ВИЧ-инфицированных пациентов было выявлено продольное изменение локусов ДНК, что может быть связано с ускорением старения клеток [121,286,536]. Нарушение модификации гистонов регистрируют у больных с ВД, в то же время у ВИЧ-инфицированных больных в клетках с рецептором CD4+ модификацию гистонов связывают с хронизацией и персистенцией ВИЧ-инфекции [295,343,527]. Не менее важными эпигенетическими факторами регуляции различных биологических функций являются некодирующие микроРНК (miR), ответственные за дифференцировку клеток, апоптоз, развитие опухолей и прицельную элиминацию патогенов [148,473].

Wu СС и др. выявили, что пренатальное воздействие табачного дыма коррелирует с высоким уровнем экспрессии некодирующей miR-223 и метилированием локуса транскрипционного фактора FOXP3 на ДНК в пуповинной крови новорожденных. У этих детей фиксировался более высокий риск развития АтД в течение первых трех лет жизни [239,395]. Потенциальные риски развития АтД определяются количеством и составом загрязняющих веществ, генетической восприимчивостью хозяина. Исследование, проведенное на Тайване, выявило, что полиморфизм генов, ассоциированных с дефицитом антиоксидантного фермента глутатиона-S- трансферазы, связан с индивидуальной особенностью формирования АтД. У этих больных развивается связь ДНК-деметилирования регуляторной области гена TSLP с гиперэкспрессией TSLP в пораженной коже [206].

Современная концепция патогенеза ВД, основанная на изучении совокупности всех РНК-транскриптов клеток кожи, позволяет объединить себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит и др. в единую группу воспалительных дерматозов. По мнению Schwingen J и др., экспрессия генов с перекрытием одинаковых локусов фенотипически различающихся воспалительных кожных заболеваний указывает на общий механизм ответа формирования ВД. Эпидермальные инфильтраты с облигатными иммунокомпетентными клетками и обязательным привлечением кератиноцитов и фибробластов подтверждают сходство воспалительных изменений при этих дерматозах [131,282,297,356,454]. Помимо этого, важным патогенетическим звеном развития ВД является кожный микробиом, ассоциированный с различными участками кожи (сальные, влажные и сухие). Кожный микробиом считают пусковым триггером ВД, но до сих пор неясно, заболевания кожи являются следствием изменений микробиома или причиной изменения его состава. В настоящее время исследуется роль микробиома кожи в патогенезе себорейного и атопического дерматитов, при псориазе, а так же других воспалительных дерматозах. Изучение бактериальных маркеров, ассоциированных с конкретными воспалительными заболеваниями

кожи, поможет ускорить диагностику и сократить затраты на лечение [97,103,235].

Таким образом, основными причинами формирования/рецидивирования ВД, считаются генетические и эпигенетические факторы – связанные с модификацией гистонов, метилированием ДНК и образованием некодирующих РНК [72]. Влияние ВИЧ-инфекции на процессы метилирования ДНК описаны в ряде исследований [354,533]. При этом у ВИЧ-инфицированных больных фиксируется преждевременное старение ДНК, усиливающиеся при отсутствии АРТ [286].

Влияние АРТ на течение воспалительных дерматозов может быть связано с ее воздействием на микробиоту кишечника, при котором различные схемы и препараты АРТ приводят к разнонаправленным изменениям в составе микробиоты [28,127,294].

Ведущей причиной улучшения течения ВД служит нормализация иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне АРТ [281,423].

В тоже время, кожная симптоматика воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных пациентов зависит от многих причин, одной из которых является связь продукции активных форм кислорода (АФК) с экспрессией трансформирующего фактора роста - TGF- β 1, который повышает выработку АФК и подавляет антиоксидантные ферменты. Это приводит к окислительно-восстановительному дисбалансу, и нарастанию эритемы [180,338]. В свою очередь, продукцию TGF- β 1 регулирует тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) [525], ассоциированный с тяжестью течения ВД и способствующий активному распространению вируса ВИЧ на ранних стадиях заболевания [498]. Значимую роль в продукции АФК выполняет провоспалительный фактор некроза опухоли (TNF- α) [471], концентрация которого снижается при получении пациентами АРТ [517].

При шелушении кожи, нарушается регулирующее воздействие трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) на белки плотного конверта кератиноцитов [336], что обусловлено воздействием вируса ВИЧ на семейство

TGF- β 1 [216]. Кроме того, шелушение кожи активируется с участием TNF- α , продукция которого чувствительна к приему АРТ. TNF- α так же участвует в регулировке активности белков межклеточной адгезии [136,201,445].

Влияние АРТ на продукцию INF- γ остается дискуссионным, как и сама роль INF- γ в патогенезе ВД [443,494,495]. Фиксируется повышение продукция INF- γ у больных тяжелыми формами псориаза, хотя корреляцию с индексом PASI исследователи ставят под сомнение [330,463].

Еще одной причиной улучшения состояния ВИЧ-инфицированных больных при псориазе может быть снижение количества IL-17 чувствительного к АРТ [30,416], хотя некоторые исследователи отмечают обратный эффект АРТ у больных с ВД [512].

Повышенную продукцию IL-18 у ВИЧ-инфицированных больных связывают с усилением микробной транслокации через воспаленную кишечную стенку, а так же с индуцированием продукции INF- γ [272,502]. У больных с ВД IL-18 усугубляет воспаление кожи, за счет повышения экспрессии IL-1 β , IL-4 и IL-27 [312].

IL-21 регулирует образование вирусспецифических CD8⁺ Т-клеток памяти и стимулирует их эффекторные функции [276]. На снижение его продукции так же влияет АРТ [449], при этом IL-21 регулирует баланс клеток Th17/Treg у пациентов с ВД [289].

Эритродермическая форма псориаза, считается одним из жизнеугрожающих состояний для пациентов [335,351], при этом у ВИЧ-инфицированных больных эритродермия встречается чаще, чем у больных без ВИЧ инфекции [228].

1.4 Современные подходы к этиотропной терапии воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных

Консервативная терапия ВД, условно может быть разделена на несколько вариантов/уровней терапии [175,257,429,484].

При легком течении ВД, как правило, рекомендована терапия с применением мазей, содержащих в своей основе мочевины, салицилаты, стероиды различной силы действия, активные формы витамина D (кальципотриола моногидрат) либо их комбинацию.

На рубеже 2000 г. появились новые препараты - наружные ингибиторы воспалительных цитокинов, принадлежащие к классу аскомициновых макролактамов (пимекралимус), несколько позднее появился такролимус — ингибитор кальциневрина. Данные препараты имеют различные формы выпуска (лосьон, крем, мазь) и используются в зависимости от клинических рекомендаций [7,88,94].

При отсутствии эффекта от местной терапии, или при более тяжелом течении ВД может быть использована физиотерапия (УФБ, УФБ-311, ПУВА-терапия, ПУВА-ванны, ультрафиолетовое облучение кожи 308 нм.), которая применяется согласно клиническим рекомендациям.

При средне-тяжелом течении ВД могут быть использованы препараты для системного лечения:

- Циклоспорин, начальная доза 5мг/кг/сутки с постепенным увеличением для достижения клинического эффекта.
- Метотрексат, начальная доза 10мг/неделю.
- Ацитретин (неотигазон), 25мг/сутки.

Данные медикаменты требуют лабораторного контроля показателей крови на период применения у больных.

У ВИЧ-инфицированных пациентов часто встречаются тяжелые формы псориаза с поражением опорно-двигательного аппарата и вовлечением больших кожных поверхностей [125,391,416,423], они требуют перехода к системной терапии.

Терапия ВД считается эффективной при улучшении на 2/3 от первоначальных значений индексов SDASI, PASI, SCORAD [42,53,57,101]. Терапию такого качества позволяет достичь применение циклоспорина,

метотрексата, избирательных ингибиторов IL-17 IL-23, Jak-киназы (Janus kinase inhibitors).

Применение иммунодепрессанта, циклоспорина, у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом описано в небольшом количестве работ [416,511].

При назначении препаратов ВИЧ-инфицированным больным врачами настораживают возможные побочные эффекты приема циклоспорина и метотрексата (антиметаболит): острая и хроническая почечная недостаточность, интерстициальный фиброз почек, артериальная гипертензия, тремор, слабость, головная боль, парестезии, судорожные припадки, миопатия, нарушение функции печени, панкреатит, тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, ощущение тяжести в эпигастральной области, диарея, гиперплазия десен, задержка жидкости в организме, обратимая дисменорея и аменорея, гипертрихоз, тромбоцитопения, анемия, гиперкалиемия, гиперурикемия, повышение восприимчивости к инфекциям. В тоже время использование метотрексата или циклоспорина при псориазе, как правило, позволяет достичь улучшения не более PASI 75 от первоначальных показателей, более высокие PASI 90 и PASI 100 - недостижимы [3,71,219].

Клиническое улучшение более чем на 2/3 от исходных показателей при лечении тяжелых форм атопического дерматита обычными методами с применением циклоспорина, стероидов, антигистаминных средств, исследователи отмечают крайне редко [102,535].

Существенное улучшение течения ВД исследователи отмечают при использовании генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) [92,337,399,488].

Наиболее эффективными для ГИБТ псориаза считаются биологические препараты анти-TNF, анти-IL-17 или анти-IL-12/23 [11,112,399], для атопического дерматита ГИБТ, направленную на блокировку IgE (омализумаб), IL-4 (дупилумаб) IL-4/IL-13 (лебрикизумаб, тралокинумаб), IL-31 (немолизумаб). IL-12/23 (устекинумаб), IL -22 (фезакинумаб) [194].

Препарат «Нетакимаб» (блокатор IL-17) хорошо зарекомендовал себя при лечении «цитокинового шторма» у больных Covid-19 [311]. Этот препарат сравнительно недавно появился на фармакологическом рынке, после окончания клинических испытаний. Очень хорошо показал себя в терапии псориаза и относится к категории относительно недорогих ГИБП [220]. Нами не обнаружено в опубликованной литературе информации о применении «Нетакимаба» для лечения псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

За рубежом, с целью создания современных методов лечения онкологических и других заболеваний, угрожающих жизни пациентов разработаны критерии включения ВИЧ-инфицированных больных в клинические исследования [353].

В рекомендациях по лечению псориаза у ВИЧ-инфицированных больных, принятых в Европе и Америке, разрешено использование различных блокаторов инрелейкинов [320], в России таких рекомендаций нет.

Нами поставлена задача, по исследованию современной ГИБТ псориаза у ВИЧ инфицированных больных на территории РФ.

Таким образом воспалительные дерматозы (себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит) - это самостоятельные кожные заболевания, на что указывает их генетическая предрасположенность у пациентов.

Причиной развития и обострения воспалительных дерматозов могут выступать разнообразные эндогенные и экзогенные факторы. ВИЧ-инфекция, как экзогенный фактор может инициировать первичные проявления ВД. При этом воспалительные дерматозы, выступающие сопутствующими заболеваниями у ВИЧ-инфицированных пациентов, имея общие иммунные звенья с ВИЧ-инфекцией, могут влиять на течение ВИЧ-инфекции.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект и дизайн исследования

Работа выполнена в Клиническом отделе инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора в рамках НИР.

Клинико-эпидемиологический этап исследования проводился с 2013 по 2021 гг. на основных клинических базах: - «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ) (главный врач - к.м.н. Краснова С.В); Филиал «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД России (директор Гусаренко С.А.) и «Поликлинике №1» Управделами Президента РФ (главный врач - д.м.н. Ржевская Е.В.).

В исследование были включены ВИЧ-инфицированные пациенты с ВД, наблюдаемые в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы (МГЦ СПИД) (руководитель - д.м.н. Мазус А.И.) и Государственном казенном учреждении здравоохранения Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» (ГКУЗ МО «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями») (главный врач - к.м.н. Пронин А.Ю.).

Методологическая основа данной работы была спланирована в соответствии с выбранной целью и включала в себя последовательное применение методов научного анализа для решения поставленных задач.

Дизайн исследования носил смешанный характер, на различных этапах был ретроспективным, либо проспективным (обсервационным и экспериментальным), рандомизированным неплацебоконтролируемым. Этапы и их содержание отображены в табл. 2.

Таблица 2 - Этапы исследования и их содержание

I этап (n=4816)	II этап (n=1320)	III этап (n=880)	IV этап (n=10)
<p>Изучение частоты встречаемости заболеваний кожи у ВИЧ-инфицированных больных.</p> <p>Исследование сочетаемости - себорейного дерматита, псориаза, атопического дерматита с другими сопутствующими инфекционными заболеваниями кожи у ВИЧ-инфицированных больных.</p>	<p>Исследование качества жизни в группах, сравнительная оценка тяжести течения ВД в группах I и III.</p> <p>Изучение выраженности симптомов ВД в зависимости от стадий ВИЧ-инфекции, вирусной нагрузки и количества CD4+лимфоцитов.</p> <p>Оценка влияния АРТ на течение себорейного дерматита, псориаза, атопического дерматита.</p>	<p>Выявление патогенетических различий себорейного дерматита, псориаза, атопического дерматита в группах I и III.</p> <p>Исследование количества CD4+-CD8+-лимфоцитов в пораженной коже у больных СД, псориазом и АтД.</p> <p>Анализ продукции основных цитокинов ВД в коже и периферической крови в подгруппах относительно показателей индексов системного воспаления.</p>	<p>Оценка схемы терапии псориаза в группе ВИЧ инфицированных больных с применением ГИБП.</p> <p>Разработка диагностических и лечебных мероприятий для ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД.</p>

Проанализированы данные 4816 ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных во ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ. Осмотрено врачом-дерматовенерологом 2870 больных и изучены 1946 истории болезни.

После осмотра и изучения историй болезни 4816 ВИЧ-инфицированных пациентов различные заболевания кожи были выявлены у 2182 (44,8%) человек см. (табл.3).

Таблица 3 - Распределение ВИЧ-инфицированных больных по возрасту и полу

Возрастная группа	Всего (n=4816)				Мужчины (n=2774)				Женщины (n=2042)			
	Всего осмотренных ВИЧ больных		Поражения кожи (n=2182)		Всего из осмотренных ВИЧ больных		Поражения кожи (n=1105)		Всего из осмотренных ВИЧ больных		Поражения кожи (n=1077)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 20 лет	58	1,2	22	1,0	44	0,9	15	0,7	14	0,3	7	0,3
21-30 лет	1194	24,8	432	19,8	655	13,6	228	10,4	539	11,2	204	9,3
31-40 лет	2138	44,4	950	43,5	1281	26,6	511	23,5	857	17,8	439	20,1
41-50 лет	1383	28,7	744	34,1	761	15,8	367	16,8	622	12,9	377	17,3
51-60 лет	43	0,9	34	1,6	33	0,7	18	0,8	10	0,2	16	0,7
Итого	4816	100	2182	100	2774	57,6	1139	52,2	2042	42,4	1043	47,8

Средний возраст обследованных ВИЧ-инфицированных больных составил $38,7 \pm 5,6$ года, преобладали молодые люди трудоспособного возраста 27 – 45 лет, суммарная доля которых составила две трети выборки (72,13%). Это соответствует возрастному распределению ВИЧ-инфицированных больных в России, приведенному в бюллетене НМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом ЦНИИЭ Роспотребнадзора [14]. В гендерной структуре преобладали мужчины (n=2774).

Врачом-дерматовенерологом были осмотрены 2870 пациентов с ВИЧ-инфекцией, клинические признаки воспалительных дерматозов выявлены у 1120 (39,0%) человек.

Распределение ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, вирусной нагрузки и показателя CD4+-лимфоцитов

представлено в таблице (табл. 4).

Таблица 4 - Распределение ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от основных показателей ВИЧ инфекции

Показатели ВИЧ-инфекции		Всего ВИЧ-инф. больных n=2870		ВИЧ + ВД n=1120	
		Абс.	%	Абс.	%
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции					
1	Стадия 2 «первичных проявлений»	611	21,3	256	22,9
2	Стадия 3 «субклиническая»	937	32,6	425	37,9
3	Стадия 4 «вторичных заболеваний»	1322	46,1	439	39,2
Количество РНК копий ВИЧ на миллилитр (log ₁₀)					
1	> 100 000 (log ≥ 5)	1144	39,9	419	37,4
2	1000 – 99999 (log ≥ 3 - < 5)	951	33,1	391	34,9
3	< 50 (либо не опр.) – 999 (log < 3)	775	27,0	310	27,7
Количество CD4+-лимфоцитов на миллилитр					
1	≥ 500	763	26,6	287	25,6
2	499-200	987	34,4	371	33,1
3	≤ 199	1120	39,0	462	41,2

Примечание: Среди обследованных пациентов отмечалось преобладание больных на стадии вторичных заболеваний - 1322 (46,1%) человека, из них с высокой вирусной нагрузкой (log ≥ 5) - 1144 (71,2%) пациентов и выраженной/тяжелой иммуносупрессией Т-хелперов (CD4+) ≤ 199 - 1120 (53,0%) больных. Данное распределение использовалось с целью оценки частоты встречаемости ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов.

В дальнейшем, с учетом минимизации влияния сопутствующих инфекционных осложнений у ВИЧ-инфицированных больных, по признаку «клиническая стадия ВИЧ-инфекции» были подобраны пациенты: на стадии «первичных проявлений» (всего n=611: на стадиях 2А - n=10, 2Б - n=382, 2В - n=219); на 3 стадии ВИЧ-инфекции (n=937); на стадии 4А (n=1065). Больные на стадиях 4Б и 4В в исследование не включались.

Из этих пациентов (n=2613) были сформированы группы ВИЧ-инфицированных больных с ВД (группа 1) и без ВД (группа 2). Таким образом, при расчете частоты встречаемости ВД у ВИЧ инфицированных

больных использовались данные осмотра 2870 ВИЧ-инфицированных пациентов, при формировании групп I и II из них привлекались 2613 человек.

Осмотр ВИЧ-инфицированных больных, госпитализированных в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, выполняли в первую и последнюю декаду каждого календарного месяца. На данном этапе по охвату единиц совокупности исследование было сплошным, в него включались все госпитализированные ВИЧ-инфицированные пациенты. В случаях выявления у ВИЧ-инфицированных больных врачами отделений признаков воспалительных дерматозов осмотр проводился врачом-дерматовенерологом в первые 2 дня стационарного обследования/лечения еще до получения больными АРТ, далее ежемесячно и с ежеквартальной оценкой, данные фиксировали в историях болезни.

Критериями для включения в группы исследования служили: возраст 18-45 лет, наличие лабораторно подтвержденной ВИЧ-инфекции, наличие себорейного дерматита, псориаза, атопического дерматита для группы I или отсутствие перечисленных ВД для группы II, отсутствие сопутствующих заболеваний влияющих на течение ВИЧ-инфекции или ВД. Помимо этого, обязательным было наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Критерии включения для группы III (больные с ВД без ВИЧ инфекции) были те же, что и для группы I, за исключением наличия у них ВИЧ-инфекции.

Критериями не включения для всех групп служили: возраст младше 18 лет и старше 45 лет, наличие сопутствующей хронической патологии, влияющей на течение основных заболеваний (туберкулез, острые инфекционные заболевания, сахарный диабет, наличие онкологической и тяжелой соматической патологии), наличие стадии 4Б и 4В ВИЧ- инфекции.

Критериями исключения из наблюдения служили: отказ от ранее подписанного добровольного согласия на участие в исследовании, нарушение больным режима (отказ от приема АРТ, прием алкоголя или других запрещенных препаратов, неявка на осмотр, отказ от сдачи анализов).

На основании выбранных критериев из осмотренных в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ 1120 ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД и 60 ВИЧ-инфицированных больных (30 - с вульгарным псориазом и 30 - с атопическим дерматитом) из МГЦ по профилактике и борьбе со СПИДом и ГКУЗ МО «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» была сформирована группа I

Группа I (ВИЧ+ВД) (n=440) – ВИЧ-инфицированные больные с воспалительными дерматозами: себорейный дерматит (n=210), псориаз (n=110), атопический дерматит (n=120).

Помимо этого, из осмотренных 2613 ВИЧ-инфицированных больных, при обязательном отсутствии признаков ВД методом «подбора пары по принципу случай-контроль» (пол, возраст, стадия ВИЧ, количество CD4+-лимфоцитов) была сформирована группа II, сопоставимая с группой I.

Группа II (ВИЧ без ВД) (n=440) – ВИЧ-инфицированные больные без воспалительных дерматозов.

Для выявления клинических и патогенетических особенностей ВД у ВИЧ-инфицированных больных на базе «Поликлиники №1» УДП РФ и дерматовенерологическом отделении КДЦ «Медицентр» ГлавУпДК при МИД России была сформирована группа III.

Группа III (ВД без ВИЧ) (n=440) - больные с ВД без ВИЧ-инфекции: себорейный дерматит (n=210), псориаз (n=110), атопический дерматит (n=120).

Для формирования группы III были осмотрены 3632 пациента в возрасте от 18 до 45 лет, с различными заболеваниями кожи, из которых клинические признаки ВД были у 1206 пациентов. Себорейный дерматит выявлен у 618 (51,2%) пациентов, псориаз - у 299 (24,8%) и атопический дерматит - у 289 (24,0%). Средний возраст больных составил $35,4 \pm 4,5$ года.

При формировании групп ВИЧ-инфицированных пациентов исследовали частоту ВД, связь тяжести ВД со вторичными инфекционными поражениями кожи, оценивал влияние ВД на качество жизни. Исследовали

влияние АРТ на течение ВД, а также связь ВИЧ-инфекции и обострений ВД. На завершающем этапе, в качестве пилотного исследования, впервые на территории РФ с целью терапии тяжелых и средне-тяжелых форм псориаза у ВИЧ-инфицированных больных во время стационарного обследования и лечения был использован препарат генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) – селективный иммунодепрессант – «Нетакимаб^{МНН}/Эфлейра^{ТМ}» (инструкция к препарату в [приложении 10](#)). Применение препарата проводилось на основании протокола ЛЭК ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ и протокола ЛЭК ФБУН ЦНИИЭ «Роспотребнадзора» в рамках темы научной работы диссертационного исследования.

В исследование включались больные после подписания добровольного информированного согласия на участие в наблюдении, затем проводили обследование больных с ВД на момент включения в исследование и каждые 3 месяца в течение года наблюдения. Данные фиксировали в амбулаторных картах и историях болезни.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, включавшее - клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением маркеров воспаления, оценкой иммунологических показателей крови. По показаниям осуществляли рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, электрокардиографию, электроэнцефалографию, при необходимости больные обследовались у врачей других специальностей. Выявленная сопутствующая соматическая патология во всех группах не требовала регулярной/ постоянной медикаментозной корректировки. Общеклиническая лабораторная диагностика проводилась в лабораториях на основных базах.

Верификация диагноза воспалительного дерматоза (себорейный дерматит, псориаз и атопический дерматит) выполнялась при осмотре, согласно «Клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения Российской Федерации», рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов по диагностике этих дерматозов [7,88,94].

Оценку тяжести течения ВД и аттестацию степени выраженности каждого кожного симптома проводили с использованием международных дерматологических индексов [1] [см. Приложение 3-9].

У больных с ВД определяли легкую, среднюю и тяжелую степени дерматозов. У ВИЧ-инфицированных больных тяжесть течения ВД оценивали в зависимости от клинической стадии ВИЧ инфекции, вирусной нагрузки и показателей CD4+-лимфоцитов, изучали связь кожных симптомов с показателями CD4+ и CD8+ лимфоцитов в коже и количеством провоспалительных цитокинов в коже и периферической крови.

2.1.1. Характеристика ВИЧ-инфицированных больных с воспалительными дерматозами

Группа I (n=440) – (ВИЧ+ВД) - ВИЧ инфицированные больные с воспалительными дерматозами (подгруппы: себорейный дерматит (n=210) (ВИЧ+СД), псориаз (n=110) (ВИЧ+Пс.), атопический дерматит (n=120) (ВИЧ+АтД)).

Все больные в группе I наблюдались в своих лечебных учреждениях. Распределение больных в группе по возрасту и полу представлено в табл. 5.

Таблица 5 - Распределение пациентов в зависимости от гендерных особенностей и возраста в группе I

Возраст больных	ВИЧ + ВД n= 440					
	Всего выявлено		Муж.		Жен.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВИЧ + Себорейный дерматит						
20 - 24 лет	39	18,6	20	9,5	19	9,0
25 - 29 лет	43	20,5	23	10,9	20	9,5
30 - 34 лет	44	20,9	20	9,5	24	11,4
35 - 39 лет	47	22,4	25	11,9	22	10,5
40 – 45 лет	37	17,6	18	8,6	19	9,0
Всего	210	100	106	50,5	104	49,5
ВИЧ + Псориаз						
20 - 24 лет	17	15,5	9	8,2	8	7,3
25 - 29 лет	20	18,2	12	10,9	8	7,3
30 - 34 лет	24	21,7	12	10,9	12	10,9
35 - 39 лет	29	26,4	15	13,6	14	12,7
40 – 45 лет	20	18,2	9	8,2	11	10,0
Всего	110	100	57	51,8	53	48,2

Продолжение таблицы 5.

ВИЧ + Атопический дерматит						
20 - 24 лет	23	19,2	10	8,3	13	10,8
25 - 29 лет	25	20,8	12	10,0	13	10,8
30 - 34 лет	19	15,8	10	8,3	9	7,5
35 - 39 лет	26	21,7	11	9,2	15	12,5
40 – 45 лет	27	22,5	14	11,7	13	10,8
Всего	120	100	57	47,5	63	52,5

По гендерной структуре соотношение мужчин и женщин в группе не отличалось 220 (50,0%) и 220 (50,0%), наблюдалось некоторое преобладание женщин с атопическим дерматитом 63 (52,5%), что соответствует данным международных исследований по эпидемиологии и гендерным особенностям этих дерматозов [140, 176, 499]. Средний возраст у ВИЧ-инфицированных больных с СД составил $32,2 \pm 5,7$ лет; с псориазом $35,6 \pm 3,8$ лет; с АД $29,6 \pm 7,4$ лет. Общий средний возраст в I группе был $32,6 \pm 5,6$ лет.

Сопутствующие заболевания в группе I наблюдались у 28% больных: хронический фарингит – 63 (14,3%); хронический бронхит – 19 (4,3%); заболевания системы пищеварения – 70 (15,9%); заболевания ССС – 11 (2,5%); заболевания опорно-двигательной системы (ОД) у 64 (14,5%) больных.

ВИЧ-инфицированные больные с себорейным дерматитом, псориазом, атопическим дерматитом были ранжированы в зависимости от клинической стадии, вирусной нагрузки и количества CD4+-лимфоцитов в периферической крови. Стадию ВИЧ-инфекции определяли в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции, утвержденной приказом Минздравсоцразвития РФ № 166 от 17.03.2006 г. [82] и Рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ - Роспотребнадзор 2019 г. [91].

Распределение ВИЧ-инфицированных больных по указанным параметрам представлено в таблице 6.

Таблица 6 - Порядок ранжирования больных в группе I в зависимости от основных показателей ВИЧ-инфекции

Показатели ВИЧ-инфекции		ВИЧ + ВД (n=440)		ВИЧ + СД (n=210)		ВИЧ + Пс (n=110)		ВИЧ + АтД (n=120)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции									
1	Стадия – 2 «первичных проявлений»	124	28,2	47	37,9	32	25,8	45	36,3
2	Стадия - 3 «субклиническая»	146	33,2	71	48,6	37	25,3	38	26,0
3	Стадия - 4 «вторичных заболеваний»	170	38,6	92	54,1	41	24,1	37	21,8
Количество РНК копий ВИЧ на миллилитр (log10)									
1	> 100 000 (log ≥ 5)	136	30,9	59	28,1	37	33,6	40	33,3
2	1000 – 99999 (log ≥ 3 - < 5)	154	35,0	73	34,8	39	35,5	42	35,0
3	< 50 – 999 (log < 3)	150	34,1	78	37,1	34	30,9	38	31,7
Количество CD4+-лимфоцитов на миллилитр									
1	≥ 500	137	31,1	55	26,2	36	32,7	46	38,3
2	499-200	148	33,6	68	32,4	37	33,6	43	35,8
3	≤ 199	155	35,2	87	41,4	37	33,6	31	25,8

Преобладание больных на 4-й стадии ВИЧ-инфекции в группе I связано со спецификой поступления больных для стационарного обследования и лечения на основную клиническую базу.

Для оценки влияния антиретровирусной терапии на течение ВД в группе I были выделены подгруппы получающих и не получающих лечение ВИЧ-инфекции. По отношению к АРТ больные разделились:

подгруппа IA: получающие АРТ – 320 (72,7%) человек (себорейный дерматит – 141 (67,1%), псориаз – 83(75,5%), атопический дерматит – 96(80,0%). Больные получали АРТ не менее 3-х месяцев. Мужчин было 174 (54,4%) человека, женщин -146 (45,6%). Распределение больных и типовые схемы АРТ в подгруппе IA представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Распределение больных и типовые схемы АРТ в подгруппе I А

Линии АРТ	Кол-во больных		Схемы АРТ (НИОТ)	Третий препарат
	Абс.	%		
Схемы I ряда	160	50	TDF;ABC+FTC или ЗТС	ИИ-DGT,илиВІС; ННИОТ-DOR или ESV
Схемы II ряда	94	29,4	ABC+ZDV или Ф-АЗТ,TDF+ZDV; TDF+ddI	ATV/r, DVR/r,LPV/r
Схемы III ряда	54	16,9	DRV/r +ЗТС; DTG+ ЗТС	
Схемы резерва	12	3,7	LPV/r+RAL; DRV+RAL	

Примечание: НИОТ – (Нуклеозидные Ингибиторы Обратной Транскриптазы) – (Абакавир, Диданозин, Зальцитабин, Зидовудин, Ламивудин, Ставудин, Тенофовир, Фосфазид, Эмтрицитабин); ННИОТ – (Не Нуклеозидные Ингибиторы Обратной Транскриптазы) – (Доравирин, Невирапин, Рилпивирин, Элсульфавирин, Этравирин, Эфавиренз); ИП ВИЧ- (Атазанавир, Дарунавир, Индинавир, Лопинавир, Нелфинавир, Ритонавир, Саквинавир, Типранавир, Фосампренавир.)

подгруппа ІБ: не получали АРТ - 120 (27,3%) человек (себорейный дерматит – 69 (32,9%), псориаз – 27 (24,5%), атопический дерматит - 24 (20,0%). Больные не получали АРТ на момент включения в исследование. Мужчин в подгруппе было 67(55,8%), женщин 53(44,2%).

Средний возраст в подгруппе, получающих АРТ составил $31,4 \pm 6,2$ года, в подгруппе не получающих АРТ $33,7 \pm 5,0$.

2.1.2. Характеристика ВИЧ-инфицированных больных без воспалительных дерматозов (группа сравнения).

Группа II (n=440) - ВИЧ инфицированные больные без воспалительных дерматозов (ВИЧ без ВД).

Для оценки влияния ВД на течение ВИЧ-инфекции методом «подбора пары случай-контроль» к группе I с учетом гендерных и возрастных особенностей из 2613 ВИЧ инфицированных больных, находившихся на стационарном лечении ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, была набрана группа сравнения II (n=440) - ВИЧ инфицированные больные на тех же клинических стадиях ВИЧ-инфекции.

Ранжирование ВИЧ-инфицированных больных без ВД в зависимости от клинической стадии, вирусной нагрузки, количества CD4+- лимфоцитов приведено в таблице 8.

Таблица 8 - Распределение больных в группе II, в зависимости от основных показателей ВИЧ-инфекции

Показатели ВИЧ-инфекции		ВИЧ без ВД (n=440)	
		Абс.	%
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции			
1	Стадия – 2 «первичных проявлений»	125	28,4
5	Стадия - 3 «субклиническая»	147	33,4
6	Стадия - 4 «вторичных заболеваний»	168	38,2
Количество РНК копий ВИЧ на миллилитр (log10)			
1	> 100 000 (log ≥ 5)	132	30,0
2	1000 – 99999 (log ≥ 3 - < 5)	153	34,8
3	< 50 – 999 (log < 3)	155	35,2
Количество CD4+-лимфоцитов на миллилитр			
1	≥ 500	138	31,4
2	499-200	147	33,4
3	≤ 199	155	35,2

Суммарные количества больных на 2-4 стадиях ВИЧ инфекции соответствовали этим параметрам в группе I, расхождения количества больных по вирусной нагрузке и количеству CD4+-лимфоцитов, были малозначимыми. Сопутствующая патология у больных в группе II, выявленная на момент включения в исследование, существенно не отличалась от таковой в группе I и выглядела следующим образом: хронический фарингит – 55(12,5%); хронический бронхит – 20(4,5%); заболевания системы пищеварения – 58 (13,2%) заболевания ССС – 11(2,5%); заболевания ОДС – 11(2,5%).

Для сравнительной оценки больных с подгруппами IA и IB в группе II по отношению к АРТ больные были распределены:

подгруппа ПА: получающие АРТ – 322 (72,2%) пациентов. Больные получали АРТ не менее 3-х месяцев, мужчины - 170 (52,8%), женщины 152 (47,2%). Типовые схемы АРТ и распределение больных в подгруппе ПА представлены в таблице 9.

Таблица 9 -Распределение больных и схемы АРТ в подгруппе ПА

Линии АРТ	Кол-во больных		Схемы АРТ (НИОТ)	Третий препарат
	Абс.	%		
Схемы I ряда	168	52,2	TDF;ABC+FTC или ЗТС	ИИ-DGT,илиBIC; ННИОТ-DOR или ESV
Схемы II ряда	90	27,9	ABC+ZDV или Ф- АЗТ,TDF+ZDV; TDF+ddI	ATV/r, DVR/r,LPV/r
Схемы III ряда	50	15,5	DRV/r+ЗТС; DTG+ ЗТС	
Схемы резерва	14	4,3	LPV/r+RAL;DRV+RAL	

Примечание: НИОТ – (Нуклеозидные Ингибиторы Обратной Транскриптазы) – (Абакавир, Диданозин, Зальцитабин, Зидовудин, Ламивудин, Ставудин, Тенофовир, Фосфазид, Эмтрицитабин); ННИОТ – (Не Нуклеозидные Ингибиторы Обратной Транскриптазы) – (Доравирин, Невирапин, Рилпивирин, Элсульфавирин, Этравирин, Эфавиренз); ИП ВИЧ- (Атазанавир, Дарунавир, Индинавир, Лопинавир, Нелфинавир, Ритонавир, Саквинавир, Типранавир, Фосампренавир.)

подгруппа ПБ : 118 (27,8%) больных не получающих АРТ на момент включения в исследование, из них мужчин было – 61 (51,7%), женщин - 57(48,3%).

Средний возраст в подгруппе, получающих АРТ составил $31,1 \pm 5,8$ лет, в подгруппе не получающих $33,9 \pm 6,3$ лет.

2.1.3. Характеристика больных с воспалительными дерматозами без ВИЧ-инфекции (группа сравнения).

Группа III (n=440) – больные с ВД без ВИЧ-инфекции (ВД без ВИЧ) (подгруппы: себорейный дерматит (n=210) (СД), псориаз (n=110) (Пс.), атопический дерматит (n=120) (АтД).

Для выявления патогенетических особенностей ВД у ВИЧ-

инфицированных больных и оценки влияния ВИЧ-инфекции на течение ВД, в дерматовенерологических отделениях КДЦ «Медицентр» ГлавУпДК при МИД России и «Поликлинике №1» УДП РФ была сформирована группа больных ВД без ВИЧ (n=440) подгруппы без ВИЧ - себорейный дерматит n=210, псориаз n=110, атопический дерматит n=120, лабораторно у всех больных подтверждено отсутствие ВИЧ-инфекции. Распределение больных в зависимости от гендерных особенностей и возраста представлены в табл.10

Таблица 10 - Распределение больных с воспалительными дерматозами без ВИЧ-инфекции (Группа III) в зависимости от гендерных особенностей и возраста

Возраст больных	Воспалительные дерматозы n= 440					
	Всего выявлено		Муж.		Жен.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Себорейный дерматит						
20 - 24 лет	84	40,0	38	18,1	46	21,9
25 - 29 лет	71	33,8	37	17,6	34	16,2
30 - 34 лет	34	16,2	15	7,1	19	9,1
35 - 39 лет	16	7,6	8	3,8	8	3,8
40 – 45 лет	5	2,4	2	0,9	3	1,5
Всего	210	100	100	47,6	110	52,4
Псориаз						
20 - 24 лет	10	9,1	6	5,5	4	3,6
25 - 29 лет	18	16,4	10	9,1	8	7,3
30 - 34 лет	29	26,4	17	15,5	12	10,9
35 - 39 лет	35	31,8	17	15,4	18	16,4
40 – 45 лет	18	16,4	9	8,2	9	8,2
Всего	110	100	59	53,6	51	46,4
Атопический дерматит						
20 - 24 лет	23	19,2	11	9,2	12	10,0
25 - 29 лет	27	22,5	11	9,2	16	13,3
30 - 34 лет	17	14,2	9	7,5	8	6,7
35 - 39 лет	28	23,3	13	10,8	15	12,5
40 – 45 лет	25	20,8	12	10,0	13	10,8
Всего	120	100	56	46,7	64	53,3

Гендерных различий относительно групп ВИЧ-инфицированных больных не отмечалось. Средний возраст пациентов с СД составил $21,2 \pm 3,4$ года; с псориазом - $33,8 \pm 5,3$ года; с АД- $26,7 \pm 5,4$ года. Средний возраст в группе $27,4 \pm 4,7$ года.

Перечень сопутствующих заболеваний в группе III на момент включения в исследование составили: хронический фарингит – 37 (8,4%); хронический бронхит – 12 (2,7%); заболевания системы пищеварения – 42 (9,5%); заболевания ССС – 16 (3,6%); заболевания ОДС – 19 (4,3%).

2.2. Методы исследования

На основной базе ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, в группах I и II у 880 пациентов была диагностирована/подтверждена ВИЧ-инфекция на основании эпидемиологических и клинических данных с обнаружением специфических антител к белкам вируса иммунодефицита человека I типа методами ИФА и иммунного блоттинга в клиничко-диагностической лаборатории (зав. Коваленко Т.М.) использовались тест системы: «ИммуноКомб II ВИЧ 1+2 Биспот», ЗАО Биоград, Россия. «Determine HIV 1,2», ф. Эббот лабораторисес, США [82].

Для оценки влияния воспалительных дерматозов на течение ВИЧ-инфекции использовали различные общеклинические, специальные дерматологические индексы и специальные методы исследования. Перечень исследований и кратность обследования приведены в таблице 11.

Таблица 11 - Общеклинические и специальные методы проведенные при исследовании

	Количество пациентов	Кратность исследований	Количество исследований
Специальные дерматологические индексы для обследования			
Оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 (Medical Outcomes Study 36-item short form health survey) в группах больных	1320	4	5280
Оценку тяжести всех ВД проводили с помощью Дерматологического индекса тяжести заболевания (DIDS)	1320	4	5280
Степень выраженности кожных симптомов оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (visual analogue scale) ВАШ	1320	4	5280

Продолжение таблицы 11.

Определение тяжести течения себорейного дерматита с использованием индекса тяжести области себорейного дерматита (SDASI),	420	4	1680
Определение площади и тяжести псориатических поражений с помощью индекса PASI	220	4	880
Оценка тяжести псориаза врачом по шкале sPGA (static Physician Global Assessment)	220	4	880
Поражение ногтевых пластин оценивали с помощью индекса NAPSI	220	4	880
Определение площади и тяжести течения атопического дерматита - индекс SCORAD.	240	4	960
Специальные методы исследования			
Подтверждение наличия/отсутствия ВИЧ-инфекции в иммуноблотинге реакцией ИФА.	1320	1	1320
Определение уровня РНК ВИЧ 1 методом ПЦР.	880	4	3520
Определение количества субпопуляции лимфоцитов методом проточной цитометрии.	880	4	3520
Гистологический метод исследования биоптатов кожи	140	2	280
Иммуногистохимический метод исследования биоптатов кожи	100	2	200
Определение методом ИФА содержания ИНФγ; IL-17;18; 21, групп в крови и кожных биоптатах	298	2	596
Общеклинические методы обследования больных			
Клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, общий билирубин, глюкоза).	1320	2	2640

Оценка функционального состояния иммунной системы у больных в группах I и II проводилась на основании развернутого изучения иммунного статуса с определением параметров активации клеточного звена иммунитета на цитометре FacsCanto II («Becton Dickinson», США) с использованием меченых моноклональных антител («BD Multitests 6 color TBNK», США). Метод основан на фиксации маркеров дифференцировки - CD-антигенов на экспрессированных цитоплазматических и поверхностных антигенах, применяются флуоресцентно-меченые моноклональные антитела, методом проточной цитометрии по экспрессии иммунологических маркеров (CD45, CD38, CD62, RO, RA, HLA-DR) производился подсчет содержания Т-лимфоцитов.

Вирусная нагрузка РНК ВИЧ (копий/мл) определялась методом RealTimePCR на аппаратах Roche Taqman 48, Biorad CFX-96 и ДНК-технология ДТ-ПРАЙМ. Определяли концентрацию РНК ВИЧ с

использованием тест-системы компании Abbot Real Time HIV-1, также применялись лицензированные отечественные тест-системы «Реал-Тайм» ПЦР (Центра Молекулярной Диагностики Центрального НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

Для определения частоты встречаемости себорейного дерматита, псориаза, атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных больных в Москве и Московской области были осмотрены 2870 ВИЧ-инфицированных больных. При осмотре выявлено отсутствие полного совпадения наличия у больного ВД и отметки об этом в истории болезни. В связи с этим, нами был разработан и введен в исследование Коэффициент Осмотра Врача (КОВ) для себорейного дерматита (КОВ^{СД}), псориаза (КОВ^{Пс}) и атопического дерматита (КОВ^{АтД}).

Коэффициент Осмотра Врача (КОВ), рассчитывали по формуле:

$$\text{КОВ} = \frac{\Sigma_1 (a_1+a_2+a_3+a_4 \dots a_N) \text{ наличие отметки ВД в истории болезни}}{\Sigma_2 (b_1+b_2+b_3+b_4 \dots b_N) \text{ ВД выявленные при осмотре дерматовенерологом}}$$

Где Σ_1 и Σ_2 - сумма осмотров (a - числитель – количество внесенных диагнозов ВД в истории болезни, b - знаменатель - количество выявленных диагнозов ВД за тот же период врачом дерматовенерологом), коэффициент рассчитывался при каждом осмотре врачом дерматовенерологом и суммарно за весь период наблюдения.

Мы считаем, что КОВ – является важным параметром оценки планирования объема медикаментозной дерматологической помощи ВИЧ-инфицированным пациентам. Среднее значение КОВ для каждого ВД представлено в табл. 12.

Таблица 12 - Среднее годовое значение КОВ для каждого ВД у ВИЧ-инфицированных больных с воспалительными дерматозами

ВИЧ инфицированные больные с ВД n=1120	Количество случаев ВД при осмотре:		КОВ
	Лечащие врачи	Врач- дерматовенеролог	
Себорейный дерматит	721	924	0,78
Псориаз	79	84	0,9
Атопический дерматит	102	112	0,9

Основную группу ВД, не отмеченных в истории болезни лечащим врачом, составили себорейный дерматит с легким течением, а также псориаз и атопический дерматит с локальными проявлениями, на которых пациенты не акцентировали свое внимание (см. приложение 1).

2.2.1 Дерматологические индексы для характеристики воспалительных дерматозов и оценки качества жизни больных.

На II этапе у больных во всех группах исследовалось качество жизни, оценивались дерматологические индексы. Проводилось сравнение влияния ВИЧ-инфекции и воспалительных дерматозов на качество жизни больных. Для этого применялась электронная версия опросника SF-36 «Оценка качества жизни» [534], позволяющая рассчитывать значения SF-36 по всем шкалам и показателям в автоматическом режиме [64]. Опросник "Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form (SF-36) Health Survey", переведенный на русский язык и адаптированный компанией «Эвиденс» для использования в исследованиях у лиц старше 14 лет, позволяет оценивать качество жизни за последние 4 недели. Стандартная форма опросника SF-36 v.1™ состоит из 8 шкал (более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни), шкалы объединены в два показателя: РН («физический компонент здоровья») и МН («психологический компонент здоровья») (приложение 2).

У больных I и III групп, дополнительно проводилась оценка влияния кожного заболевания на качество жизни пациентов с применением опросника Дерматологического Индекса Качества Жизни (DLQI), предложенного в 1994г. для применения в исследованиях (приложение 3) [2]. Подсчет индекса осуществляется простым суммированием всех баллов: минимальное значение индекса — 0 баллов, максимальное значение — 30 баллов [1].

Анализировали аспекты связанные с качеством жизни больных в группах I и III – продолжительность и количество обострений ВД. Количество и продолжительность данных показателей выявлялось анамнестически, на основании ретроспективной оценки пациентом течения дерматоза за последний год.

Для сравнения тяжести течения себорейного дерматита, псориаза и атопического дерматита использовали Дерматологический Индекс Тяжести Заболевания (DIDS) [261,434] предложенный Faust НВ и др., 1997 г. Индекс позволяет сравнить тяжесть течения любых дерматозов между собой. Для оценки степени тяжести используются – пораженная площадь поверхности тела (до 5%; 5-20%; 20-90%; более 90%), наличие функциональных нарушений, поражение кожи ладоней, подошв и слизистых (степень выраженности этих нарушений) (приложение 4).

Степень выраженности симптомов *боль* и *зуд* кожи оценивали с помощью Визуально-аналоговой шкалы (visual analogue scale) ВАШ, оценку симптомов проводил пациент (либо врач в случае оценки *эритемы*) по шкале слева направо от 0 до 100 мм [1].

Оценку выраженности отдельных кожных симптомов и тяжести течения воспалительных дерматозов в группах I и III проводили с помощью специальных индексов, признанных международным медицинским сообществом дерматологических.

Для оценки течения СД применяли индекс тяжести области себорейного дерматита (SDASI). Для расчета индекса SDASI использовали разработки Baysal V. и др. 2004г. а также Cömert A и др., 2007 г. [221,317] позволяющие оценить течение СД с учетом его площади поражения кожи в девяти анатомических зонах, выраженности в этих зонах эритемы, шелушения и кожного зуда. Тяжесть себорейного дерматита согласно индексу SDASI оценивалась как легкая – от 0 до 7,9 баллов; средняя - от 8 до 15,9 баллов; тяжелая - > 16 баллов (приложение 5).

Для определения тяжести течения псориаза использовался индекс PASI (индекс тяжести и распространенности псориаза) предложенный в 1978 г. Freriksson T, Pettersson U. [245]. Индекс представляет собой сумму произведений, полученных с учетом интенсивности поражений кожи – эритема, инфильтрация и шелушение, в баллах от 0 (нет симптома) до 4 (максимальное проявление симптома) на площадь поражения в каждой из

анатомических зон, с учетом площади анатомической зоны: голова – 10%, верхние конечности – 20%, туловище – 30%, нижние конечности – 40%. Интерпретация индекса: 0 - заболевание отсутствует, 72 балла – максимально тяжелое течение заболевания.

Выделяли три степени тяжести псориаза: легкая степень - менее 10 баллов; средняя/ умеренная степень - 10-20 баллов; тяжелая степень – более 20 [1,245]. Расчет выполнялся с применением электронного калькулятора расчета индекса PASI [37] (приложение 6).

sPGA (static Physician Global Assessment) — статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом. Шкала используется для оценки очагов поражения псориазом у конкретного больного, включает в себя комплексную оценку 3 критериев (инфильтрация, шелушение, эритема). Шкала оценивается в баллах от 0 до 5, где 0 — отсутствие проявлений псориаза, а 5 — крайне тяжелая степень проявления заболевания. В исследовании оценивалась доля пациентов, достигших 0–1 балла по шкале sPGA, что соответствует чистой или практически чистой коже [1] (приложение 7).

NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) — индекс псориазического поражения ногтей. Оценка включает поражение матрикса (вдавления, лейконихия, красные пятна в области лунки, крошение ногтевой пластинки) и ногтевого ложа (онихолизис, подногтевой гиперкератоз, кровоизлияния, «масляные пятна»). Индекс NAPSI может составлять от 0 до 8 баллов для каждого ногтя. В рамках исследования оценивалось изменение индекса относительно периода скрининга. Оценка состояния ногтевых пластин проводилась только у пациентов, имеющих такие поражения при скрининге [1] (приложение 8).

Тяжесть атопического дерматита и его отдельных симптомов проводили с помощью индекса SCORAD «шкалы тяжести атопического дерматита» предложенный (European Task Force on Atopic Dermatitis) в 1993 г. [218,456,468]. Расчет индекса проводился с применением электронного калькулятора [455].

По SCORAD выделяли: легкое течение АД при значении - менее 25 баллов; среднюю степень тяжести - от 25 до 50 баллов, тяжелое течение АД - более 50 баллов. Приложение 9.

Тяжесть течения и особенности ВД в группе I оценивали в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции, вирусной нагрузки и количества CD4+лимфоцитов.

2.3 Методы клинико-лабораторного анализа

Оценку клинических и патогенетических особенностей ВД у ВИЧ инфицированных больных проводили с помощью различных клинико-лабораторных методов.

2.3.1. Методы исследования показателей системного воспаления

Выраженность системного воспаления оценивали с помощью специальных показателей. С этой целью использовали данные общих анализов крови (ОАК), анализировали соотношение абсолютных значений нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов. Расчет соотношения нейтрофилов (N) к лимфоцитам (L) проводили по формуле: $NLR = N / L$; средним значением NLR считали 1,76 с пределом 2,5% на уровне 0,83 и пределом 97,5% на уровне 3,92. Расчет отношения показателя тромбоцитов (P) к лимфоцитам (L) выполняли по формуле: $PLR = P / L$, так же оценивали индекс системного иммунного воспаления (Sii) по формуле: $Sii = P * N / L$ [21,480].

2.3.2. Методы оценки инфекционных поражений кожи

В связи с высокой значимостью кожной микробиоты в патогенезе ВД [396,496,546], проводили исследование количества инфекционных кожных поражений, оценивали количество вовлеченных кожных локусов в инфекционный процесс, выделяли поражения кожи моно- или смешанными инфекциями.

Верификацию диагноза «Инфекционное поражение кожи» проводили согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с вирусными, бактериальными и грибковыми поражениями кожи [13,43,54,63,77]. В

качестве моноинфекций считали обнаружение при осмотре больного только одной патологии кожи - вирусные бородавки, остроконечные кондиломы, контагиозный моллюск или герпетической инфекции. В сомнительных случаях герпетическую инфекцию кожи подтверждали лабораторно. Смешанными инфекционными поражениями кожи считали выявление вирусных бородавок и остроконечных кондилом или двух и более других сочетаний вирусных или бактериальных/ грибковых поражений кожи. К поражениям кожи вирусного происхождения относили заболевания, вызванные с вирусами Herpes simplex, Herpes zoster, кожные образования связанные с Human papillomavirus - вирусные бородавки, аногенитальные бородавки, контагиозный моллюск.

Бактериальные поражения кожи подтверждали у больных с фолликулитами, фурункулом, карбункулом, импетиго и др. гнойничковыми поражениями кожи (гидроаденит, сикоз, угловой хейлит, поверхностная паранихия, эктима, язвенная пиодермия), с обнаружением: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, и др. бактериальных возбудителей.

Грибковыми поражениями кожи или ногтевых пластин считали изменения кожи характерные для разноцветного лишая, дерматофитий или кандидоза кожи, подтвержденные лабораторно обнаружением возбудителей: поверхностных кандидо-микозов - *Malassezia* и *Candida*, а также поражения, вызванные дерматофитами - *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton* и др.

Исследование проводилось на базах: КДЦ «Медицентр» ГлавУпДК при МИД России (директор Гусаренко С.А.) и «Поликлинике №1» УДП РФ (главный врач - д.м.н. Ржевская Е.В.).

Для подтверждения Herpes simplex или Herpes zoster в сомнительных клинических случаях выполнялось исследование с применением метода ПЦР из везикул/эрозий на коже по общепринятой методике.

Забор биоматериала для бактериологического исследования из очагов воспаления кожи проводили в утренние часы (согласно требованиям санитарно-эпидемиологических правил по "Безопасности работы с микроорганизмами III - IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней СП 1.3.2322-08" и требований ГОСТ Р 53079.4-2008 Пр. Ф.А по техническому регулированию и метрологии от 18.12. 2008 г. N 554-ст). Забор материала в группах ВИЧ-инфицированных пациентов первично проводили до назначения АРТ, затем через 8 недель после начала АРТ. При проведении исследований пациенты не получали местные антибактериальные и противогрибковые препараты. Полученный материал помещали в транспортную среду «Полигем». Для выделения микроорганизмов применяли дифференциально-диагностические среды: кровяной агар, эндо агар, манитол агар, энтерококковый агар, Сабуро, кукурузный агар (ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболенск, Россия), UriSelect-4 (BioRad Laboratories Inc., США). Идентификацию условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) также осуществляли на базе MS Microflex Biotyper MALDI-ToF (Bruker, Германия).

Для доказательства диагностической значимости выделенных УПМ руководствовались следующими критериями: присутствие бактерий в биологическом материале мазка с поверхности кожи указанных зон у больных атопическим дерматитами I и III групп в количестве не менее 10^4 КОЕ/ мл [25,81,83].

Микологическое исследование, включающее микроскопию и культуральную диагностику дерматомицетов проводили из чешуек кожи и содержимого из-под ногтевых пластинок. Чешуйки кожи (не менее $0,5 \text{ см}^2$) собирали после обработки кожи 70% спиртом, забор материала выполняли одноразовым скальпелем, чешуйки помещали на предметное стекло, которое покрывали вторым стеклом, с пометкой в направлении (исследование на мицелий грибов возбудитель *Malassezia*) доставляли в лабораторию.

Лабораторное исследование проводилось после обработки материала 20% раствором гидроксида калия (КОН) согласно общепринятой методике.

Для идентификации грибов рода *Candida* исследуемый материал микроскопировали в нативных препаратах.

Микроскопию препарата проводили при увеличении 400^x с использованием светового микроскопа OLYMPUS CX31 [51,95]. Для выявления дерматомицетов проводили посев на стандартную агаризированную среду Сабуро, посеvy инкубировали при температуре 28-30° С. При появлении роста в первичном посеве в течение 10-14 дней производили отсев для получения чистой культуры и идентификации выделенного дерматомицета. Для получения культуры грибов рода *Candida* материал помещали в пробирку с 2 мл жидкой среды «сусло» и высевали сусло на агар или агар Сабуро, инкубировали при температуре 37° С. Через 48 часов оценивали количество дрожжеподобных клеток в 1 мл. Морфологическими признаками патогенности дрожжеподобных грибов рода *Candida* считали выявление псевдомицелия, образование бластомицет, увеличение количества колоний в единице площади.

Для оценки вероятности обнаружения сочетанных форм инфекционных поражений кожи применяли математический расчет предложенной Плоскиревой А.А. (2016 г.). Расчет индекса сочетанных форм проводили по формуле:

$$ИС = \frac{Ncomb(i)}{Ni}$$

где ИС – индекс сочетанных форм, $Ncomb(i)$ – количество пациентов с сочетанными формами i -той инфекционного поражения кожи, Ni – количество пациентов с i -той моно инфекционным поражением кожи. Показатель позволяет прогнозировать вероятность обнаружения других форм инфекционных поражений кожи при установлении диагноза i -той инфекции [78]. Чем больше значения индекса сочетанных форм, тем вероятность сочетанной инфекции выше и наоборот. Например, прогноз сочетанных форм для пиодермий, вызванных *Staphylococcus aureus* (коэффициент сочетанных форм=0,6) указывает на то, что на каждые 10 пациентов с пиодермией, вызванной *Staphylococcus aureus*, будет приходиться шесть пациентов с

сочетанными формами- *Staphylococcus aureus* и вирусными или/и грибковыми поражениями.

2.3.3. Иммунологические и гистологические методы исследования

Оценку гиперчувствительности немедленного типа у больных с атопическим дерматитом проводили на основных базах, для этого были привлечены по 60 больных из группы I и группы III, у которых в сыворотке крови методом хемилюминисцентного иммуноанализа определяли количественное содержание общего IgE. Исследование содержания общего IgE в группе I проводили первично до назначения АРТ, затем - через 12 недель после начала АРТ. Взятие крови проводили утром натощак. За норму принимались показатели для взрослых < 100 Ед/мл [81,108].

Для изучения патоморфологических особенностей себорейного дерматита, псориаза и атопического дерматита у 140 больных изучались кожные биоптаты из очагов воспаления. Больных из группы I было привлечено 80 (18,2%) человек: себорейный дерматит - 40 (19,0%), псориаз - 20 (18,2%) и атопический дерматит - 20 (16,7%). Исследование выполнялось до назначения антиретровирусной терапии и через 16 недель от начала АРТ. Из группы III в исследование вошли 60 (13,6%) человек: себорейный дерматит - 20 (9,5%), псориаз - 20 (18,2%) и атопический дерматит - 20 (16,7%). Изучение проводилось на основных базах наблюдения пациентов.

Из полученных блоков для гистологического исследования в парафине на базе патоморфологического отделения ФГБУ НМИЦ «онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ выполнен иммуногистохимический анализ наличия CD4⁺-, CD8⁺- и Treg в пораженной коже. Исследование выполнялось на депарафинизированных срезах кожных биоптатов с помощью биотин-стрептавидинового иммунопероксидазного метода с моноклональными антителами к маркерам CD4 в разведении 2:70, согласно рекомендации фирмы-изготовителя (mouse anti-human CD4 клон 4B12, Dako, Дания) и CD8 в разведении 1:100 (mouse anti-human CD8, клон C8/144B, Dako, Дания). Для выявления Treg использовали готовые к применению первичные антитела

(ready to use — RTU) (не требующие разведения) кроличьи моноклональные антитела FOXP3, клон РСН 101 (Spring Bioscience, США) [56]. Подсчет результатов выполняли в лаборатории патологии клетки при критических состояниях (зав. д. м. н. Голубев А. М.), НИИ общей реаниматологии имени В. А. Неговского. Лимфоцитарную инфильтрацию оценивали полуколичественным методом, путем подсчета количества положительно окрашенных лимфоцитов в дерме и эпидермисе на гистологических стеклах не менее чем в 10 полях зрения при увеличении в 200 раз, в областях с наиболее интенсивным окрашиванием клеток. Оценивали количество CD4⁺-, CD8⁺- и Treg – лимфоцитов в коже.

Биопсию кожи выполняли из сформировавшегося участка воспаления, до начала использования местных лечебных средств. Выбранный участок кожи обрабатывался раствором 70° спирта, проводилась внутрикожная анестезия с применением 2% раствора лидокаина - 1мл. Забор материала осуществлялся с помощью скальпелей «Dermpunch» 5 мм, рана закрывалась стерильной повязкой. Образцы ткани кожи фиксировали стандартно в 10% забуференном параформальдегиде и далее обрабатывали по общепринятой методике с получением парафиновых блоков [24].

Транспортировка в лабораторию и другие исследовательские центры проводилась согласно требованиям МУ 4.2.2039-05 ("Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории").

Иммунологическую активность в коже и периферической крови изучали у 298 человек – 130 (29,5%) из группы I (подгруппа IA – 80 (18,2%) человек и подгруппа IB – 50 (11,4%) человек) и 128 (29,1%) из группы III, определяли количество интерферонов и интерлейкинов методом твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование проводили на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (ответ. испол. м.н.с. КОИП Гришаева А. А.) Оценивали динамику иммунологических показателей в периферической крови и коже. Оценка параметров в группах проводилось в одни и те же временные рамки.

Кровь для иммунологического обследования получали путем пункции локтевой вены в стерильных условиях. Затем кровь центрифугировали для разделения фракций, полученную сыворотку разливали по 1 мл в пробирки и хранили до исследования при температуре -20°C . Кожные биоптаты из очагов воспаления, полученные с помощью скальпелей «Dermo-punch» 3 мм измельчали одноразовым скальпелем, полученный гомогенизат помещали в эпиндорф с добавлением 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида, хранили до исследования так же при температуре -20°C .

Для иммуноферментного исследования концентрации INF- γ , IL-17, IL-18, IL-21 в предварительно замороженных сыворотке и кожных биоптатах применяли наборы Bioscience, с автоматической обработкой микропланшетным ридером Anthos 2020 («Anthos Labtec Instruments GmbH», Австрия) при длине волны 450 нм. с коррекцией 620 нм с построением стандартной кривой оптической плотности согласно инструкциям фирмы-производителя.

2.4. Методы статистической обработки материала

Для решения поставленных задач и достижения заданной цели использовались методы, принятые в доказательной медицине. Полученные в исследовании данные были упорядочены в относительно однородные группы по выбранным критериям. Метод статистического анализа определяли типом исходных данных и видом распределения. С целью оценки количественных клинико-лабораторных параметров (анализ индексов тяжести течения ВД, выраженность манифестации симптомов ВД в баллах и исследование показателей результатов анализов) вначале выполняли проверку нормальности распределения.

При нормальном распределении статистический анализ проводился с применением параметрических критериев, вычислением средних (M), и относительных (P) величин, расчетом стандартных ошибок (m , m_p) соответствующих показателей. Сравнение двух групп из совокупностей с нормальным распределением и равенством генеральных дисперсий - с

помощью t -критерия Стьюдента для двух зависимых или двух независимых выборок.

Для анализа выборочных данных из совокупностей, отличающихся от нормального распределения, использовали непараметрические методы: критерии Колмогорова – Смирнова (для сравнения двух независимых групп), особенности показателей микрофлоры кожи оценивали с помощью парного Т-теста Уилкоксона (для зависимых выборок).

С целью верификации эффективности проводимой терапии средне-тяжелых и тяжелых форм ВД применялись методы доказательной медицины [8,110]. Критерии, которые служили для оценки качества проводимой терапии: интенсивность регресса клинической симптоматики ВД, уменьшение показателей индексов тяжести ВД, временная продолжительность основных симптомов ВД, частота развития осложнений/побочных эффектов.

Сравнение групп по качественному бинарному признаку (анализ частот) проводилось с помощью точного критерия Фишера (малые выборки) и критерия χ^2 , в том числе, с поправкой Йейтса (малые выборки). Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$ [74].

Для проведения статистического анализа применялась операционная система Windows 10. Использовались современные пакеты статистического анализа: STATGRAPHICS plus, STATISTICA for Windows версии 10. Для оформления результатов исследований применялись пакеты из системы «Microsoft Office».

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глава 3. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

3.1. Встречаемость воспалительных дерматозов в зависимости от основных показателей ВИЧ-инфекции

Для выявления частоты встречаемости себорейного дерматита, псориаза и атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных больных на базе ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ с 2013 по 2020 гг. были обследованы 2870 ВИЧ-инфицированных больных (рис.1).

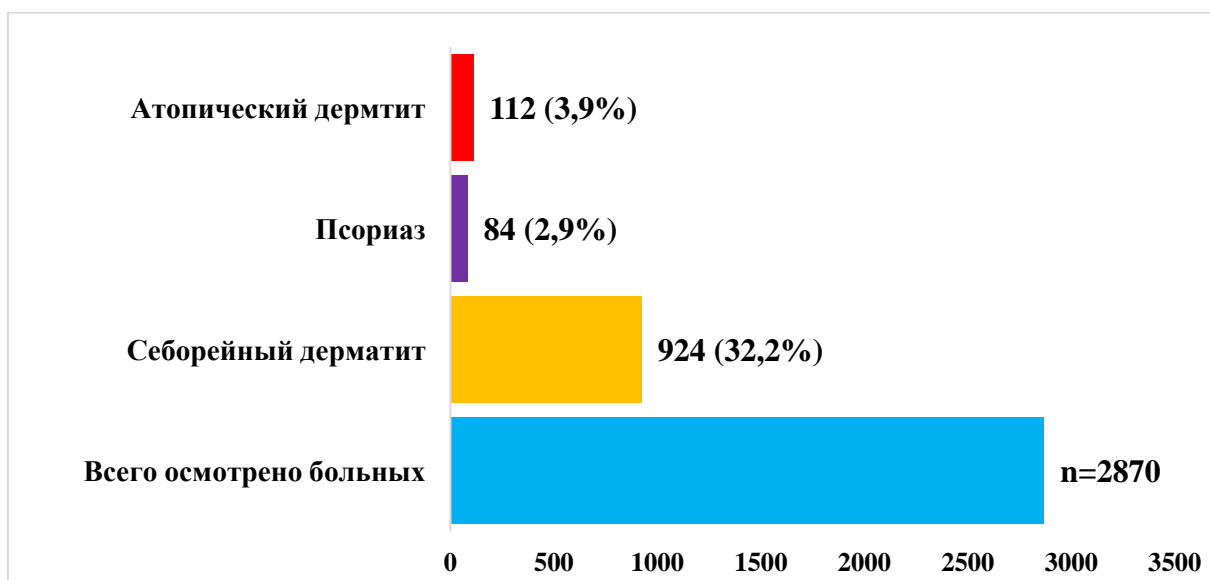


Рисунок 1 - Выявленное количество больных себорейным дерматитом, псориазом и атопическим дерматитом среди 2870 пациентов с ВИЧ-инфекцией

Выявлено, что частота себорейного дерматита составила 32,2%, псориаза – 2,9% и атопического дерматита – 3,9%.

Полученные по псориазу и атопическому дерматиту данные существенно не отличаются от результатов других исследований распространенности этих дерматозов в России и московском регионе, в частности [46,47,176,522]. Выявленная у ВИЧ-инфицированных больных частота себорейного дерматита также согласуется с данным других исследователей, по которым она колеблется от 30% до 80% [39,158,202].

При изучении историй болезни 2870 пациентов установлено, что наличие себорейного дерматита было зафиксировано у 721 (25,1%) человека, псориаза – 78 (2,7%) и атопического дерматита у 101 (3,5%) пациентов. В связи с частичным расхождением количества выявленных ВД при осмотре врачом-дерматовенерологом и количеством диагнозов ВД в истории болезни применили коэффициент осмотра врача (КОВ). У ВИЧ-инфицированных больных за период наблюдения он составил: KOB^{CD} - 0,78; KOB^{PC} - 0,9 и KOB^{AD} - также 0,9.

Из приведенного расчета следует, что, чем ближе к единице значение КОВ, тем больше соответствие между выявленными при осмотре и внесенными в истории болезни данными о наличии воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных. Количество лиц, нуждающихся в лечении воспалительных дерматозов среди ВИЧ-инфицированных больных, по мнению Buchness MR. и др., составляет от 20% до 35% [153,522].

Учитывая, отраженные во многих исследованиях [396,496,546] значение и роль инфекционной компоненты в патогенезе ВД (себорейный и атопический дерматит), мы рассмотрели сочетание ВД и сопутствующей инфекционной патологии кожи.

С этой целью при первичном обследовании 2613 человек была проведена оценка инфекционных кожных поражений и количества вовлеченных кожных локусов в инфекционный процесс. Проводилось изучение типов инфекционных поражений кожи (рис. 2)

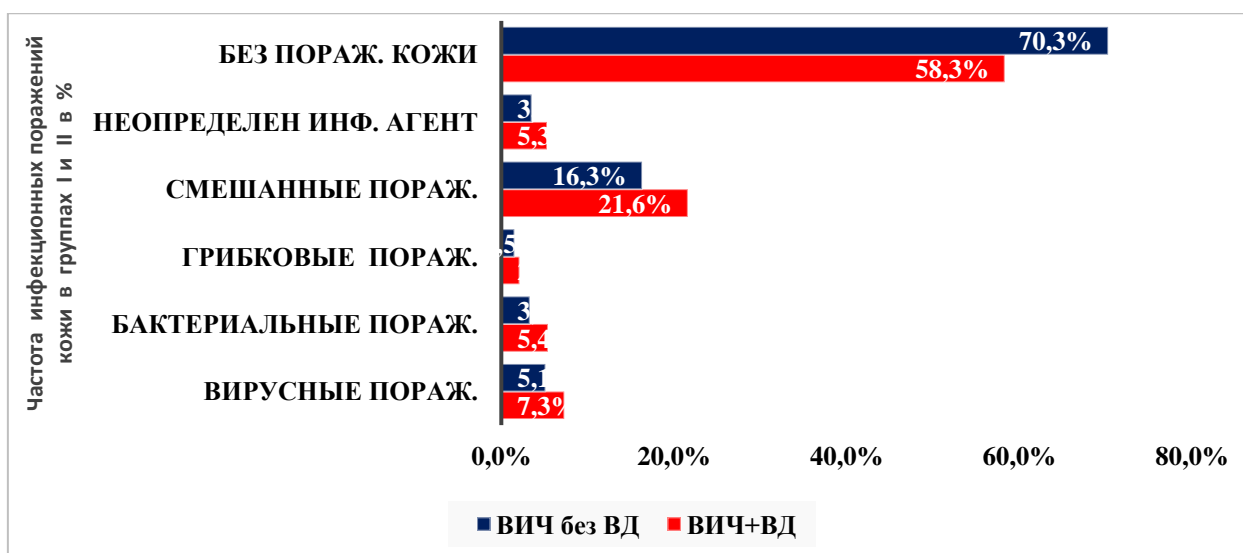


Рисунок 2 - Частота моно и смешанных инфекционных поражений кожи у ВИЧ-инфицированных больных с ВД и без них

Обнаружено, что у ВИЧ-инфицированных больных с ВД инфекционные поражения кожи (41,7%) встречаются значительно чаще по сравнению с группой ВИЧ-инфицированных больных без ВД (29,7%, $p < 0,05$).

В большинстве случаев у больных диагностировались одновременно несколько инфекционных заболеваний кожи. Среди моно-инфекций преобладали изолированные вирусные поражения кожи, связанные с вирусами *Herpes simplex*, *Herpes zoster* и различными серотипами *Human papillomavirus* (вирусные бородавки кожи, аногенитальные бородавки, контагиозный моллюск).

Моно-инфекционные микотические поражения чаще вызвались грибами рода *Malassezia* и *Candida*, а так же дерматофитами - *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*, полученные данные согласуются с результатами других исследований [128].

Бактериальные поражения кожи чаще ассоциировались с *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactice*.

Далее мы исследовали количество вовлеченных кожных локусов и особенности течения ВД у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от

площади и количества вовлеченных в процесс кожных топографических локусов. Полученные данные отображены на (рис.3).

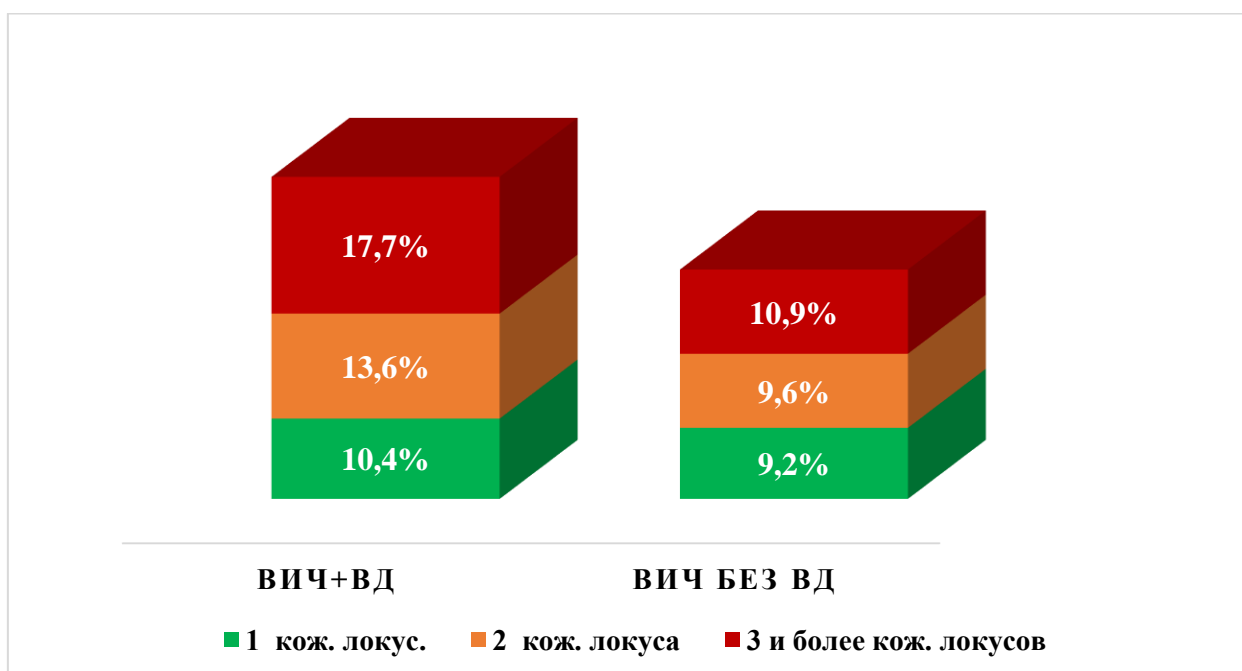


Рисунок 3 - Количество вовлеченных кожных локусов в инфекционные поражения у ВИЧ-инфицированных больных

Установлено, что наличие ВД у ВИЧ-инфицированных больных способствует увеличению количества пораженных кожных локусов сопутствующей инфекционной патологией. Так у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД значительно чаще поражались 2 и более кожных локуса, чем у пациентов с ВИЧ-инфекцией, но без ВД: 13,6% и 9,6%; 17,7% и 10,9%, соответственно ($p < 0,05$).

Такая же тенденция в соотношении количества и качества инфекционных поражений кожи отмечалась в дальнейшем и после формирования групп наблюдения. Так в I и II группах фиксировалось преобладание количества инфекционных поражений кожи по сравнению с группой III. Соотношение частоты инфекционных поражений кожи представлено на рисунке 4.

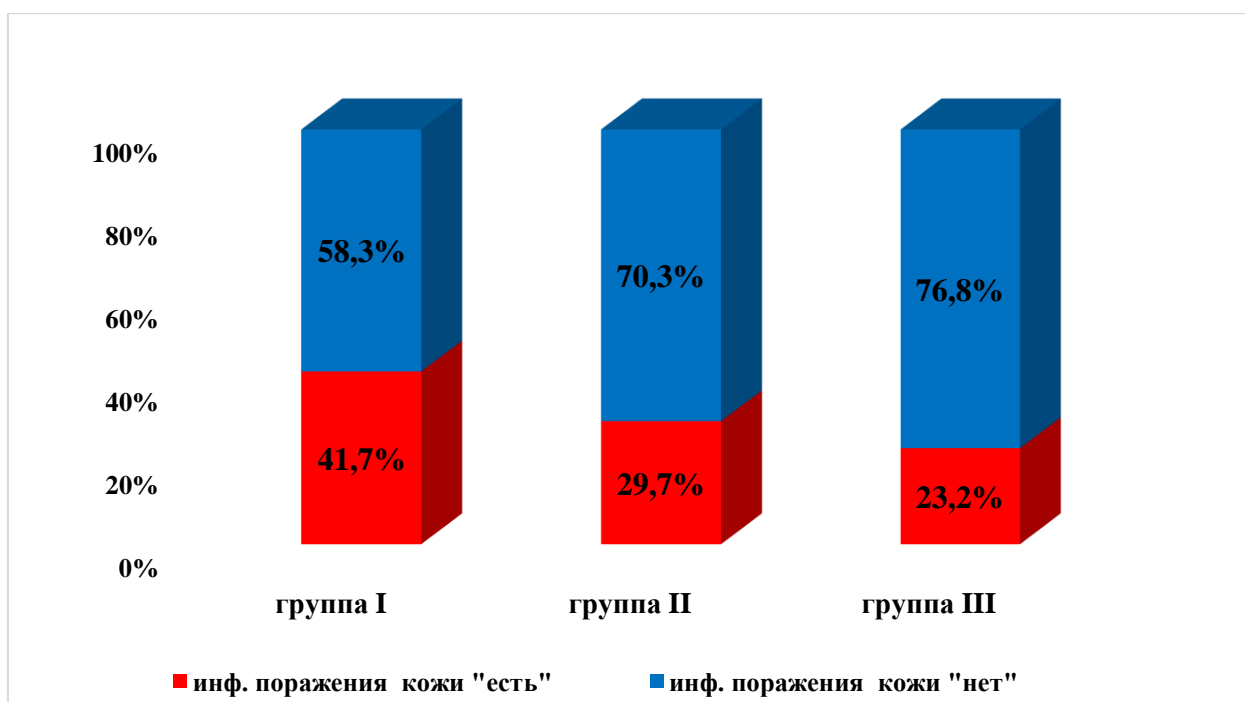


Рисунок 4 - Соотношение частоты выявления инфекционных поражений кожи в исследуемых группах

Установлено, что основную массу больных в группах составили пациенты без инфекционных поражений кожи (различия статистически значимы, $p < 0,01$). При этом у ВИЧ-инфицированных больных с ВД количество инфекционных поражений кожи существенно превышало количество случаев в группах II и III: 41,7%, 29,7% и 23,2%, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ при сравнении групп I-II и I-III, соответственно.

Определение связей количества инфекционных поражений кожи в группах I и II с основными показателями ВИЧ-инфекции (стадией ВИЧ-инфекции, вирусной нагрузкой и количеством CD4+-лимфоцитов) показало, что вирусная нагрузка РНК ВИЧ оказывает незначительное влияние на количество инфекционных поражений кожи, в то же время, по мере нарастания стадии ВИЧ-инфекции и снижения количества CD4+-лимфоцитов эта взаимосвязь нарастает. Полученные результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Сравнительная характеристика групп I и II по количеству инфекционной патологии кожи, в зависимости от показателей ВИЧ-инфекции

№ п/п	Показатели ВИЧ-инфекции	ВД + ВИЧ (n=440)		ВИЧ без ВД (n=440)	
		Абс.	% (ДИ95%)	Абс.	% (ДИ95%)
Стадия ВИЧ-инфекции					
1	Стадия – 2	41	9,3(8,2±10,4)	37	8,4(7,2±9,6)
			p<0,05 ^{1-2,3*}		p>0,1 ¹⁻³
2	Стадия - 3	55	12,5(10,6±14,4)	39	8,9(7,6±10,2)
			p<0,05 ^{2-1,3*}		p<0,1 ²⁻³
3	Стадия - 4	87	19,8(16,7±22,8)	55	12,5(10,1±14,9)
			p<0,05 ^{3-1,2*}		p<0,05 ^{3-1,2*}
Количество РНК копий ВИЧ/ миллилитр (log10)					
4	> 100 000 (log ≥ 5)	61	13,9(12,2±15,6)	42	9,5(8,1±10,9)
			p>0,1 ^{4-5,6}		p>0,1 ^{4-5,6}
5	1000 – 99999 (log ≥ 3 - < 5)	59	13,4(11,9±14,8)	46	10,5(9,0±12,1)
			p>0,1 ^{5-4,6}		p>0,1 ^{5-4,6}
6	< 50 – 999 (log < 3)	63	14,3(12,4±16,3)	43	9,8(8,4±9,2)
			p>0,1 ^{6-4,5}		p>0,1 ^{6-4,5}
Количество CD4+-лимфоцитов/ миллилитр					
7	≥ 500	35	7,9(6,2±9,6)	18	4,1(3,2±5,1)
			p<0,05 ^{7-8,9*}		p<0,05 ^{7-8,9*}
8	200 - 499	61	13,9(11,4±16,3)	53	12,0(10,7±13,3)
			p<0,05 ^{8-7,9*}		p<0,05 ^{8-7*}
9	≤ 199	87	19,8(17,3±22,4)	60	13,6(11,5±15,7)
			p<0,05 ^{9-7,8*}		p<0,05 ^{9-7*}

Примечание: * - различие между показателями статистически значимо (p<0,05), где * - номер строки.

Динамика инфекционных поражений кожи в группах I и II в зависимости от основных показателей ВИЧ-инфекции носила схожий характер. При расчете корреляционного коэффициента Пирсона (r) зависимости стадий ВИЧ-инфекции от количества инфекционных поражений в группе I установлено, что $r = 0,727$; $p < 0,05$, а для CD4+ - лимфоцитов и количества инфекционных агентов $r = - 0,741$; $p < 0,05$. В группе II - для стадий ВИЧ и инфекционной патологии $r = - 0,608$; $p < 0,05$, а для CD4+-лимфоцитов и количества инфекционных агентов $r = - 0,636$; $p < 0,05$.

При сравнении количества инфекционных поражений кожи, вызванных моно- или смешанными инфекциями в группах I и III, была сохранена та же тенденция, что и выявленная ранее при осмотре 2613 ВИЧ-инфицированных больных (рис.5).

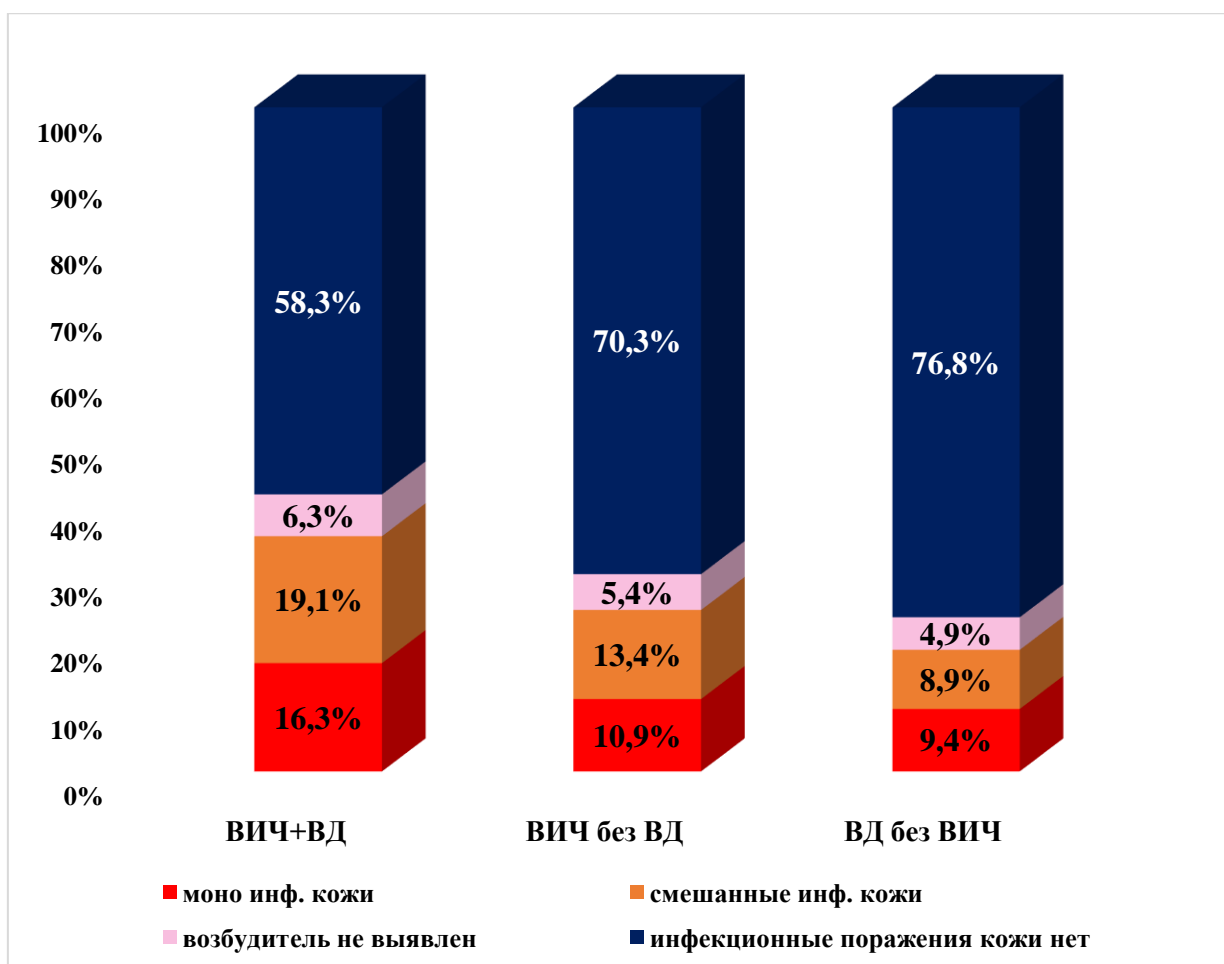


Рисунок 5 - Соотношение моно- или сочетанных форм инфекционных поражений кожи в группах

Выявлено, что количество смешанных инфекционных поражений кожи в группах I и II составило $19,1\% \pm 3,2\%$ и $13,4\% \pm 2,1\%$ соответственно, и преобладало над количеством поражений в группе III ($8,9\% \pm 2,1\%$, $p < 0,05$). Среди смешанных инфекций преобладали вирусно-микотические – $38,4\%$ (наличие бородавок и микоза стоп и др.), вирусно-бактериальные фиксировались у $34,7\%$ пациентов (наличие аногенитальных бородавок и различных видов пиодермий и др.). Прогнозирование вероятного обнаружения сочетанных форм инфекционных поражений кожи в группах сравнения проводили с помощью математического расчета, предложенного Плоскиревой А.А. Расчет полученных показателей представлен в табл.14.

Таблица 14 - Характеристика возбудителей поражений кожи по вероятности развития сочетанных форм

Показатель	Доля сочетанных форм, в группах (n=440) %			Индекс сочетанных форм, ЕД		
	группа I n=440	группа II n=440	группа III n=440	группа I n=440	группа II n=440	группа III n=440
	1	2	3	4	5	6
Вирусы						
Вирусные бородавки	13,8	12,7	3,4	0,68	0,64	0,38
Аногенитальные бородавки	14,6	11,5	4,1	0,62	0,55	0,28
Контагиозный моллюск	12,5	11,9	2,2	0,56	0,60	0,14
Простой герпес	10,8	10,8	2,5	0,71	0,68	0,34
Опоясывающий герпес	11,7	10,9	2,3	0,53	0,54	0,31
M±m	12,7±3,6	9,4±2,9	2,9±1,2	0,62±0,2	0,60±0,2	0,29±0,1
P	p<0,05 ^{1-3*}	p<0,05 ^{2-3*}	p<0,05 ^{3-1,2*}	p<0,05 ^{4-6*}	p<0,05 ^{5-6*}	p<0,05 ^{6-4,5*}
Бактерии						
Эпидермальный стафилококк	22,3	19,7	14,9	0,95	0,89	0,54
Золотистый стафилококк	19,8	16,6	15,4	0,73	0,77	0,52
Гемолитический стафилококк	18,7	18,4	10,4	0,68	0,71	0,44
Синегнойная палочка	17,3	16,1	4,9	0,47	0,51	0,41
Кишечная палочка	18,1	17,2	6,7	0,44	0,46	0,18
β- гемолитический стрептококк	19,4	16,4	8,6	0,53	0,51	0,21
M±m	19,3±4,7	17,4±3,3	10,2±2,8	0,63±0,1	0,64±0,1	0,38±0,1
P	p<0,05 ^{1-3*}	p<0,05 ^{2-3*}	p<0,05 ^{3-1,2*}	p<0,05 ^{4-6*}	p<0,05 ^{5-6*}	p<0,05 ^{6-4,5*}
Грибы						
Маласезия	10,7	11,4	8,7	0,51	0,49	0,27
Кандида	12,5	9,2	4,8	0,63	0,60	0,21
Дерматофитии	12,2	11,6	7,5	0,72	0,69	0,33
M±m	11,8±2,6	10,8±2,2	7,0±1,5	0,62±0,2	0,59±0,1	0,27±0,1
P	p<0,05 ^{1-3*}	p<0,05 ^{2-3*}	p<0,05 ^{3-1,2*}	p<0,05 ^{4-6*}	p<0,05 ^{5-6*}	p<0,05 ^{6-4,5*}

Примечание: *- различие между показателями достоверно (p<0,05), где * - номер столбика

При оценке количества типов инфекционных поражений кожи и индексов сочетанных форм в группах I, II и III выявлено, что количество вирусных, бактериальных и грибковых поражений кожи, было статистически значимо выше количества таких поражений в группе III. Такая же тенденция сохранялась и при расчете индекса сочетанных форм.

Доля установленных типов инфекционных возбудителей во всех группах больных существенно превышала количество неустановленных возбудителей.

При исследовании связи тяжести воспалительных дерматозов и типовых особенностей инфекционных поражений кожи в группах I и III были получены данные, представленные в таблице 15.

Таблица 15 - Распределение частоты моно- и микст- инфекционных поражений кожи у больных в группах I и III в зависимости от тяжести течения ВД

Течение ВД	Количество инфекций	Себорейный дерматит				p<0,05
		Группа I n=210		Группа III n=210		
		Абс.	%(ДИ95%)	Абс.	%(ДИ95%)	
			1		2	
Легкое течение	Моно инф.	7	3,3(1,7±4,9)	2	0,9(0,7±1,1)	1-2*
	Микст инф.	9	4,3(2,6±6,0)	1	0,5(0,4±0,6)	1-2*
Ср. степ. тяжести	Моно инф.	18	8,6(7,3±9,9)	6	2,9(2,1±3,7)	1-2*
	Микст инф.	19	9,1(8,1±10,1)	6	2,9(1,9±3,9)	1-2*
Тяжелое течение	Моно инф.	26	12,4(10,1±14,6)	7	3,3(2,5±4,1)	1-2*
	Микст инф.	29	13,8(12,4±15,2)	8	3,8(2,3±5,3)	1-2*
Псориаз						
Течение ВД	Количество инфекций	Группа I n=110		Группа III n=110		
		Абс.	%(ДИ95%)	Абс.	%(ДИ95%)	
Легкое течение	Моно инф.	2	1,8(0,9±2,7)	1	0,9(0,7±1,1)	-
	Микст инф.	4	3,6(1,9±5,3)	1	0,9(0,6±1,2)	1-2*
Ср. степ. тяжести	Моно инф.	5	4,5(2,2±6,8)	1	0,9(0,6±1,2)	1-2*
	Микст инф.	4	3,6(2,5±4,7)	2	1,8(1,1±2,5)	-
Тяжелое течение	Моно инф.	3	2,7(2,0±3,4)	2	1,8(1,2±2,4)	-
	Микст инф.	5	4,5(3,1±5,9)	1	0,9(0,6±1,2)	1-2*
Атопический дерматит						
Течение ВД	Количество инфекций	Группа I n=120		Группа III n=120		
		Абс.	%(ДИ95%)	Абс.	%(ДИ95%)	
Легкое течение	Моно инф.	3	2,5(1,8±3,2)	1	0,8(0,5±1,1)	1-2*
	Микст инф.	4	3,3(2,1±4,5)	2	1,7(0,9±2,5)	-
Ср. степ. тяжести	Моно инф.	9	7,5(5,3±9,7)	5	4,2(2,0±6,3)	-
	Микст инф.	11	9,2(7,5±10,9)	4	3,3(2,4±4,2)	1-2*
Тяжелое течение	Моно инф.	10	8,3(7,2±9,4)	7	5,8(4,7±6,8)	1-2*
	Микст инф.	15	12,5(9,2±15,8)	6	5,0(4,0±6,0)	1-2*

Примечание: *-* - различие между показателями статистически значимо(p<0,05), где * - номер столбика.

Установлено, что у всех ВИЧ инфицированных больных с псориазом и атопическим дерматитом по мере нарастания тяжести течения ВД, отмечается увеличение количества случаев моно- и смешанных инфекционных поражений кожи ($p < 0,05$) по сравнению с группой без ВИЧ-инфекции. При этом у больных себорейным дерматитом различия были значимыми ($p < 0,01$). Роль и значение инфекционной компоненты в развитии ВД отмечается в данных других исследований [384, 506].

В дальнейшем, для оценки выраженности системных изменений в группах сравнения нами проведен анализ показателей системного воспаления PLR и NLR. Исследование позволило установить, что ВД оказывают выраженное влияние на данные показатели у ВИЧ-инфицированных больных. Результаты представлены на рисунках 6 и 7.

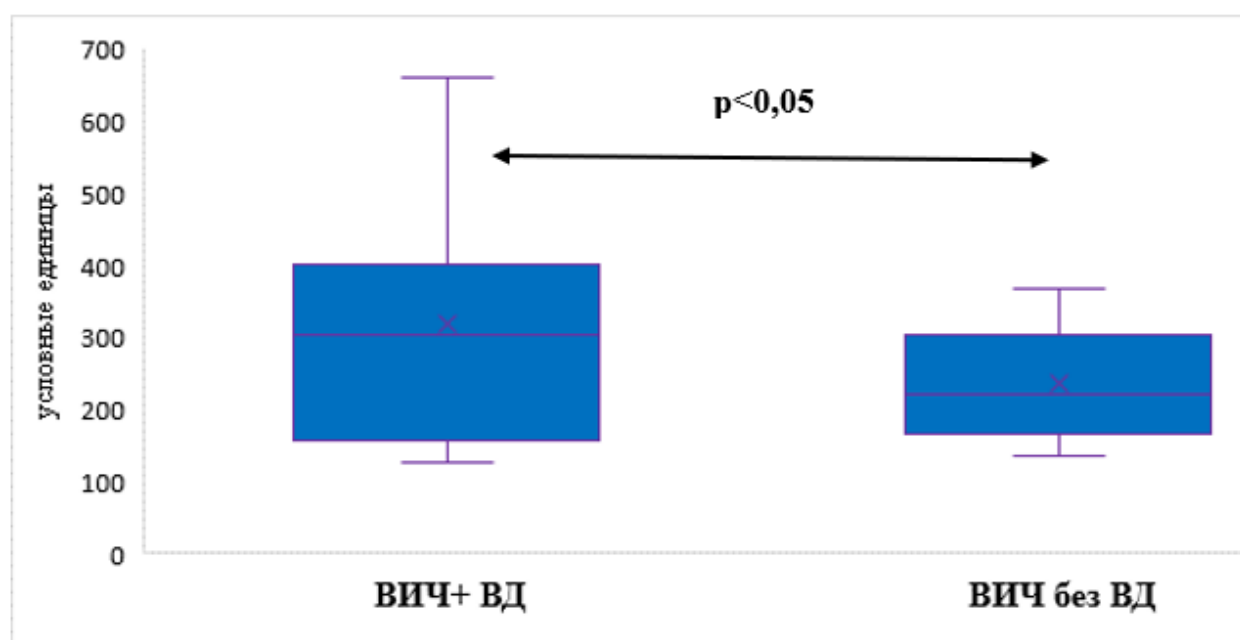


Рисунок 6 - Показатель PLR в группах ВИЧ инфицированных больных

Показатель количественного отношения тромбоцитов к лимфоцитам - PLR в зависимости от наличия ВД, в группе I медиана определена на уровне 317,53ЕД и 148,84 ЕД в группе II ($p < 0,05$).

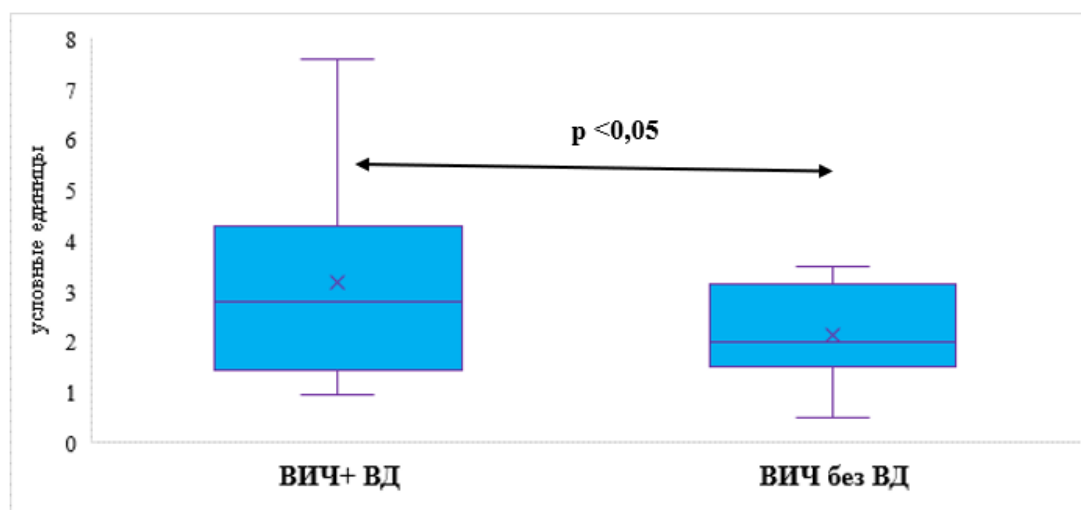


Рисунок 7 - Показатель NLR в группах ВИЧ инфицированных больных

Отмечается изменение показателя системного воспаления NLR в группах наблюдения в зависимости от наличия ВД: медиана значений NLR у больных ВИЧ+ВД - 2,72 (1,96±3,48) ДИ 95%), у ВИЧ-инфицированных без ВД - 1,65 (1,47±1,83) ДИ 95%) $p < 0,05$.

Анализ значений индекса системного иммунного воспаления Sii позволил установить зависимость данного показателя от стадий ВИЧ инфекции, а также его связь с тяжестью течения ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов. Результаты представлены на рисунках 8 и 9.

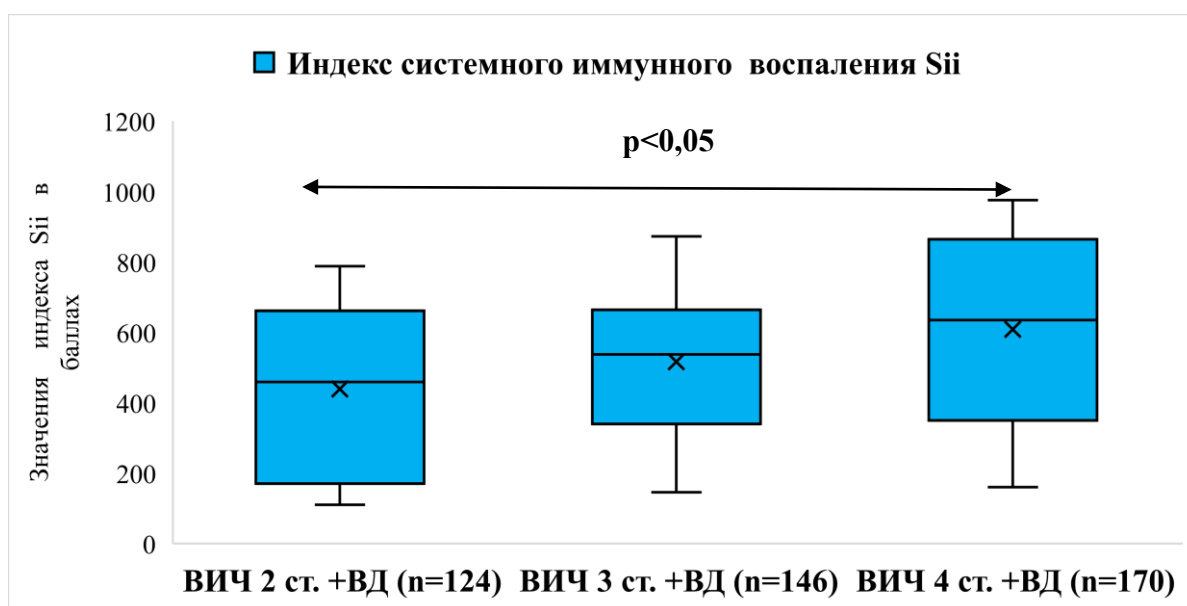


Рисунок 8 - Индекс системного иммунного воспаления Sii у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от стадии ВИЧ

Медиана индекса S_{ii} в группе I ВИЧ-инфицированных больных проходила на уровне 458,5 ЕД - на 2-й стадии ВИЧ; 516,6 ЕД - на 3-й стадии ВИЧ, и 634,8 ЕД - на 4-й стадии ($p < 0,05$).

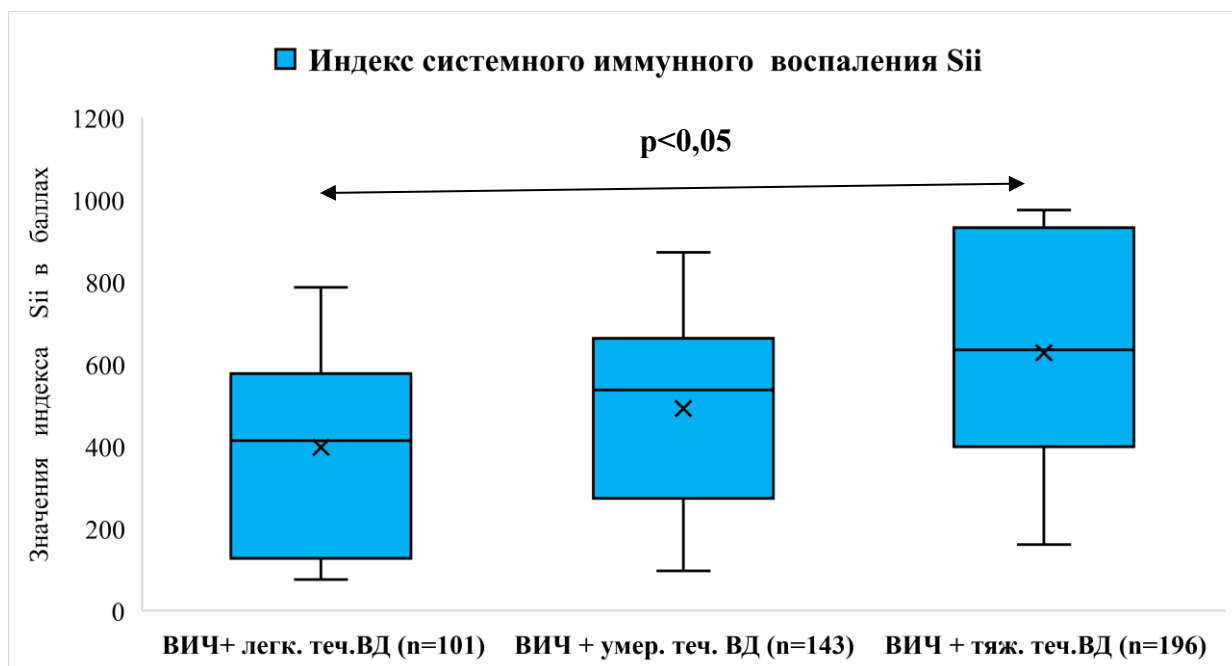


Рисунок 9 - Индекс системного иммунного воспаления S_{ii} у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от тяжести течения ВД

Медиана индекса S_{ii} у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД проходила на уровне 397,2 ЕД при легким течением дерматоза, 543,6 ЕД - при средне-тяжелом течении и 628,7 ЕД - при тяжелом течении ВД ($p < 0,05$).

Таким образом, частота выявления себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных пациентов в Московском регионе составила 32,2%, псориаза – 2,9%, а атопического дерматита – 3,9%, что соответствует данным и других исследователей [481]. В то же время отмечалось расхождение количества реальных диагнозов ВД, установленных при осмотре врачом-дерматовенерологом, и отметкой инфекциониста наличия ВД в историях болезни. Введенный в связи с этим расчет коэффициента КОВ показал для

себорейного дерматита КОВ=0,78, для псориаза и атопического дерматита - 0,9.

Установлено, что частота сопутствующих инфекционных поражений кожи у пациентов из группы I была достоверно выше, чем у больных в группах сравнения – 41,7%, 29,7% и 23,2%, соответственно ($p < 0,05$). При этом количество вовлеченных в инфекционный процесс кожных локусов у ВИЧ-инфицированных больных в группе I было достоверно выше ($p < 0,05$), относительно пациентов группы II. Инфекционные поражения кожи у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД на 4-й стадии ВИЧ обнаружены у 19,8% ($16,7 \pm 22,8$), в группе ВИЧ-инфицированных без ВД – 12,5% ($10,1 \pm 14,9$) ($p < 0,05$). Корреляционный коэффициент Пирсона зависимости стадий ВИЧ-инфекции и количества инфекционных поражений в группе I составил $r = 0,727$; $p < 0,05$, а для CD4+-лимфоцитов и количества инфекционных агентов $r = - 0,741$; $p < 0,05$. В группе II коэффициент Пирсона $r = - 0,608$; $p < 0,05$ для взаимосвязи стадии ВИЧ и инфекционной патологии, а для уровня CD4+-лимфоцитов и инфекционных агентов $r = - 0,636$; $p < 0,05$.

Значения тромбоцитарно-лимфоцитарного показателя системного воспаления PLR в группе I составили 317,53 ($272,64 \pm 362,48$) ДИ95%) и в группе II 148,84 ($127,83 \pm 169,85$) ДИ95%) $p < 0,05$. Нейтрофильно-лейкоцитарный показатель NLR в группе I был на уровне 2,72 ($1,96 \pm 3,48$) ДИ95%) и у ВИЧ-инфицированных без ВД - 1,65 ($1,47 \pm 1,83$) ДИ95%) $p < 0,05$.

Исследование зависимости индекса системного иммунного воспаления Sii от стадий ВИЧ-инфекции показало, что его медиана проходила на уровне 458,5 ($372,6 \pm 544,4$) ДИ95%) у ВИЧ-инфицированных больных с ВД на 2-й стадии ВИЧ, на 3-й стадии ВИЧ $S_{ii} = 516,6$ ($427,8 \pm 605,4$) ДИ95%), а на 4-й стадии - 634,8 ($553,2 \pm 716,4$) ДИ95%) $p < 0,05$. Такая же динамика данного индекса Sii отмечалась при исследовании его зависимости от тяжести ВД.

Глава 4. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

4.1 Влияние воспалительных дерматозов на качество жизни у ВИЧ-инфицированных больных

Воспалительные дерматозы оказывают существенное влияние на качество жизни больных. Нами проведен анализ качества жизни у больных во всех трех группах. За нулевую гипотезу (H_0) было принято отсутствие различий качества жизни у ВИЧ инфицированных больных с ВД относительно ВИЧ инфицированных больных без ВД, в качестве альтернативной гипотезы (H_1) предполагалось, что такие различия есть.

Расчет показателей проводили с использованием автоматизированной версии опросника «оценка качества жизни» SF-36. Качество жизни оценивали по восьми шкалам и двум группирующим показателям опросника.

Проведенное исследование с использованием критерия согласия Пирсона позволило выявить изменение качества жизни у ВИЧ-инфицированных больных, связанное со снижением группирующих показателей "физической (PH) и психологической (MH) компонент здоровья" у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами. Установленные особенности характеризуются более выраженным депрессивным отклонением "психологической компоненты здоровья (MH)". Полученные результаты отображены в таблице 16.

Установлено, что у ВИЧ-инфицированных больных с воспалительными дерматозами ведущей причиной ухудшения качества жизни является "психологическая компонента здоровья (MH)". Данный факт важен при диспансерном наблюдении и его необходимо учитывать у ВИЧ-инфицированных больных для психологической поддержки этой категории пациентов.

Таблица 16 - Корреляционные связи между группирующими показателями шкал «оценки качества жизни» SF-36 у больных ВИЧ-инфекцией в группах I и III

Показатели	Группы больных		Коэффициент корреляции - r	p
	Группа I n=440	Группа III n=440		
	M±m	M±m		
"Физический компонент здоровья (PH)"	53,42±6,38	60,12±7,24		
Медиана	52,6	61,4	0,397	0,1
"Психологический компонент здоровья (MH)"	38,27±5,67	50,11±5,12		
Медиана	37,5	51,3	0,712	<0,05

Примечание: M±m – средние значения показателей. Среднее значение физической компоненты (PH) значимо не отличалось в обеих группах, коэффициент корреляции составил $r=0,397$. Среднее значение психологической компоненты в группе I значимо отличалось от данного показателя в группе III ($p<0,05$). Коэффициент корреляции составил $r=0,712$.

Особенности качества жизни, связанного со здоровьем, выявленные при обследовании 2613 ВИЧ-инфицированных больных, сохранились в дальнейшем. Так в группах I-II при сравнении показателей шкал «оценки качества жизни» SF-36: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) и психическое здоровье (MH), регистрировались более выраженные отклонения качества жизни по показателю ментального здоровья (MH), относительно показателя физического здоровья (PH). Полученные результаты представлены на рисунке 10.

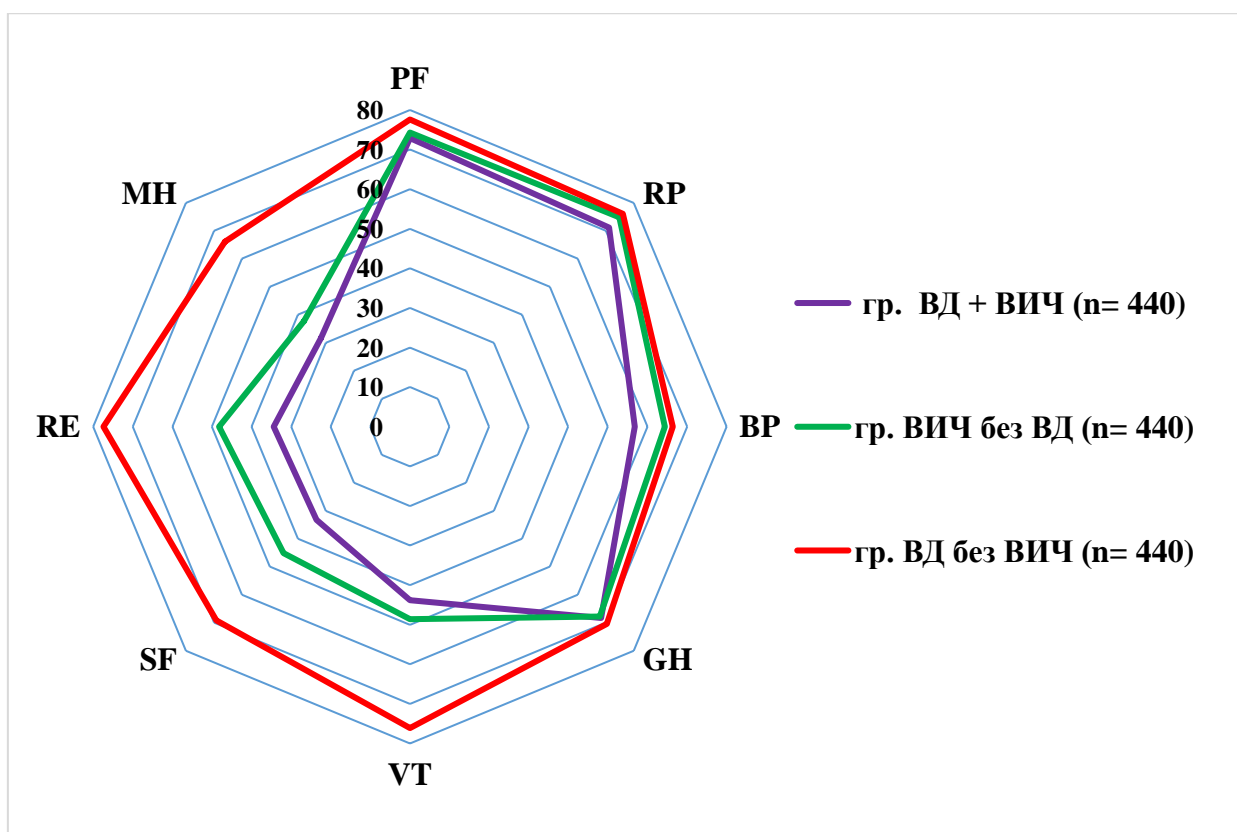


Рисунок 10 - Сравнение шкал опросника «оценка качества жизни» SF-36 в группах I, II и III

При сравнении с группами II и III установлено, что у ВИЧ-инфицированных больных с ВД снижены показатели практически по всем шкалам опросника SF-36. Более выраженные изменения отмечаются со стороны показателей: жизненной активности (VT), социального функционирования (SF), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) и шкале психического здоровья (MH).

Для оценки показателей качества жизни, связанной с гендерными и возрастными особенностями пациентов, использовались группирующие показатели физического (PH) и психологического (MH) компонент здоровья. Данное исследование позволило выявить существенное преобладание компоненты MH относительно компоненты PH в группах сравнения (табл. 17).

Таблица 17 - Влияние возраста и гендерных особенностей пациентов на средние группирующие показатели физической компоненты здоровья (PH) в группах I и III

Возраст, гендерные особенности больных	Группы больных				p
	Группа I n=440		Группа III n=440		
	Абс.	PH ¹ M±m	Абс.	PH ² M±m	
	1	2*	3	4*	
20 - 29 лет	167	79,17±12,35	233	80,14±14,43	-
30 - 39 лет	189	74,66±14,13	159	75,13±16,12	-
40 - 45 лет	84	71,58±8,33	48	74,21±6,22	-
мужчины*	220	68,18±6,14	215	79,63±5,17	<0,05
женщины	220	71,76±8,42	225	72,69±7,76	-

Примечание: *- значимое межгрупповое различие показателя Физической компоненты здоровья у мужчин, $p < 0,05$, где * - номер столбика.

Умеренная тенденция к снижению показателей физической компоненты здоровья (PH) отмечалось у ВИЧ-инфицированных мужчин с ВД в возрасте 40-45 лет, относительно аналогичных показателей в группе III. Такие особенности физической компоненты здоровья у ВИЧ-инфицированных больных могут быть связаны с более тяжелым течением псориаза и атопического дерматита, протекающих с поражением опорно-двигательного аппарата в 50% случаев, а также с выраженной сухостью и лихенификацией кожи. Исследование взаимосвязи возрастных и гендерных особенностей с группирующей психологической компонентой здоровья представлены в табл. 18.

Таблица 18 - Влияние возраста и гендерных особенностей пациентов на средние группирующие показатели психологической компоненты здоровья (МН) в группах I и III

Возраст, гендерные особенности больных	Группы больных				<0,05
	Группа I n=440		Группа III n=440		
	Абс.	МН ¹ M±m	Абс.	МН ² M±m	
	1	2*	3	4*	
20 - 29 лет	167	57,13±11,43	233	60,18±10,12	-
30 - 39 лет	189	42,41±10,15	159	63,17±10,34	2-4
40 - 45 лет	84	32,53±9,24	48	56,23±8,25	2-4
мужчины	220	40,38±9,32	215	60,29±7,46	2-4
женщины	220	39,77±11,34	225	61,87±10,26	2-4

Примечание: * - различие между показателями значимо ($p < 0,05$), где * - номер столбика. M±m – средние значения Психологической компоненты здоровья.

Выраженное снижение показателей психологической компоненты здоровья (МН) отмечалось у ВИЧ-инфицированных пациентов в возрастных группах старше 30 лет как у мужчин, так и у женщин, в одинаковой пропорции. Отмечено, что у молодых пациентов 20-29 лет изменение показателей психологического здоровья носили менее выраженный характер, чем в группе ВД без ВИЧ. Психосоматические изменения у ВИЧ-инфицированных больных могут служить причиной утяжеления ВД, что подтверждается и в других исследованиях [15,41,55].

Исследование взаимосвязи тяжести течения ВД у ВИЧ-инфицированных больных с качеством жизни больных, позволила выявить прямолинейную зависимость группирующих компонент РН и МН (рис. 11).

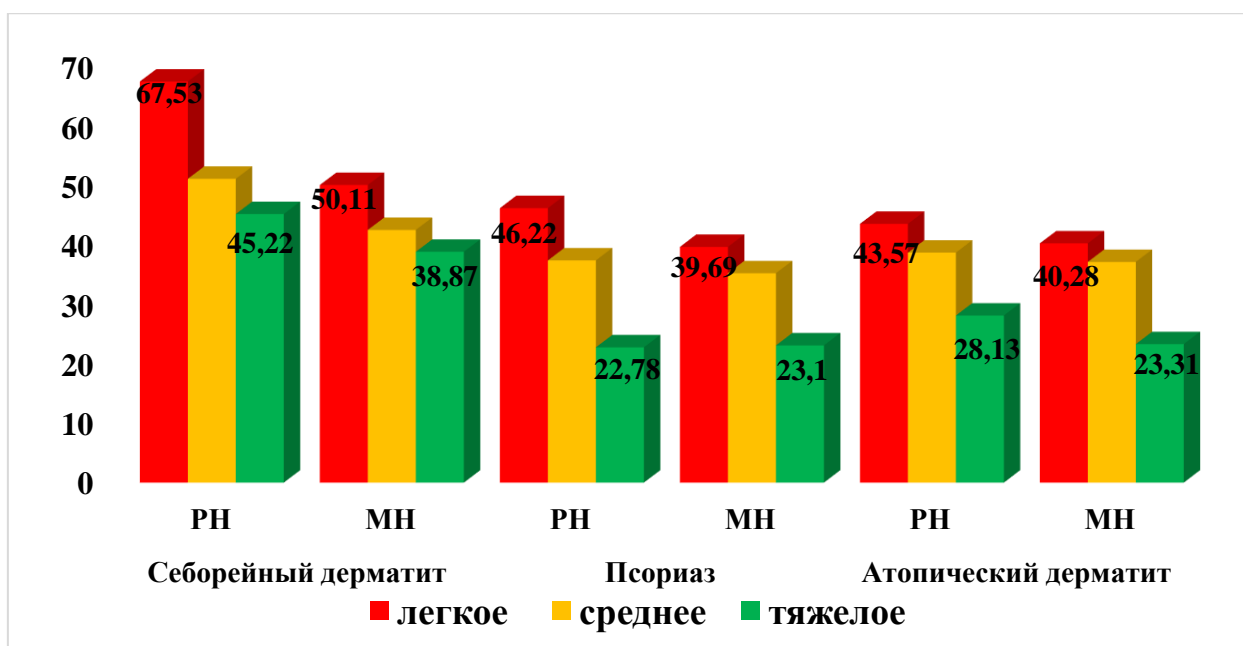


Рисунок 11 - Динамика объединяющих показателей компонент здоровья PH и MN в зависимости от тяжести течения ВД у ВИЧ-инфицированных больных

Обращает на себя внимание, ухудшение качества жизни у больных по мере нарастания тяжести течения воспалительных дерматозов. Наиболее выраженное влияние на качество жизни, связанного со здоровьем, оказывали тяжелые формы псориаза и атопического дерматита.

При оценке взаимосвязи исследуемых воспалительных дерматозов с группирующими показателями «физического» и «психологического» здоровья (MN и PH) были получены результаты, представленные в таблице 19.

Таблица 19 - Корреляционные связи между группирующими показателями MN и PH шкал «оценки качества жизни» SF-36 у ВИЧ-инфицированных больных с воспалительными дерматозами

Показатели	Группы больных		Показатель р
	ВИЧ+ВД n ₁ =440	ВД без ВИЧ n ₂ =440	
	M±m ₁	M±m ₂	
Себорейный дерматит (n_{1,2}=210)			
"Физический компонент здоровья (PH)"	69,47±7,81	76,16±8,42	≤ 0,1
Коэффициент корреляции - r	0,349	0,314	

Продолжение таблицы 19.

«Психологический компонент здоровья (МН)»	44,12±8,62	64,34±9,21	< 0,05
Коэффициент корреляции - r	0,692	0,583	
Псориаз (n _{1,2} =110)			
"Физический компонент здоровья (РН)"	40,23±6,13	49,18±8,25	≤ 0,1
Коэффициент корреляции - r	0,624	0,551	
"Психологический компонент здоровья (МН)"	30,21±7,63	43,17±5,41	< 0,05
Коэффициент корреляции - r	0,712	0,605	
Атопический дерматит (n _{1,2} =120)			
"Физический компонент здоровья (РН)"	49,21±7,31	57,42±6,24	≤ 0,1
Коэффициент корреляции - r	0,413	0,391	
"Психологический компонент здоровья (МН)"	31,27±6,62	44,16±4,11	< 0,05
Коэффициент корреляции - r	0,722	0,650	

Примечание: коэффициент корреляции - r определялся по признаку МН или РН в группах I и III.

Для всех воспалительных дерматозов, между исследуемыми группами показатель Психологической компоненты здоровья был значимо высоким ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с ВИЧ-инфекцией наибольшее влияние на качество жизни оказывали псориаз и атопический дерматит, наименьшее – СД. При этом все формы ВД, имели значимые отклонения психологического компоненты здоровья в группах ВИЧ-инфицированных больных относительно больных с ВД без ВИЧ-инфекции.

Определена выраженная корреляционная связь для группирующего показателя МН психологической компоненты здоровья и качества жизни у ВИЧ-инфицированных больных с ВД. Данный факт нужно учитывать при подборе методов терапии ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов.

По заключению международных экспертов дерматологов, Дерматологический индекс качества жизни больных может применяться для определения нуждаемости/целесообразности терапии воспалительного

дерматоза. Так воспалительные дерматозы с показателем индекса DLQI ≥ 10 баллов требуют обязательной терапии кожного заболевания.

С целью выявления количества нуждающихся в терапии ВД среди ВИЧ-инфицированных пациентов и сравнения данного показателя с пациентами без ВИЧ-инфекции было проведено исследование в группах I и III, результаты представлены в табл.20.

Таблица 20 - Распределение больных в группах I и III в зависимости от показателей индекса DLQI

Диапазон показателей индекса DLQI в баллах	Группы больных			
	I (ВД+ ВИЧ) n=440		III (ВД без ВИЧ) n=440	
	Абс.	% (ДИ95%)	Абс.	% (ДИ95%)
	1	2*	3	4*
1-5 (заболевание оказывает небольшой эффект на качество жизни больного)	175	39,8(34,5±45,1)	232	52,7(47,3±58,1)
$p < 0,05$	4-2			
6-10 (заболевание оказывает умеренный эффект на качество жизни больного)	138	31,4(27,2±35,6)	146	33,2(28,5±37,9)
$p < 0,05$	--			
11-20 (заболевание оказывает большой эффект на качество жизни больного)	82	18,6(16,4±20,8)	47	10,7(8,1±13,3)
$p < 0,05$	2-4			
21-30 (заболевание оказывает очень большой эффект на качество жизни больного)	45	10,2(7,8±12,6)	15	3,4(2,6±4,)
$p < 0,05$	2-4			

Примечание: *- различие между показателями достоверно, где * - номер столбика.

Обнаружено, что в группе ВИЧ-инфицированных больных у 127 (28,8%) человек индекс DLQI превысил 10 баллов, в то время, как у больных без ВИЧ-инфекции - лишь у 62 (14,1%) пациентов.

Далее мы оценили показатели индекса DLQI у больных в группе I в зависимости от клинических стадий ВИЧ-инфекции, полученные результаты отражены на рисунке 12.

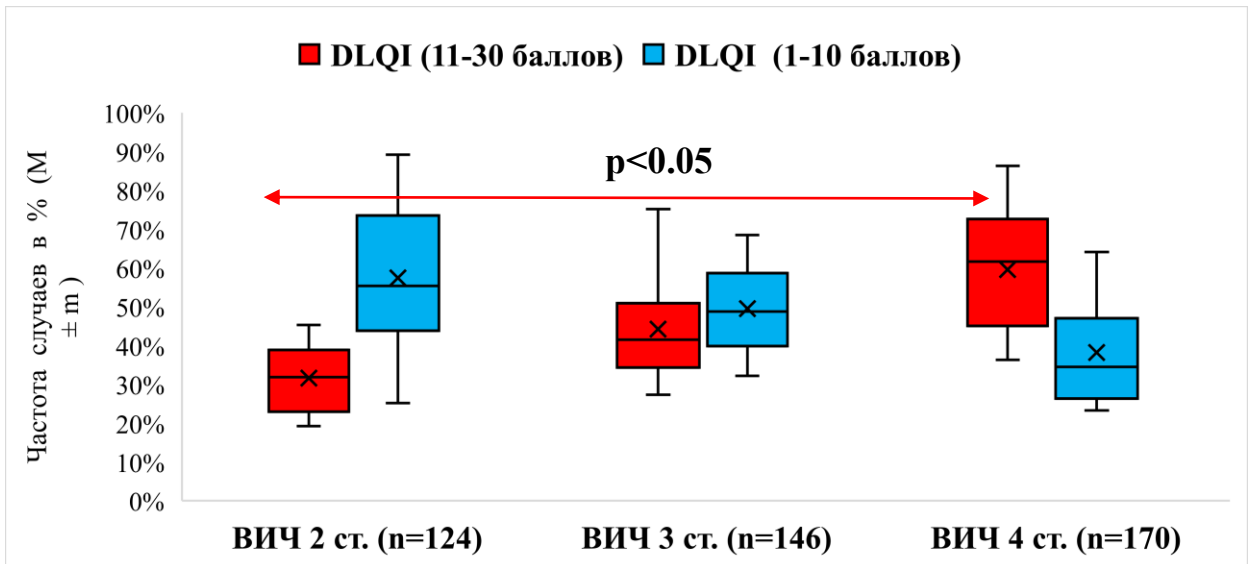


Рисунок 12 - Распределение показателей индекса DLQI в группе I, в зависимости от стадии ВИЧ инфекции

Установлено, что по мере нарастания клинической стадии ВИЧ-инфекции отмечается повышение значений медианы DLQI как для форм ВД, не требующих постоянного лечения (DLQI =1-10), так и для воспалительных дерматозов, нуждающихся в обязательной помощи врача (DLQI – от 11 до 30) ($p < 0,05$). Показатели индекса DLQI у больных этой же группы, в зависимости от вирусной нагрузки отображены на рисунке 13.

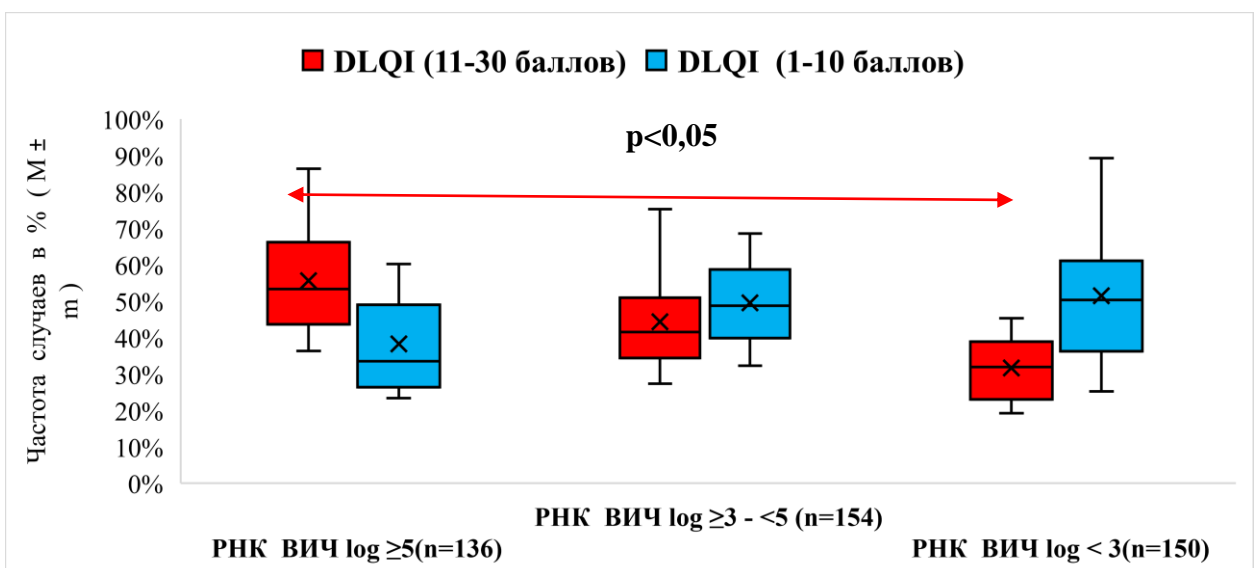


Рисунок 13 - Динамика индекса DLQI в зависимости от вирусной нагрузки в группе I

У больных ВИЧ-инфекцией с воспалительными дерматозами не выявлено изменений индекса DLQI в зависимости от нарастания уровней РНК ВИЧ.

Анализ взаимосвязи индекса DLQI с количеством CD4+-лимфоцитов в группе I отображен на рисунке 14.

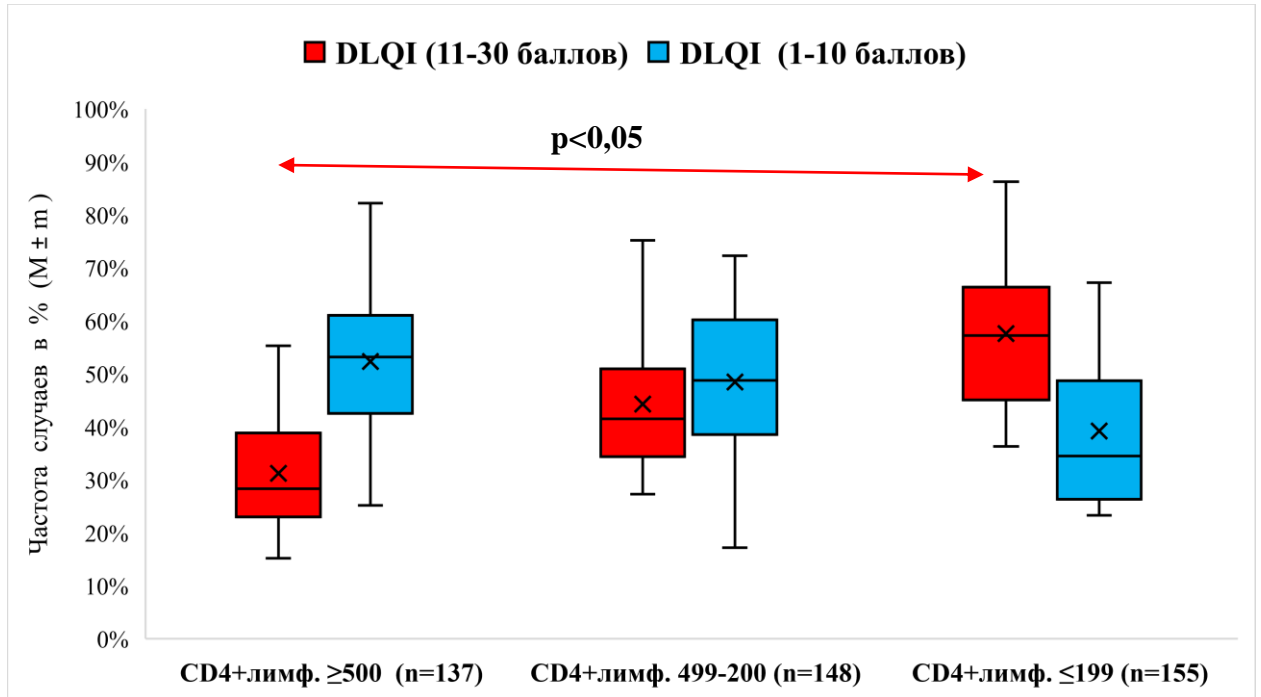


Рисунок 14 - Ранжирование индекса DLQI в зависимости от количества CD4+-лимфоцитов в группе I

Наблюдается обратная зависимость между снижением показателей количества CD4+-лимфоцитов и нарастанием медианы индекса DLQI.

4.2. Влияние АРТ на качество жизни ВИЧ-инфицированных больных

Было исследовано влияние АРТ на группирующие показатели физического и психологического здоровья через три месяца от начала наблюдения. Анализ влияния АРТ на качество жизни, связанное со здоровьем, у ВИЧ-инфицированных больных с ВД представлен на рисунке 15.

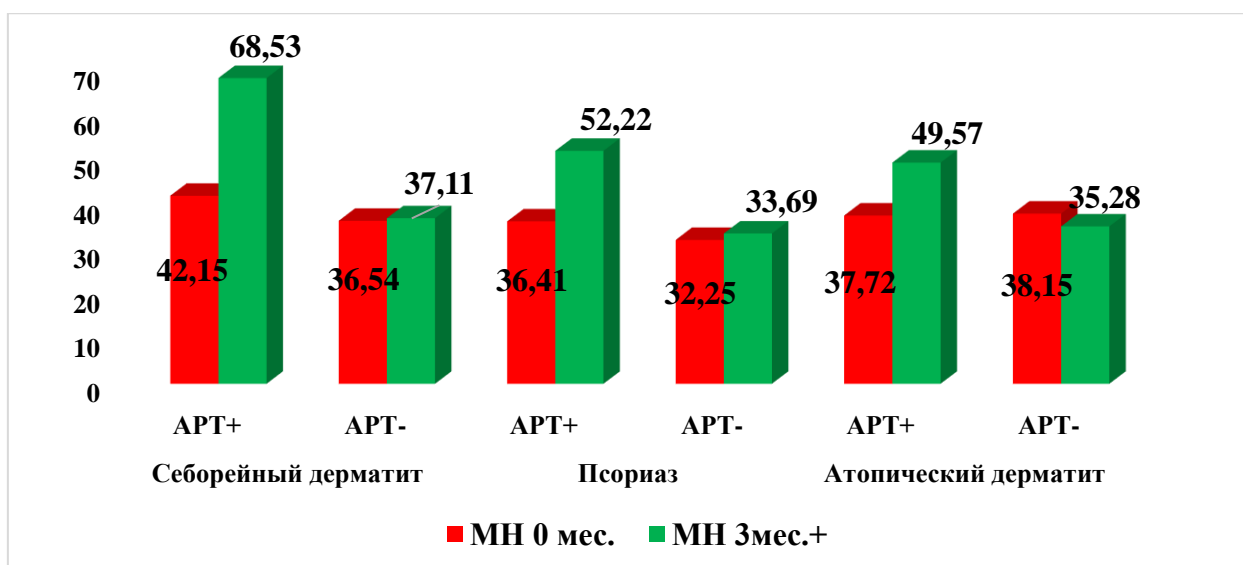


Рисунок 15 - Сравнение качества жизни больных в подгруппах IA и IB в зависимости от получения больными АРТ

АРТ оказывает позитивный эффект на качество жизни пациентов по объединяющему показателю психологической компоненты здоровья МН по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами с ВД, не получающими АРТ. Полученные результаты анализа Дерматологического индекса качества жизни (DLQI) в подгруппах, по факту получения АРТ представлены в табл. 21.

Таблица 21 - Соотношение индекса DLQI у подгруппах IA и IB

Диапазон показателей индекса DLQI в баллах	Группы I			
	подгруппа IA, n=320		подгруппа IB, n=120	
	Абс.	% (ДИ95%)	Абс.	% (ДИ95%)
	1	2*	3	4*
1-5 (заболевание оказывает небольшой эффект на качество жизни больного)	152	47,5(39,5±55,6)	23	19,2(14,3±24,1)
$p < 0,05$	2-4			
6-10 (заболевание оказывает умеренный эффект на качество жизни больного)	110	34,4(25,2±43,6)	28	23,3(18,5±28,1)
$p < 0,05$	--			
11-20 (заболевание оказывает большой эффект на качество жизни больного)	42	13,1(10,4±15,8)	40	33,3(26,2±40,4)
$p < 0,05$	4-2			
21-30 (заболевание оказывает очень большой эффект на качество жизни больного)	16	5,0(2,8±7,2)	29	24,2(18,9±29,5)
$p < 0,05$	4-2			

Примечание: *- различие между показателями значимо, где * - номер столбика.

При сборе анамнеза у больных в подгруппе IA на момент первичного осмотра 94 (29,4%) пациента отметили регресс проявлений ВД на фоне приема АРТ через 3-х месяца от начала лечения, из этих больных у 58 (18,1%) был СД, у 24 (7,5%) - псориаз и у 12 (3,8%) - АтД. На момент осмотра пациенты продолжали прием АРТ и у них фиксировалось легкое течение ВД.

Таким образом установлено, что воспалительные дерматозы оказывают выраженное влияние на качество жизни ВИЧ-инфицированных больных. Ведущей причиной ухудшения качества жизни является «психологическая компонента здоровья (МН)». Коэффициент Пирсона для данного показателя у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД $r=0,712$; $p < 0,05$. В то же время, группирующая психологическая компонента показала значимую зависимость от возрастных и гендерных показателей. У ВИЧ-инфицированных больных с воспалительными дерматозами отмечалась прямолинейная связь течения воспалительного дерматоза и качества жизни. У этих пациентов наибольшее влияние на качество жизни оказывали тяжелые формы псориаза и атопического дерматита, наименьшее - легкие формы себорейного дерматита.

Оценка значения дерматологического индекса качества жизни (DLQI) в зависимости от основных показателей ВИЧ-инфекции позволила установить, что на стадии ВИЧ 2 и 3 воспалительные дерматозы оказывали меньшее влияние на качество жизни по сравнению с пациентами на стадии ВИЧ- 4А.

Исследование зависимости индекса DLQI от вирусной нагрузки РНК ВИЧ выявило, что влияние низкой вирусной нагрузки на качество жизни часто не носило существенного характера, а при высокой вирусной нагрузке - значимо возрастало.

Анализ влияния АРТ на качество жизни ВИЧ-инфицированных больных с ВД позволил установить, что среди пациентов получающих АРТ (подгруппа IA) через 3 месяца начала терапии регистрировалось значительное улучшение качества жизни (на 30%) относительно пациентов не получающих АРТ (подгруппа IB).

Глава 5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

СД отнесен к маркерам ВИЧ-инфекции. Его клинико-патогенетические особенности у больных без ВИЧ-инфекции описаны в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов. Глубокий анализ клинико-лабораторных особенностей и иммунопатогенетических аспектов СД у ВИЧ-инфицированных пациентов отображен в весьма ограниченных исследованиях. На сегодняшний день отсутствует окончательное понимание взаимовлияния этих двух заболеваний. Типичная клиническая картина СД обусловлена характерной кожной симптоматикой с вовлечением в воспалительный процесс определенных кожных локусов. Ведущим патогенетическим аспектом СД является активация грибов рода *Malassezia* с последующим вовлечением в патогенез иммунно-компетентных клеток кожи. Из-за различных микробиотических изменений в коже у пациентов с СД могут формироваться разнообразные вторичные инфекционные осложнения, влияющие на клинические проявления СД [526].

Для выявления клинических и патогенетических особенностей СД у ВИЧ-инфицированных больных проведен сравнительный анализ в группах наблюдения.

5.1. Возрастные и гендерные особенности больных СД в группах

Распределение больных в сравниваемых группах по возрасту и гендерным признакам отображены в таблице 22.

Таблица 22 - Распределение ВИЧ инфицированных больных с СД в зависимости от гендерных особенностей и возраста

Возраст больных	Всего		Муж.		Жен.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. ВИЧ + Себорейный дерматит (n= 210)						
20 - 29 лет	82	39,1	43	20,5	39	18,6
30 - 39 лет	91	43,3	45	21,4	46	21,9
40 – 45 лет	37	17,6	18	8,6	19	9,0
Всего	210	100	106	50,5	104	49,5
2. Себорейный дерматит без ВИЧ (n= 210)						
20 - 29 лет	151	71,9	80	38,1	71	33,8
30 - 39 лет	50	23,8	27	12,8	23	11,0
40 – 45 лет	9	4,3	5	2,4	4	1,9
Всего	210	100	112	53,3	98	46,7

Из таблицы 22 следует, что количество больных до 30 лет с себорейным дерматитом в подгруппе ВИЧ-инфицированных составило 39,1%, в подгруппе без ВИЧ-инфекции - 71,9% ($p < 0,05$). Пациенты старше 40 лет в подгруппе ВИЧ+СД составили 17,6%, в подгруппе без ВИЧ - 4,3% ($p < 0,05$). Гендерных различий в подгруппе СД не отмечалось, в то время, как в подгруппе СД без ВИЧ количество мужчин было больше чем женщин, что подтверждалось эпидемиологическими данными по себорейному дерматиту [23].

5.2 Клинические формы себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных больных

У всех больных был диагностирован СД с типичной симптоматикой. Изменения регистрировались на коже волосистой части головы, лица, ушных раковинах и коже верхней части туловища с преимущественным поражением в области грудины и лопаток, а также кожи крупных складок. У отдельных больных отмечалось наличие серозно-гнойных корок, после снятия которых обнажалась мокнущая поверхность.

Используя общепринятую классификацию СД и выявленные кожные изменения в подгруппах были выделены отдельные клинические формы дерматоза (табл. 23).

Таблица 23 - Частота основных клинических форм СД в группах I и III в (%)

Клинические формы СД у больных	Группа I n=210		Группа III n=210		P <0,05
	Абс.	ДИ (95%)	Абс.	ДИ 95%	
	1	2*	3	4*	
Себорейный дерматит волосистой части головы	64	30,6(27,1±34,1)	80	38,1(35,2±40,9)	4-2
Себорейный дерматит лица	66	31,4(26,8±36,1)	98	46,7(39,6±53,8)	2-4
Себорейный дерматит туловища	40	19,0(16,7±21,3)	23	10,9(7,8±14,1)	2-4
Генерализованная форма себорейного дерматита	40	19,0(15,9±22,1)	9	4,3(2,4±6,2)	2-4

Примечание: *-* - межгрупповое различие показателей значимо ($p < 0,05$), где * - номер столбика.

Из таблицы следует, что у ВИЧ-инфицированных больных с себорейным дерматитом чаще встречаются формы с обширными поражениями кожных покровов. Так, поражения кожи туловища и генерализованные формы СД в подгруппе ВИЧ+СД отмечались в 19% случаев при обеих клинических формах СД. У больных СД без ВИЧ преобладали изолированные формы с поражением волосистой части головы и кожи лица (38,1% и 46,7% ; $p < 0,05$, соответственно).

При исследовании связи частоты клинических форм СД и основных параметров ВИЧ-инфекции были получены результаты, представленные на рисунке 16:

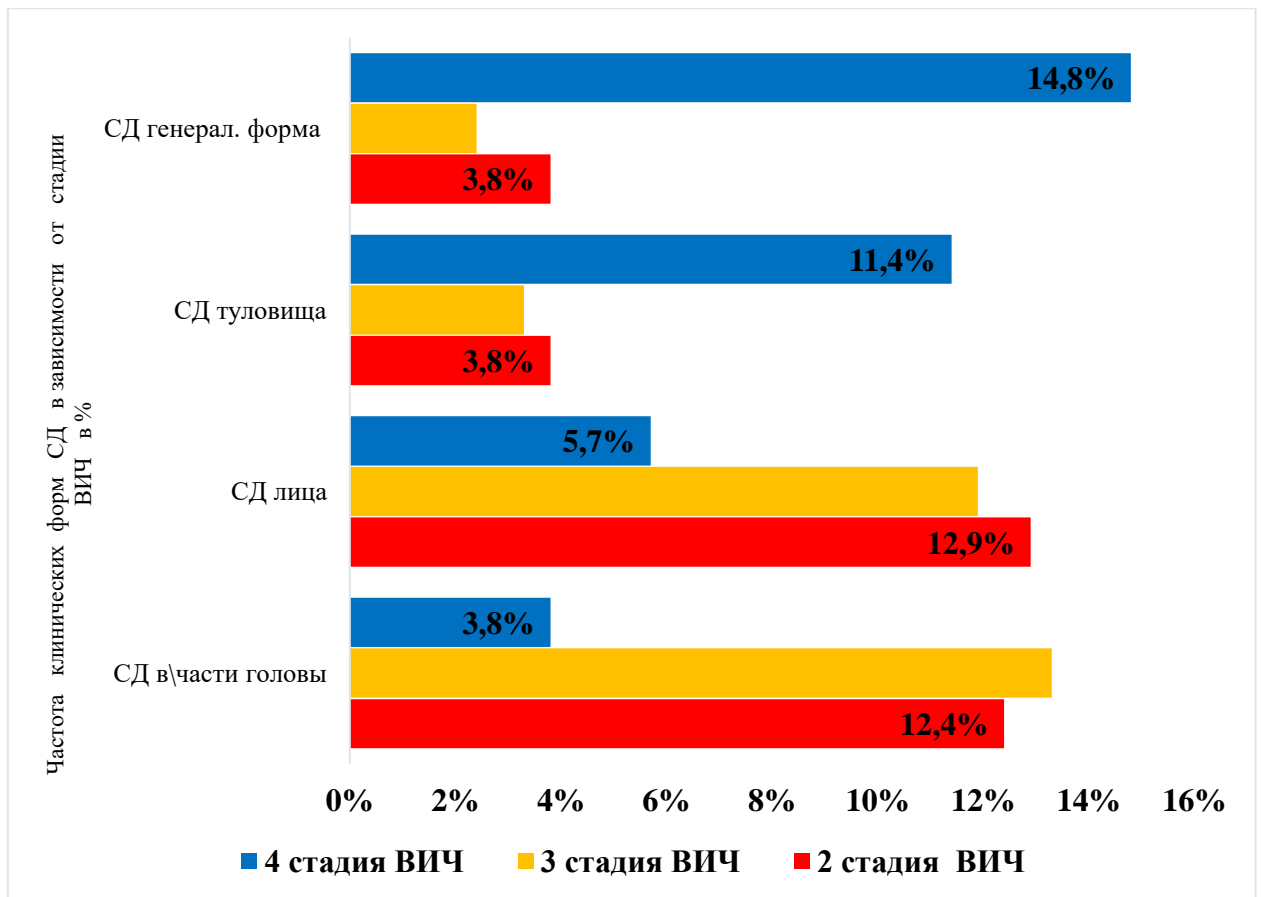


Рисунок 16 - Частота встречаемости клинических форм СД у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции (в %)

Из рисунка следует, что нарастание распространенных форм СД регистрировалось вместе с нарастанием стадий ВИЧ. Так, на 4-й стадии ВИЧ-инфекции чаще встречались генерализованные формы - 14,8% ($11,6 \pm 18,0$ (ДИ 95%)) и поражения кожи туловища - 11,4% ($9,1 \pm 13,7$ (ДИ 95%)). Реже прослеживались ограниченные формы СД в виде поражения кожи лица и волосистой части головы - 5,7% ($3,6 \pm 7,8$ (ДИ 95%)) и 3,8% ($2,3 \pm 5,3$ (ДИ 95%)) соответственно. Изолированные формы СД с поражением кожи лица и головы, наоборот, чаще встречаются на 2 стадии и несколько реже на 3 стадии ВИЧ ($p < 0,05$). Анализ взаимосвязи клинических форм СД и вирусной нагрузки при ВИЧ-инфекции не выявил значимых взаимосвязей (см. рисунок 17).

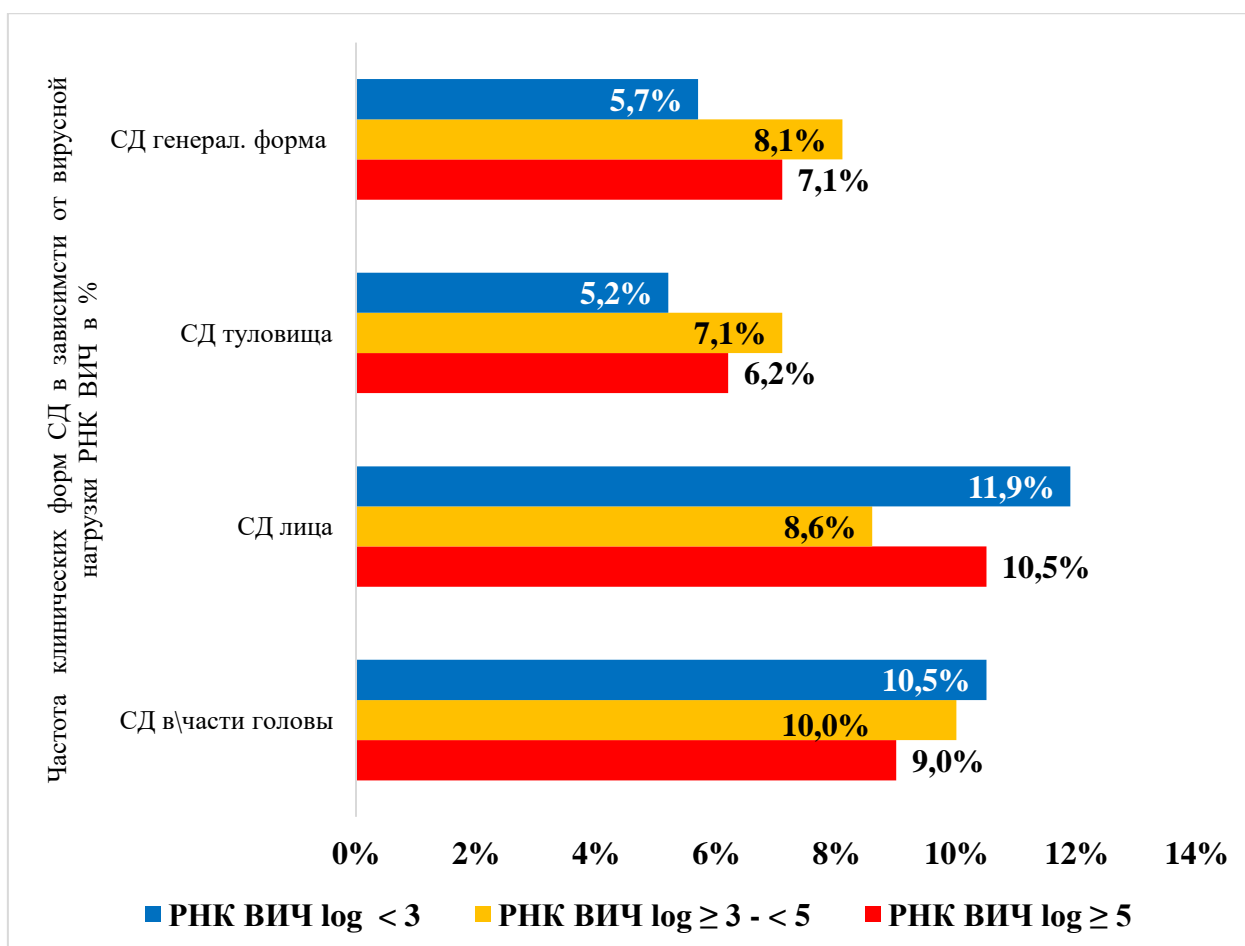


Рисунок 17 - Частота клинических форм СД у ВИЧ- инфицированных больных в зависимости вирусной нагрузки РНК ВИЧ (в %)

Как показал анализ существенной взаимосвязи клинических форм СД с вирусной нагрузкой не отмечается. Однако наблюдается тенденция к увеличению ограниченных форм СД при низкой вирусной нагрузке.

СД лица и волосистой части головы отмечался у 11,9% ($9,6 \pm 14,2$ (ДИ 95%)) и 10,5% ($8,3 \pm 12,7$ (ДИ 95%)) в сравнении распространенными формами СД (туловища и генерализованная форма) - 5,2% ($3,4 \pm 7,0$ (ДИ 95%)) и 5,7% ($4,1 \pm 7,3$ (ДИ 95%)) соответственно ($p \leq 0,1$).

Частота встречаемости различных клинических форм СД в зависимости от количества Т-хелперов отображена на рисунке 18.

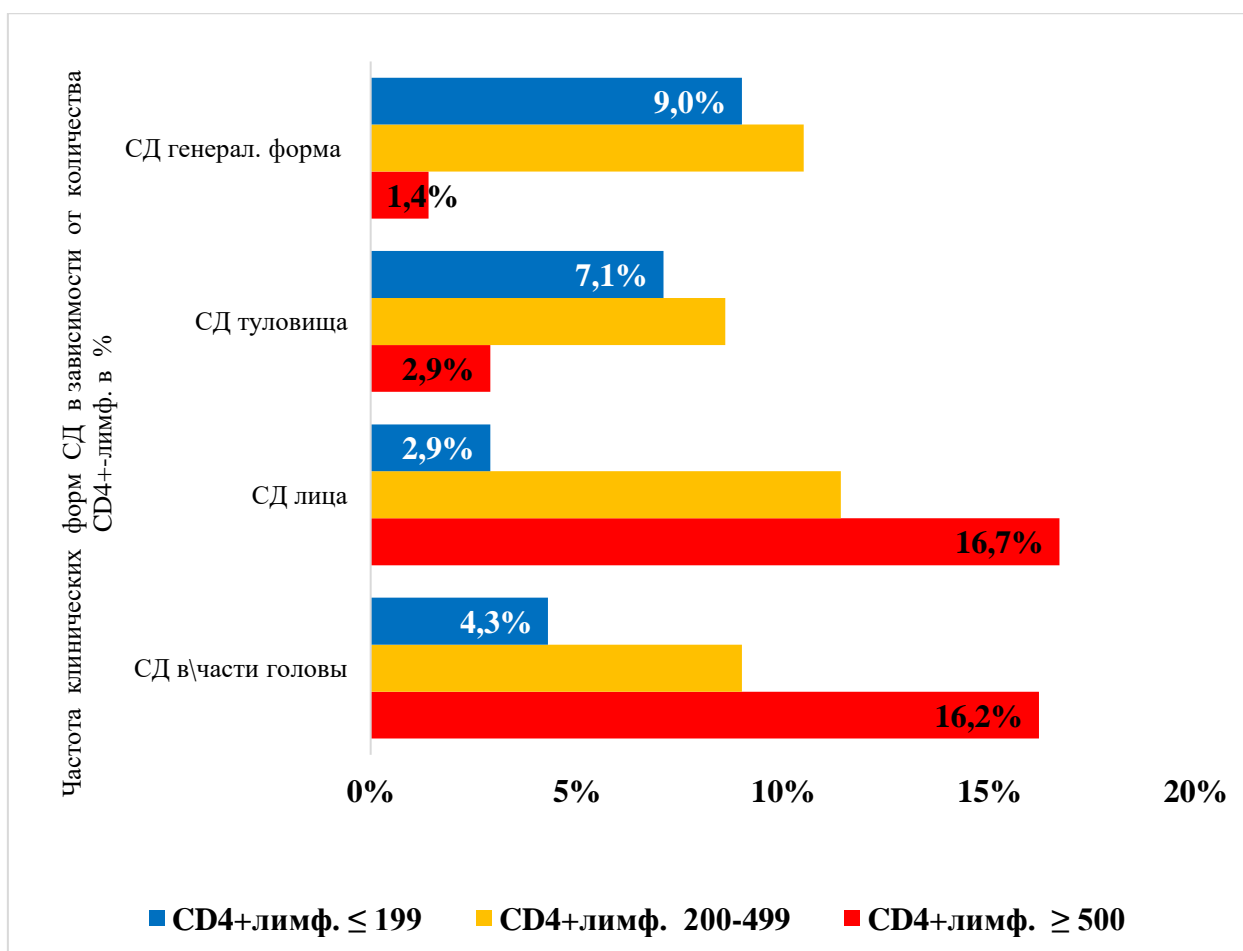


Рисунок 18 - Частота клинических форм СД в зависимости от количества CD4+- лимфоцитов (в %)

Таким образом, при нормальном количестве CD4+-лимфоцитов ≥ 500 кл./мл. чаще регистрировались локализованные формы СД с поражением кожи лица и головы - 16,7% (13,3% \pm 20,1% (ДИ 95%)) и 16,2% (13,0% \pm 19,4% (ДИ 95%)) ($p < 0,05$), значительно реже фиксируются распространенные формы СД в виде поражения кожи туловища и генерализованной формы СД) - 2,9% (1,6% \pm 4,2% (ДИ 95%)) и 1,4%(0,9% \pm 2,4% (ДИ 95%)) ($p < 0,05$). Тенденция к нарастанию распространенных форм СД отмечалась на фоне снижения количества CD4+-лимфоцитов ≤ 199 кл./мл. ($p < 0,05$).

5.2.1 Течение себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных больных.

Клиническая картина СД сопряжена с поражением определенных кожных локусов, которые прямо или косвенно коррелируют с площадью поражения кожи. Сочетание площади поражения и степени выраженности

симптомов дерматита позволяют оценить тяжесть течения СД. Анализ течения СД в группах I и III в зависимости от тяжести дерматоза (индекс SDASI) показал особенности отображенные в табл. 24.

Таблица 24 - Распределение больных по степени тяжести СД в группах I и III

№ п/п	Больные	Степени тяжести СД (SDASI)					
		Легкая		Средняя		Тяжелая	
		Абс.	%(ДИ95%)	Абс.	%(ДИ95%)	Абс.	%(ДИ95%)
1*	Группа I n=210	51	24,3(21,1±27,5)	76	36,2(30,4±42,1)	83	39,5(31,7±47,3)
2*	Группа III n=210	158	75,2(68,3±82,1)	41	19,5(16,3±22,7)	11	5,2(3,1±7,3)
p < 0,05			2-1		1-2		1-2

Примечание: *- межгрупповое различие показателей значимо(p<0,05),

где * - номер строки.

Отмечается обратное соотношение легких и тяжелых форм СД у пациентов в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции, так подгруппе СД без ВИЧ преобладали пациенты с легким течением СД (75,2%) и наоборот, среди ВИЧ-инфицированных пациентов чаще отмечались тяжелые формы СД - 39,5% случаев.

Исследование взаимосвязи основных показателей ВИЧ-инфекции у больных с СД с показателями индекса SDASI отображены в таблице 25.

Таблица 25 - Распределение больных ВИЧ+СД в зависимости от тяжести СД (значений SDASI) и показателей ВИЧ-инфекции

Показатели ВИЧ-инфекции		SDASI(0-5,4) n=210		SDASI(5,5-8,4) n=210		SDASI(>8,4) n=210	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции							
1	2 стадия ВИЧ	18	8,6	22	10,5	7	3,3
2	3 стадия ВИЧ	20	9,5	29	13,8	22	10,5
3	4 стадия ВИЧ	13	6,2	25	11,9	54	25,7

Продолжение таблицы 25.

Количество РНК копий ВИЧ на миллилитр (log10)							
1	> 100 000 (log ≥ 5)	15	7,1	26	12,4	18	8,6
2	1000 – 99999 (log ≥ 3 - < 5)	18	8,6	24	11,4	31	14,8
3	< 50 – 999 (log < 3)	18	8,6	26	12,4	34	16,2
Количество CD4+-лимфоцитов на миллилитр							
1	≥ 500	13	6,2	20	9,5	14	6,7
2	200 - 499	14	6,7	25	11,9	29	13,8
3	≤ 199	24	11,4	31	14,8	40	19,1

Примечание: 2 стадия ВИЧ – представлена пациентами стадий 2А, 2Б, 2В; 4 стадия ВИЧ – представлена пациентами стадии 4А.

Из таблицы 25 следует, что тяжелые формы СД чаще регистрируются на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции и при существенном снижении количества Т-хелперов.

Многие исследователи СД указывают, что тяжесть течения СД и выраженность каждого отдельного симптома СД не всегда имеют прямолинейную зависимость [29,93,94].

Проведена оценка частоты и выраженности симптомов СД: эритема, шелушение и кожный зуд у больных в группах сравнения. Шелушение кожи (шелушение, корочки, чешуйки) в группе I выявлено у 98,6% (207 случаев из 210), эритема (различной интенсивности) – у 91,4% (192 случая из 210), зуд различной интенсивности (по 10-ти бальной шкале) – у 88,6% (186 случаев из 210).

В группе III частота симптомов СД: шелушение кожи (шелушение, корочки, чешуйки) встречалось у 97,1% больных (204 случая из 210), эритема – у 72,4% (152 случая из 210), кожный зуд различной интенсивности (по 10-ти бальной шкале) – у 51,4% (108 из 210).

Анализ распределения тяжести перечисленных симптомов по группам сравнения показал особенности, которые отображены в таблице 26. Степень тяжести в баллах: легкая 0-1 балл; умеренная - 2 балла; тяжелая – 3 балла.

Таблица 26 - Частота и степень выраженности отдельных кожных симптомов в группах сравнения

Показатели	Степень тяжести симптома	Группа I (ВИЧ+СД) (n=210)	Группа III (СД) (n=210)	p
		M±m	M±m	
		1*	2*	
Эритема	легкая	29,5±5,2	75,7±6,1	2-1
	умеренная	40,0±4,5	19,0±2,7	1-2
	тяжелая	30,5±3,8	5,2±0,8	1-2
Шелушение	легкая	37,1±4,3	71,9±8,2	2-1
	умеренная	36,7±7,1	17,6±2,4	1-2
	тяжелая	26,2±5,3	10,5±1,8	1-2
Зуд	легкая	39,5±8,6	74,8±8,5	2-1
	умеренная	35,7±6,9	16,2±2,3	1-2
	тяжелая	24,8±4,1	9,0±1,9	1-2

Примечание: *-* - различие между показателями значимо ($p < 0,05$), где * - номер столбика.

Установлено, что преобладание симптомов СД с легким течением наблюдалось чаще в группе пациентов без ВИЧ-инфекции и наоборот, более выраженная симптоматика СД регистрировалась в группе ВИЧ-инфицированных пациентов.

5.3 Патолофизиологические особенности СД у ВИЧ-инфицированных больных

Анализ продолжительности СД в сравниваемых группах существенных различий не выявил. Так, в группе I средняя продолжительность СД составила - $5,8 \pm 3,9$ года, в группе III - $5,4 \pm 4,1$ года. В группе I нами было зарегистрировано 39 (18,6%) случаев начала СД, которое совпало с моментом выявления ВИЧ-инфекции у пациентов. При исследовании продолжительности СД (клинической стадии) установлено, что на 2-й стадии ВИЧ средняя продолжительность СД - $3,2 \pm 1,9$ лет, на 3-й стадии ВИЧ - $5,4 \pm 3,2$ лет, на 4 стадии ВИЧ - $9,3 \pm 6,8$ лет.

Продолжительность СД при низкой вирусной нагрузке ($\log < 3$) составила - $4,7 \pm 3,2$ года, при высокой ВН ($\log \geq 5$) - $4,1 \pm 3,5$ года.

Исследование зависимости продолжительности СД от количества Т-хелперов выявило, что при нормальном иммунном статусе ($CD4^+$ -лимфоциты ≥ 500 кл./мкл.) средняя продолжительность СД составила $4,3 \pm 2,6$ лет. При уменьшении количества $CD4^+$ -лимфоцитов до 200 клеток продолжительность СД составила $6,3 \pm 4,5$ лет. В свою очередь, тяжелая иммуносупрессия (уровень $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 клеток) сопровождалась увеличением средней продолжительности СД до $7,5 \pm 5,1$ года.

Таким образом, нарастание длительности СД в группе I связано с длительностью ВИЧ-инфекции у больных и нарастанием иммуносупрессии ($p \leq 0,05$).

Оценка частоты обострений СД в группах I и III проводилась за последний год, количества обострений дерматоза - по данным анамнеза у больных с учетом кожного статуса пациента на момент осмотра. Исследование количества обострений СД в сравниваемых подгруппах позволило выявить особенности, представленные на рисунке 19.

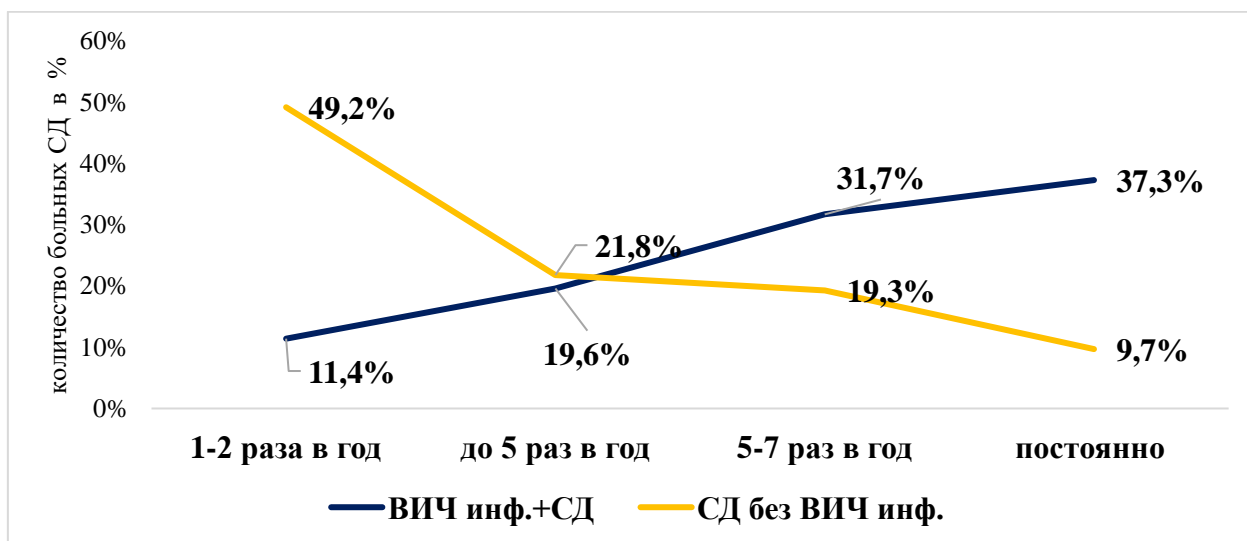


Рисунок 19 - Соотношение частоты обострений СД в группе I и III

Установлено, что среди ВИЧ-инфицированных больных наблюдалось более частое и непрерывное обострение СД по отношению и к подгруппе сравнения. При оценке зависимости частоты обострений СД от наличия ВИЧ-инфекции по коэффициенту корреляции Пирсона (r) выявлено, что для ВИЧ-

инфицированных пациентов с СД $r=0,743$; ($p<0,05$), в то время как при СД без ВИЧ-инфекции отмечалась выраженная отрицательная корреляция $r= - 0,778$; ($p<0,01$).

При исследовании взаимосвязи обострений СД и основных показателей ВИЧ-инфекции (стадия ВИЧ-инфекции, количество копий РНК ВИЧ и количество Т-хелперов) были получены результаты, отображенные на рисунке 20.

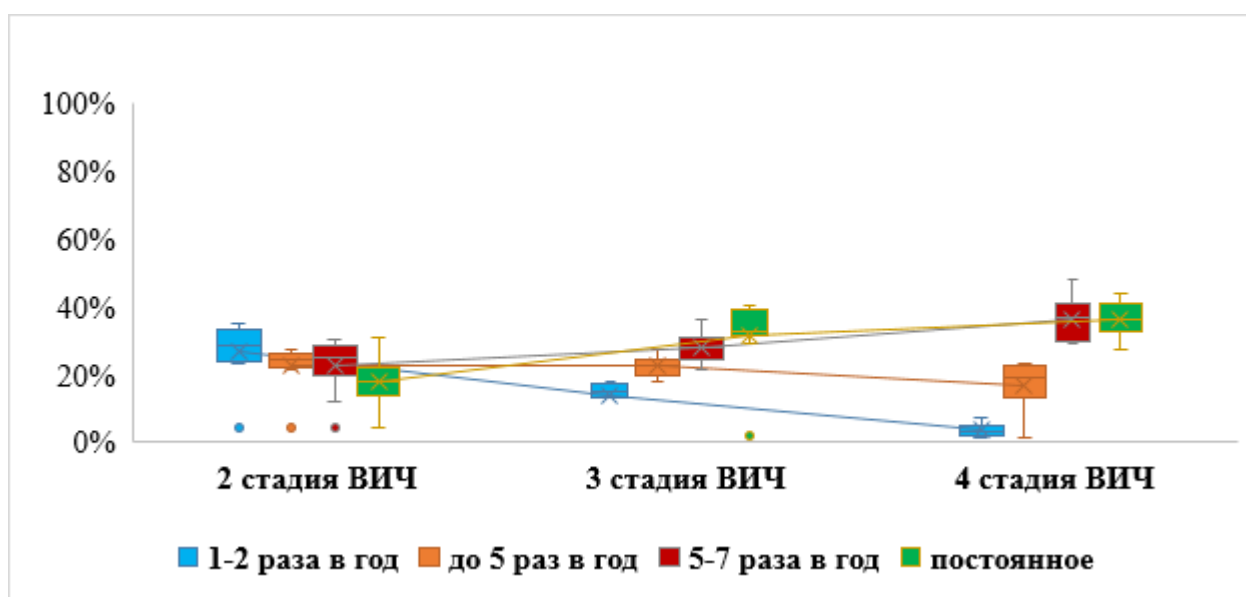


Рисунок 20 - Частота обострений СД у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от клинической стадии ВИЧ

Отмечается нарастание значений медианы частоты обострений СД по мере утяжеления стадии ВИЧ-инфекции. Если редкие обострения (1-2 раза в год) у больных ВИЧ+СД на 2-й стадии ВИЧ-инфекции регистрировались у 28,5%, то на 4-й стадии ВИЧ они регистрировались у 3,5% ($p<0,05$). При том, что постоянные обострения на 2-й стадии ВИЧ отмечались у 17,8%, а на 4-й стадии - у 36,1% ($p<0,05$) больных. Связи частоты обострений СД у ВИЧ-инфицированных больных и вирусной нагрузки ВИЧ (количества копий РНК ВИЧ) нами не установлен. Результаты анализа представлены на рисунке 21.

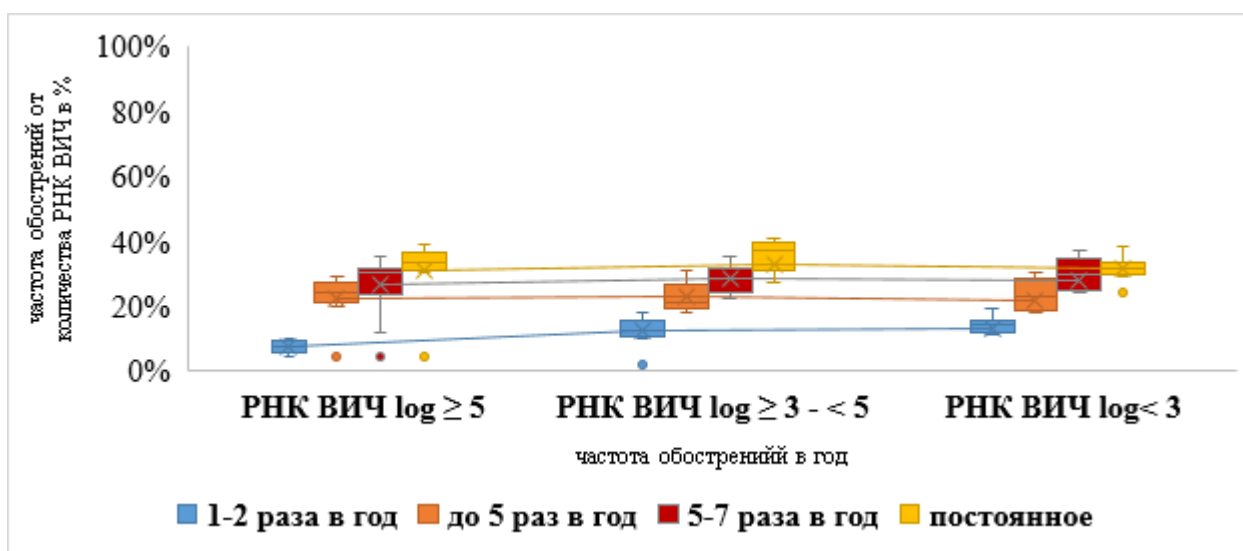


Рисунок 21 - Соотношение частоты обострений СД у ВИЧ-инфицированных больных и вирусной нагрузки РНК ВИЧ

Отмечается нарастание редких обострений СД (1-2 раза в год) у больных при снижении количества копий РНК ВИЧ. Так, обострения (1-2 раза в год) при высокой вирусной нагрузке ($\log \geq 5$) составили 7,4%, а при низкой вирусной нагрузке ВИЧ ($\log < 3$) - 13,1% ($p < 0,05$).

Результаты исследования частоты обострений СД в зависимости от количества CD4+-лимфоцитов в периферической крови представлены на рисунке 22.

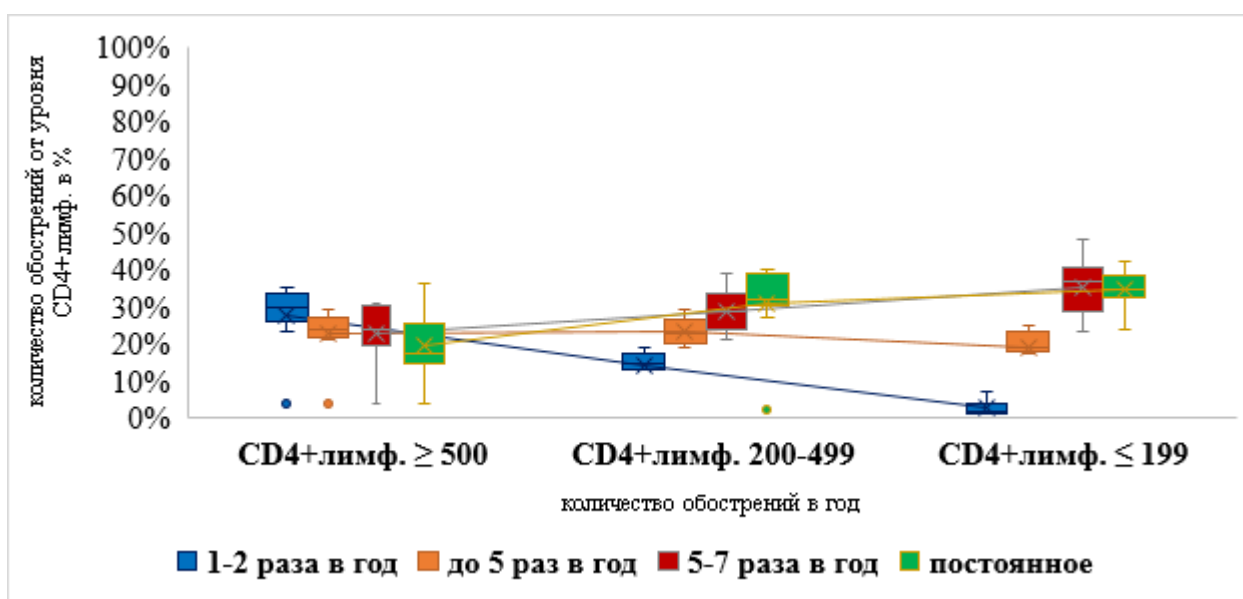


Рисунок 22 - Относительная частота ежегодных обострений СД в зависимости от показателей CD4+лимфоцитов

Динамика значений медианы зависимости частоты обострений от количества CD4+-лимфоцитов имеет схожесть с графиком обострений СД в зависимости от стадий ВИЧ-инфекции.

Установлено, что частота обострений нарастает обратно-пропорционально снижению количества CD4+-лимфоцитов. Так, обострения 1-2 раза в год у больных с нормальным количеством CD4+-лимфоцитов ≥ 500 кл./мл. фиксировалось у 27,2%, при тяжелой иммуносупрессии (CD4+-лимфоциты ≤ 199 кл./мл.) лишь у 2,3% ($p < 0,05$). И наоборот, постоянные обострения у больных с нормальным иммунным статусом отмечались у 17,2%, а при тяжелой иммуносупрессии – у 32,4% ($p < 0,05$) пациентов.

5.4 Особенности лабораторных показателей у ВИЧ-инфицированных больных с СД

Для верификации диагноза «себорейный дерматит» и для исключения лимфопролиферативных заболеваний в группе I - у 35, а в группе III - у 20 пациентов, было проведено гистологическое исследование на базе лаборатории патологии клетки при критических состояниях «ФГБУ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» (директор - д.м.н. Гречко А.В.) (зав. лаб.- д.м.н. Голубев А.М.). Каких-либо существенных морфологических особенностей дерматоза у ВИЧ инфицированных больных выявлено не было. При микроскопии гистологических препаратов у всех пациентов в эпидермисе в области фолликулярных воронок обнаруживались: умеренный поверхностный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат, акантоз, очаговое скопление жидкости в шиповатом слое (спонгиоз) и очаговое нарушение ороговения кератиноцитов (паракератоз). Гистологическое заключение – картина соответствует себорейному дерматиту.

В дальнейшем из полученных парафиновых блоков выполнено иммуногистохимическое исследование содержания CD45/CD3+/CD4+- и CD45/CD3+/CD8+-лимфоцитов в коже. Исследование проводили на базе

патоморфологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. Выявленные особенности представлены на рисунке 23.

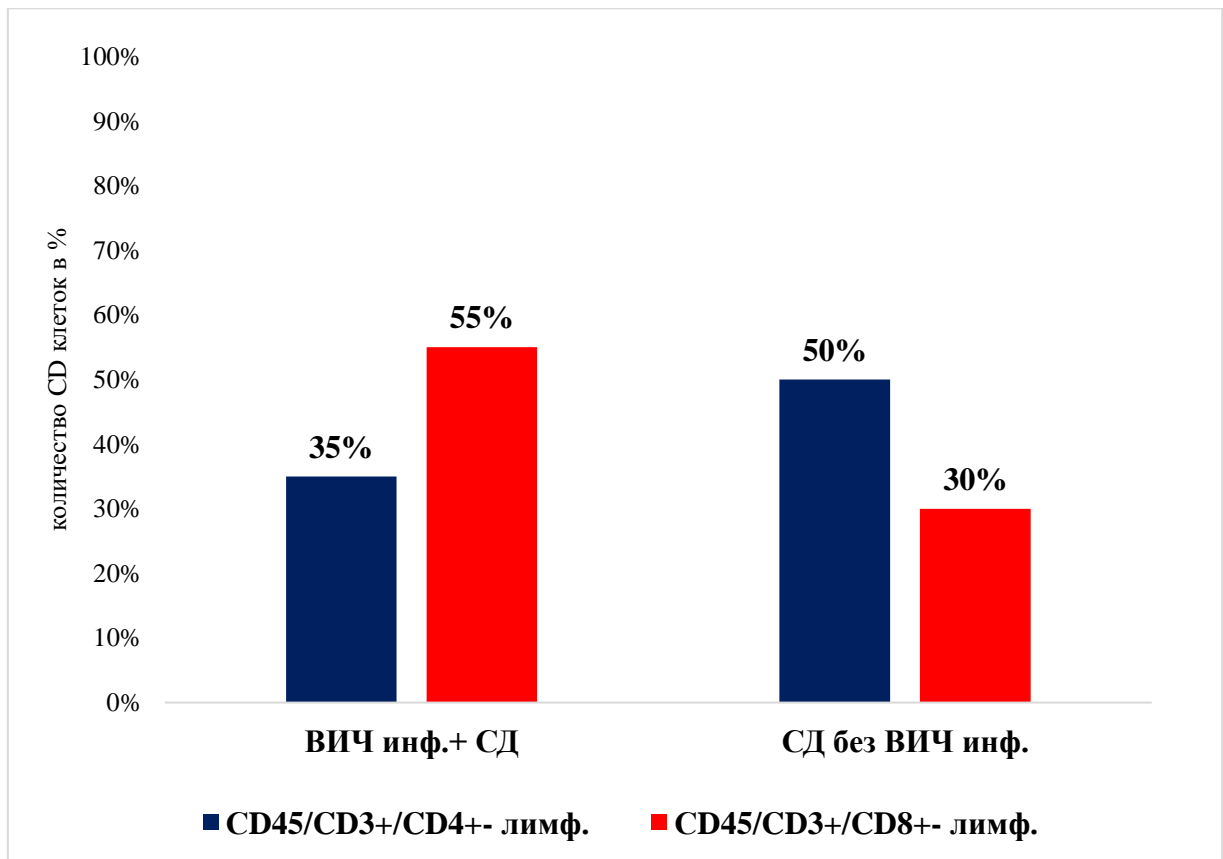


Рисунок 23 - Количество CD4+- и CD8+- клеток в коже у больных с себорейным дерматитом в группах сравнения I и III (в %)

Выявили значимое снижение количества CD4+-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных в коже относительно группы контроля ($p \leq 0,05$), а так же значимое увеличение количества CD8+- лимфоцитов в коже ($p \leq 0,05$).

Для оценки влияния ВИЧ-инфекции на течение СД у больных в группах I и III проведен расчет показателей системного воспаления PLR, NLR и индекса системного иммунного воспаления (Sii) в зависимости от значений SDASI. Полученные результаты отображены на рисунке 24.

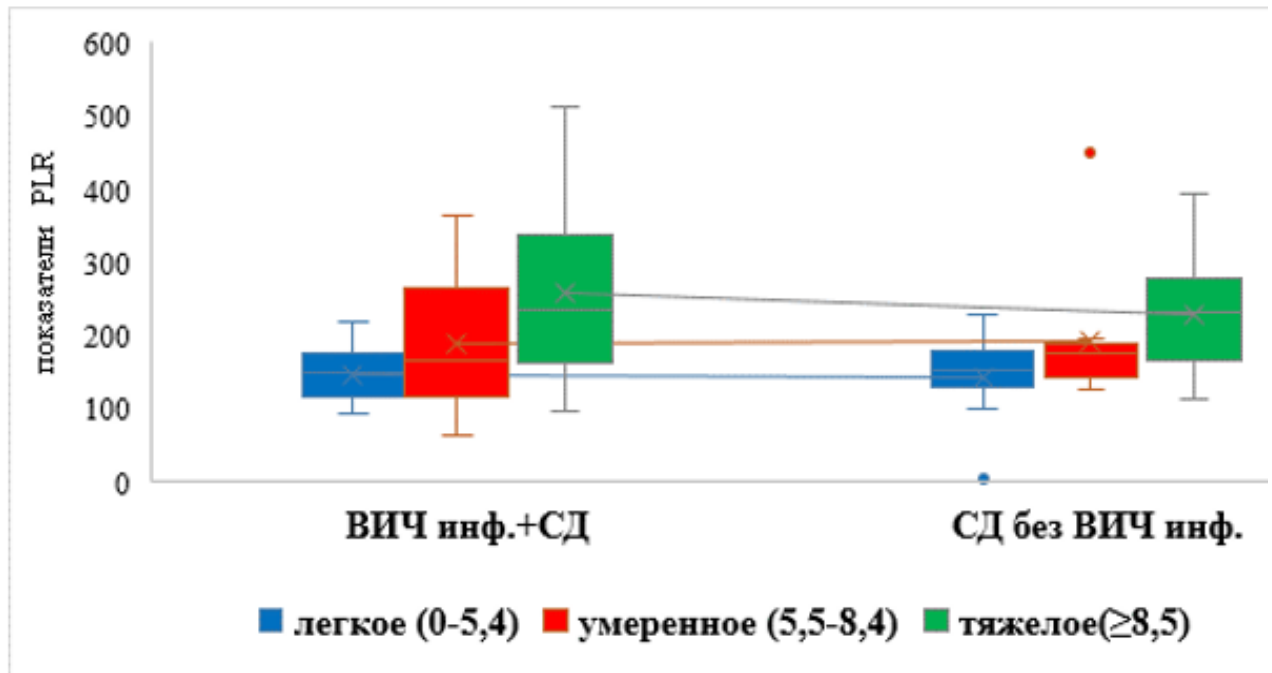


Рисунок 24 - Значения показателей системного воспаления PLR в группах I и III в зависимости от показателей SDASI

Тромбоцитарно-лимфоцитарный показатель PLR в обеих подгруппах зависел от тяжести СД. Медиана PLR при легком течении СД в подгруппе ВИЧ+СД - 158,4 ЕД; в подгруппе СД без ВИЧ - 147,1 ЕД - ($p \leq 0,1$), при СД средней тяжести - 190,9 ЕД и 172,2 ЕД ($p \leq 0,1$), соответственно. При тяжелом течении СД показатель PLR был значимо выше в подгруппе ВИЧ + СД относительно больных без ВИЧ-инфекции - 257,7 и 227,5 ($p \leq 0,05$). Таким образом в обеих подгруппах, себорейный дерматит оказывал схожее влияние на показатель системного воспаления PLR, на что указывает одинаковый характер нарастания показателя, по мере «утяжеления» СД.

Взаимосвязь тяжести СД и значений показателя NLR у больных из групп I и III показана на рисунке 25.

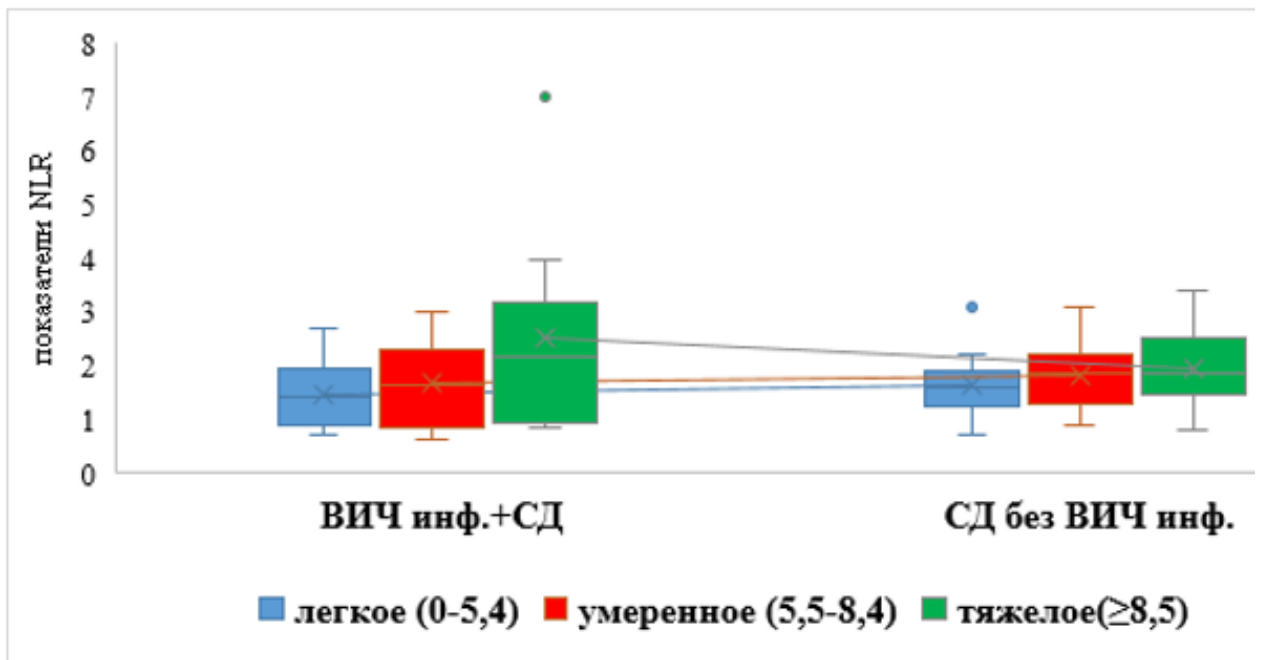


Рисунок 25 - Значения показателя NLR в группах I и III, в зависимости от значений SDASi

Анализ зависимости показателя системного воспаления NLR от тяжести СД в группах I и III показал, что медиана NLR при легком течении СД у больных ВИЧ+СД составила 1,65 ЕД против 1,5 ЕД ($p \leq 0,1$) у больных без ВИЧ; при СД средней тяжести - 1,81 ЕД и 1,65 ЕД ($p \leq 0,05$) соответственно, а при тяжелом течении - 3,17 ЕД у больных ВИЧ+СД и 1,85 ЕД – СД без ВИЧ ($p < 0,01$).

Результаты зависимости тяжести СД и индекса системного иммунного воспаления (Sii) у больных подгруппах ВИЧ + СД и пациентов СД без ВИЧ представлены на рис.26.

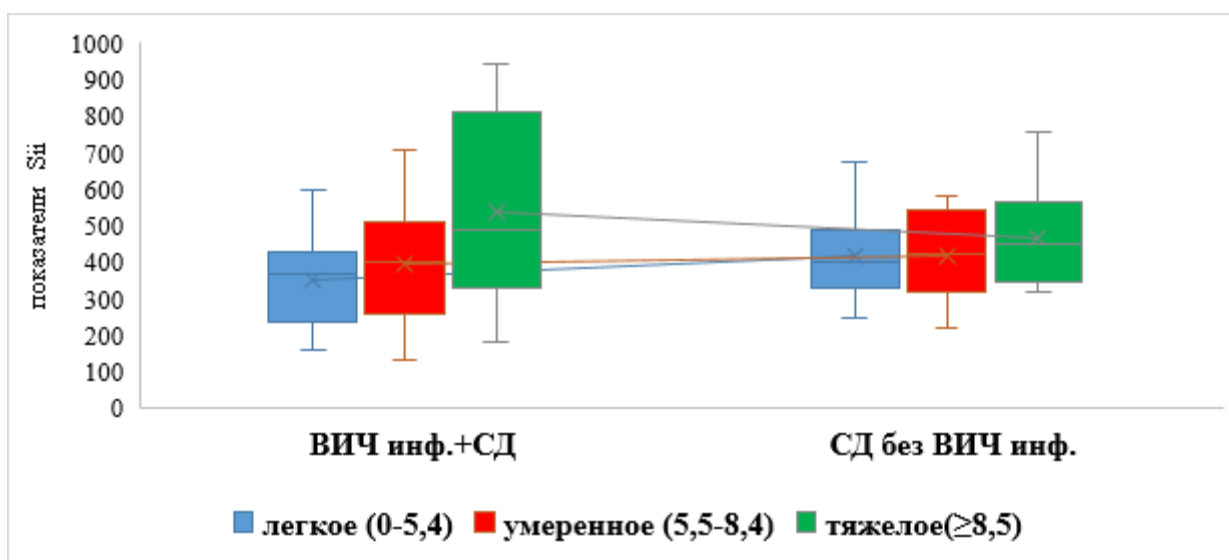


Рисунок 26 - Значения показателя индекса Sii в сравниваемых подгруппах в зависимости от тяжести СД

Динамика индекса системного воспаления от тяжести СД имеет схожую тенденцию как и с показателями PLR и NLR. Медиана значений Sii при легком течении СД у больных с ВИЧ- 416,1 ЕД и 367,8 ЕД у больных СД без ВИЧ ($p \leq 0,1$), при умеренном течении СД - 465,2 ЕД и 441,9 ЕД, соответственно ($p \leq 0,1$), а при тяжелом течении СД - 527,7 ЕД и 457,5 ЕД соответственно в подгруппах сравнения в зависимости от наличия ВИЧ ($p < 0,05$). Таким образом индекс Sii зависит от тяжести СД и у больных с ВИЧ-инфекцией данный показатель достоверно выше при тяжелом течении дерматита.

5.5 Иммунологические особенности СД у ВИЧ-инфицированных больных

Для изучения значимости иммунологических маркеров воспаления у ВИЧ-инфицированных больных с СД были обследованы 118 больных, из которых ВИЧ-инфицированные больные с СД и без СД составили по 40 человек (20 мужчин и 20 женщин в каждой группе). В зависимости от стадии ВИЧ-инфекции распределение выглядело следующим образом: на 2-й стадии ВИЧ – 25 человек, на 3-й – 30 человек и 4-й – 25 человек. Больных СД было 38 человек (по 19 человек мужчин и женщин). Средний возраст пациентов

составил $28,7 \pm 5,3$ года. У всех больных исследовали концентрацию IFN- γ . В группе ВИЧ+СД концентрацию IFN- γ определяли только у пациентов с АРТ. Концентрация IFN- γ в группе ВИЧ+СД была в диапазоне от 1,3 до 286,8 пг/мл, а в группе только ВИЧ - 0,8 - 265,1 пг/мл. Средняя концентрация IFN- γ у ВИЧ+СД составила $24,31 \pm 3,52$ пг/мл, у ВИЧ- инфицированных без СД - $21,15 \pm 3,52$ пг/мл. В группе СД без ВИЧ концентрация IFN- γ составила от 0 до 24,2 пг/мл, среднее значение - $10,12 \pm 2,23$ пг/мл ($p < 0,05$). Распределение концентрации IFN- γ у больных СД в группах I, II и III в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, вирусной нагрузки и количества CD4+- лимфоцитов приведено в таблице 27.

Таблица 27 - Показатели IFN- γ (пг/мл) у больных в группах I, II и III (ВИЧ+СД; ВИЧ; СД без ВИЧ) в зависимости от показателей ВИЧ-инфекции (группы I и II)

Параметры ВИЧ инфекции	Показатели	IFN- γ			p
		Группа I (n=40)	Группа II (n=40)	Группа III (n=38)	
1	2	3*	4*	5*	
Стадия ВИЧ-инфекции	Стадия – 2	$23,8 \pm 4,3^*$	$19,5 \pm 3,2^*$	$10,12 \pm 2,23^*$	$p < 0,05$
	Стадия – 3	$21,5 \pm 3,2^*$	$20,3 \pm 3,5^*$		$p < 0,05$
	Стадия – 4	$27,6 \pm 3,1^*$	$21,2 \pm 3,5^*$		$p < 0,05$
Количество РНК копий ВИЧ на мл. (\log_{10})	$\log \geq 5$	$27,3 \pm 2,8^*$	$21,3 \pm 2,8^*$	$10,12 \pm 2,23^*$	$p < 0,05$
	$\log \geq 3 - < 5$	$23,2 \pm 3,7^*$	$20,5 \pm 3,7^*$		$p < 0,05$
	$\log < 3$	$22,4 \pm 4,1^*$	$20,4 \pm 4,1^*$		$p < 0,05$
Количество CD4+- лимфоцитов на мкл.	≥ 500	$13,7 \pm 2,8$	$12,8 \pm 2,5$	$10,12 \pm 2,23^*$	$p \leq 0,1$
	200 - 499	$28,4 \pm 3,3^*$	$24,7 \pm 3,3^*$		$p < 0,05$
	≤ 199	$30,8 \pm 4,5^*$	$27,9 \pm 4,7^*$		$p < 0,001$

Примечание: *- различия значимы, где * значения столбиков 3, 4 и 5.

В работе было установлено, что средняя концентрация INF- γ в сыворотке крови у ВИЧ- инфицированных больных с СД значимо повышена и ее нарастание связано со стадий ВИЧ-инфекции и вирусной нагрузкой ($p < 0,05$). Исследование зависимости концентрации INF- γ от количества CD4+- лимфоцитов показало обратную взаимосвязь: по мере снижения количества CD4+-лимфоцитов, у больных нарастает количество INF- γ ($p < 0,001$).

Клинический случай

Больной Г. 38 лет, находился на стационарном лечении ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ в сентябре 2016г.

Диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4А.

Сопутствующий диагноз: Распространенный себорейный дерматит, тяжелое течение. Хронический полисинусит.

ВИЧ-инфекция была выявлена в декабре 2014 г. Себорейный дерматит - с февраля 2013года. Изначально себорейный дерматит протекал лишь с поражением кожи волосистой части головы. Последнее обострение себорейного дерматита наступило за несколько месяцев до госпитализации. Причину утяжеления СД связывает с ухудшением течения ВИЧ-инфекции – появление кандидозного поражения ротовой полости на фоне отсутствия АРТ. В связи с резким ухудшением кожного статуса больному после госпитализации проведено гистологическое исследование кожных биоптатов из очагов на коже туловища.



Рисунок 27 - Себорейный дерматит лица у ВИЧ-инфицированного больного Г.

Локальный статус: Кожные изменения локализованы на коже волосистой части головы, лица, передней и задней поверхности туловища, коже плеч и наружной поверхности бедер. Изменения кожи представлены гиперемированными пятнами и множественными корками, чешуйками различного размера, «псориатическая триада» отрицательная.

Индекс SDASI – 11,3 баллов (тяжелое течение СД).

Из субъективных жалоб: постоянный, умеренно – выраженный кожный зуд.

Лабораторное обследование: Общий анализ крови: гемоглобин – 88 г/л; эритроциты $3,5 \times 10^{12}/л$; лейкоциты $5,7 \times 10^9/л$; нейтрофилы $2,3 \times 10^9/л$; лимфоциты $2,2 \times 10^9/л$; моноциты $1,5 \times 10^9/л$; тромбоциты $137 \times 10^9/л$; эозинофилы $0,3 \times 10^9/л$; базофилы $0,02 \times 10^9/л$. PLR- 62 Ед.; NLR-1,0 Ед.; Sii-143,2 Ед.

Иммунный статус: Т-хелперы (CD45/CD3+/CD4+) – 191 клеток/мкл. Т-цитотоксические (CD45/CD3+/CD8+) – 775 клеток/мкл.;

индекс CD4/CD8 – 0,25.

Общий анализ мочи: удельный вес- 1021, лейкоциты до 20 в п/зр., белок и глюкоза отрицательные. Кал на скрытую кровь отрицательный.

Биохимическое исследование крови: белок общий 42,2 г/л, альбумин 39,6 г/л, триглицериды 3,21 ммоль/л, холестерин общий 5,3 г/л, глюкоза 4,76 ммоль/л, амилаза 75 ЕД/л, креатенин 116 мкмоль/л, общий билирубин 25,6 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) 97 ЕД/л, АЛТ 140 ЕД/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 85 ЕД/л.

Анализ крови HBs-Ag и anti-HCV – отрицательные.

Проведена диагностическая биопсия кожи межлопаточной области. В биоптате кожи на (рис. 28) отмечается умеренная лимфоидная инфильтрация эпидермиса и дермы, умеренный спонгиоз и паракератоз.

На рисунке 29 сальная железа с большим количеством активных себоцитов.

Гистологическое заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных может соответствовать себорейному дерматиту (экссудативной форме СД).

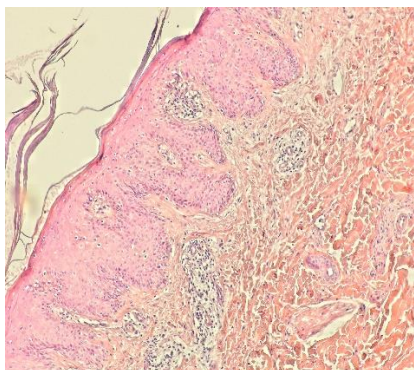


Рисунок 28

Эпидермис, ув. 400

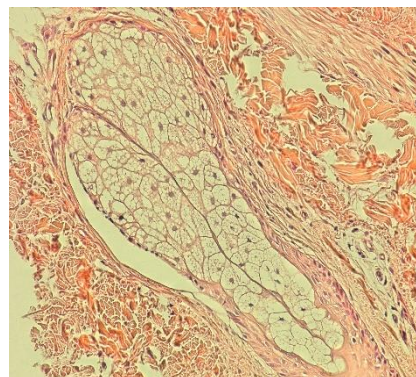
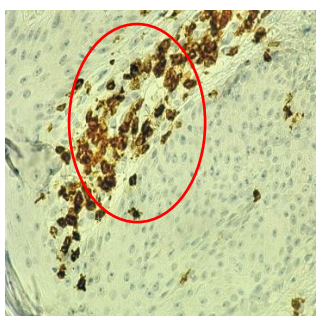
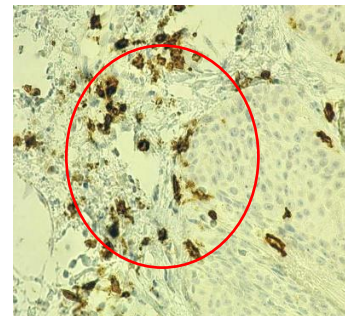


Рисунок 29

Сальная железа, ув. 200,

Окраска обоих препаратов - гематоксилин-эозин.

В то же время при исследовании количества CD4⁺- CD8⁺ лимфоцитов в полученных парафиновых блоках, иммуногистохимическим методом, были получены следующие результаты:

Рис. 30 - CD3⁺-лимф.Рис.31 CD4⁺-лимф.Рис. 32 CD8⁺-лимф.

Иммуногистохимический метод: рис. 30 - CD3⁺ лимф. в биоптате (клетки окрашены в коричневый цвет) ув. 200 Рис. 31 и рис. 32 - CD4⁺ лимф. (<10%) и CD8⁺ лимф. (>35%) в зоне воспаления от общего количества CD3⁺ лимф.

Нами установлено, что скопления лимфоцитов на рис. 30 – 32 в зоне воспаления, указывают на существенное преобладание в очаге CD8⁺

лимфоцитов, над количеством CD4+ лимфоцитов. Гистологическая картина подтверждает наличие у больного Г. себорейного дерматита.

Таким образом, клинические и диагностические особенности себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных пациентов связаны с нарастанием частоты обострений СД по мере продвижения стадии ВИЧ-инфекции, схожие результаты отмечаются в опубликованных зарубежных исследованиях [167,198,315]. Отсутствие такой связи с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ, может быть обусловлено получением пациентами АРТ, которое благотворно влияет на течение СД [93,281].

Лабораторные особенности диагностики СД у ВИЧ-инфицированных больных обусловлены различиями количества CD4+-, CD8+-лимфоцитов в коже, которое связано с состоянием иммунной системы под воздействием вируса ВИЧ [44,130,378].

Показатели системного воспаления PLR, NLR и Sii изменяются вместе с нарастанием тяжести себорейного дерматита, но у ВИЧ-инфицированных больных имеют повышенные значения, относительно больных СД без ВИЧ-инфекции. Причиной таких различий может быть развитие и дифференцировка тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов под воздействием ВИЧ [105,106,347,405]. Схожие результаты показателей PLR, NLR и Sii, описаны и в зарубежных работах [348,519].

Иммунологические особенности, установленные нами, при сравнении показателя IFN- γ в группах – I, II и III, выявили прямолинейную зависимость концентрации IFN- γ и тяжести СД у ВИЧ-инфицированных пациентов. На взаимосвязь концентрации IFN- γ и тяжести СД у пациентов без ВИЧ-инфекции указывается в зарубежных исследованиях [307,523],.

Суммируя полученные по течению себорейного дерматита данные, можно сказать, что у ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин данное поражение фиксируется одинаково часто. При этом преобладают генерализованные форм СД с частым рецидивированием, либо стойким, постоянным обострением СД. Течение и количество обострений СД

прямолинейно связаны со стадиями ВИЧ-инфекции и обратно-пропорционально со снижением количества Т-хелперов. Такое течение СД должно настораживать врачей-инфекционистов и дерматологов относительно возможного наличия у пациента ВИЧ-инфекции.

Глава 6. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

6.1 Клинико-лабораторные особенности течения псориаза по стадиям ВИЧ-инфекции

Анализ особенностей течения псориаза проведен при сравнении клинико-лабораторных параметров дерматоза в группах больных в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции (ВИЧ+ псориаз (n=110)) и группа с псориазом без ВИЧ-инфекции (n=110).

Диагноз «псориаз», устанавливался на основании клинической картины. При необходимости верификации проводилось морфологическое исследование кожных биоптатов. Для выявления особенностей псориаза в сравниваемых группах сопоставили частоту клинических форм дерматоза, тяжесть и выраженность кожных симптомов с учетом данных, полученных другими исследователями [67].

У ВИЧ-инфицированных больных исследована связь течения псориаза с основными показателями ВИЧ-инфекции. Кроме того, проведено сравнение показателей системного воспаления PLR, NLR, Sii и количества CD4⁺- и CD8⁺- лимфоцитов в кожных биоптатах с оценкой концентрации цитокинов (IL-17; IL-18; IL-21; INF- γ) и маркеров воспаления PLR, NLR, Sii в сыворотке крови.

Группы пациентов с ВИЧ-инфекцией и псориазом, а так же с псориазом, но без ВИЧ-инфекции были сопоставимы по возрасту и гендерным признакам. Средний возраст больных в подгруппе ВИЧ+псориаз составил $35,6 \pm 3,8$ лет и в подгруппе псориаз - $33,8 \pm 5,3$ лет. У 19,1% ВИЧ-инфицированных пациентов (n=21) первичное развитие псориаза ассоциировано с ВИЧ-инфекцией. Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста приведено в таб. 28.

Таблица 28 - Распределение ВИЧ-инфицированных больных с псориазом в зависимости от гендерных признаков и возраста

Возраст больных	Пациенты ВИЧ + псориаз (n= 110)					
	Всего выявлено		Муж.		Жен.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ВИЧ + Псориаз						
20 - 24 лет	17	15,5	9	8,2	8	7,3
25 - 29 лет	20	18,2	12	10,9	8	7,3
30 - 34 лет	24	21,7	12	10,9	12	10,9
35 - 39 лет	29	26,4	15	13,6	14	12,7
40 – 45 лет	20	18,2	9	8,2	11	10,0
Всего	110	100	57	51,8	53	48,2

Распределение больных с псориазом в зависимости от параметров ВИЧ-инфекции приведено в таблице 29.

Таблица 29 - Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом в зависимости от показателей ВИЧ-инфекции

Показатели ВИЧ-инфекции		Группа I (ВИЧ + Пс) (n=110)	
		Абс.	%
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции			
1	Стадия – 2 «первичных проявлений»	32	29,1
2	Стадия - 3 «субклиническая»	37	33,6
3	Стадия - 4 «вторичных заболеваний»	41	37,3
Количество РНК копий ВИЧ на миллилитр (log ₁₀)			
1	> 100 000 (log ≥ 5)	37	33,6
2	1000 – 99999 (log ≥ 3 - < 5)	39	35,5
3	< 50 – 999 (log < 3)	34	30,9
Количество CD4+-лимфоцитов на миллилитр			
1	≥ 500	36	32,7
2	200 - 499	37	33,6
3	≤ 199	37	33,6

Примечание: Распределение ВИЧ-инфицированных больных с псориазом было равномерным в зависимости от показателей ВИЧ-инфекции - вирусной нагрузки, стадии ВИЧ-инфекции и количества CD4+-лимфоцитов.

Ряд исследователей псориаза считают, что этот дерматоз «тяжелее» протекает у ВИЧ-инфицированных больных [26,27]. Среди критериев тяжести течения псориаза наиболее распространенным является индекс PASI, позволяющий оценить площадь и тяжесть псориаза. Но некоторые клинические формы псориаза, такие как генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша, пустулезный псориаз ладоней и подошв Барбера, а также акродерматит Аллопо, артропатический псориаз и некоторые др., уже изначально относят к тяжелым [87,327].

Исследование распределения клинических форм псориаза в подгруппах представлены в таблице 30.

Таблица 30 - Частота различных клинических форм псориаза в группах I и III

Клинические формы псориаза	Группа I (ВИЧ+ Пс.) n=110		Группа III (Пс.) n=110		p
	Абс.	%(95%ДИ)	Абс.	%(95%ДИ)	
	1	2*	3	4*	
Обыкновенный (вульгарный)	57	51,8(44,3±59,3)	64	58,2(47,7±68,7)	-
Себорейный	5	4,5(1,7±7,3)	9	8,2(6,6±9,8)	-
Каплевидный	12	10,9(7,6±14,2)	27	24,5(17,3±31,6)	p<0,05 ⁴⁻²
Пустулезный (генерализованный Цумбуша)	7	6,4(4,8±8,1)	0	-	-
Пустулезный (ладоней и подошв Барбера)	11	10,0(7,3±13,7)	2	1,8(0,8±2,7)	p<0,05 ²⁻⁴
Акродерматит Аллопо	6	5,5(3,8±7,2)	0	-	-
Инверсный	5	4,5(3,1±5,9)	7	6,4(5,2±7,6)	-
Псориатическая эритродермия	7	6,4(4,9±7,9)	1	0,9(0,5±1,3)	p<0,05 ²⁻⁴
Псориатический артрит**	25	22,7(18,6±26,8)	8	7,3(4,9±9,7)	p<0,05 ²⁻⁴
Итого	135	122,7	118	107,3	

Примечание: * - различие между показателями значимо(p<0,05),

где * - номер столбика.

Примечание: ** Псориатический артрит у больных диагностировался на фоне других форм псориаза с поражением кожного покрова, по этой причине количество случаев превышает количество больных в подгруппах.

Помимо особенностей в распространенности различных клинических форм псориаза в сравниваемых подгруппах, внутри подгруппы ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом выявлены особенности в зависимости от показателей ВИЧ-инфекции. Так, среди ВИЧ-инфицированных больных отмечается нарастание количества «тяжелых» форм псориаза по мере нарастания стадии ВИЧ-инфекции. В проведенном исследовании соотношение количества больных с псориатическим артритом на 2-й и 4-й стадиях ВИЧ-инфекции составило 5 (4,5%) и 11 (10,8%), на 3-й стадии ВИЧ - 9 (8,2%) больных с псориатической артропатией. Аналогичные изменения отмечаются при акродерматите Аллопо: на 2-й стадии ВИЧ-инфекции – 1 (0,9%) случай и на 4-й - 4 (3,6%). Такие же изменения отмечались у ВИЧ-инфицированных больных на 2-й и 4-й стадиях с пустулезным ладонно-подошвенным псориазом Барбера и пустулезным генерализованным псориазом Цумбуша. Распределение клинических форм псориаза в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции представлено на рис. 33.

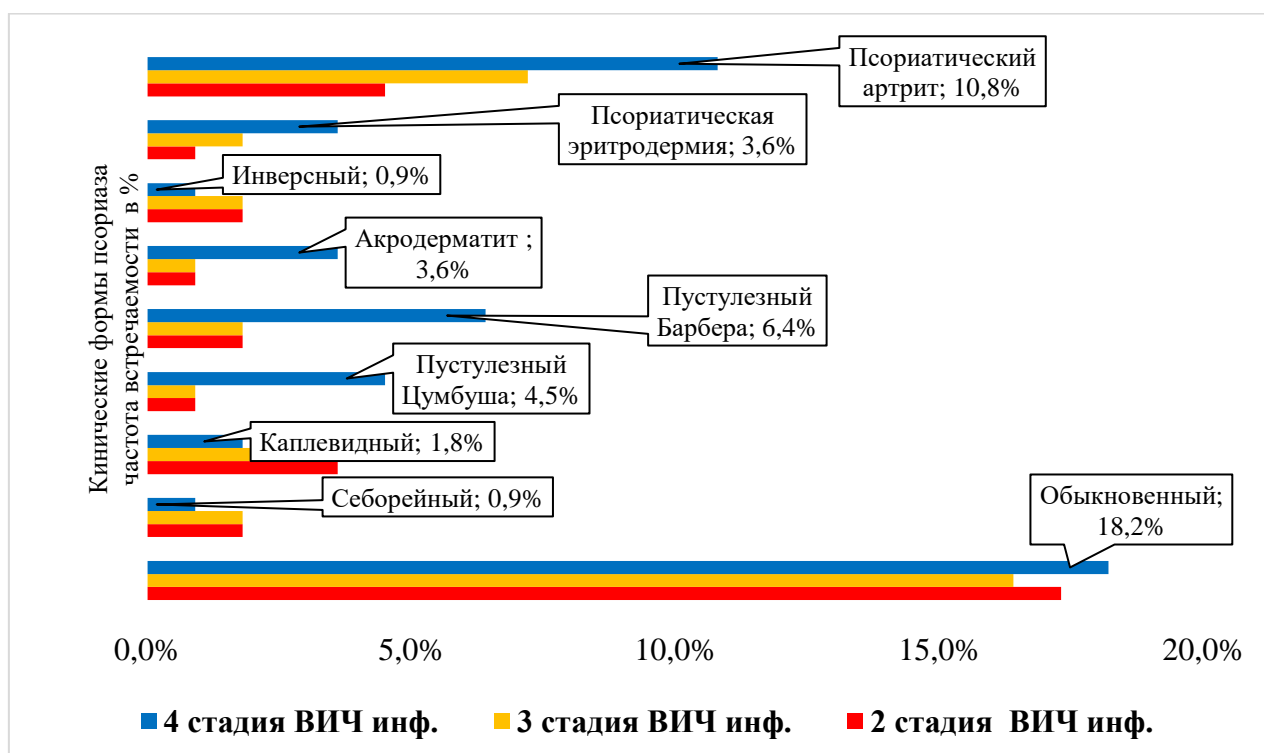


Рисунок 33 - Частота клинических форм псориаза в зависимости от стадий ВИЧ-инфекции

Выявлено, что на фоне нарастания количества тяжелых форм псориаза фиксируется снижение количества каплевидного и себорейного псориаза по мере нарастания стадии ВИЧ. Так, количество случаев артропатического псориаза на 2-й стадии ВИЧ-инфекции составило 4,5% ($3,1 \pm 5,9$ (ДИ95%)), а на 4-й - 10,8% ($7,6 \pm 14,0$ (ДИ95%), $p < 0,05$). Исследование частоты клинических форм псориаза в зависимости от количества РНК ВИЧ приведено на рис. 34

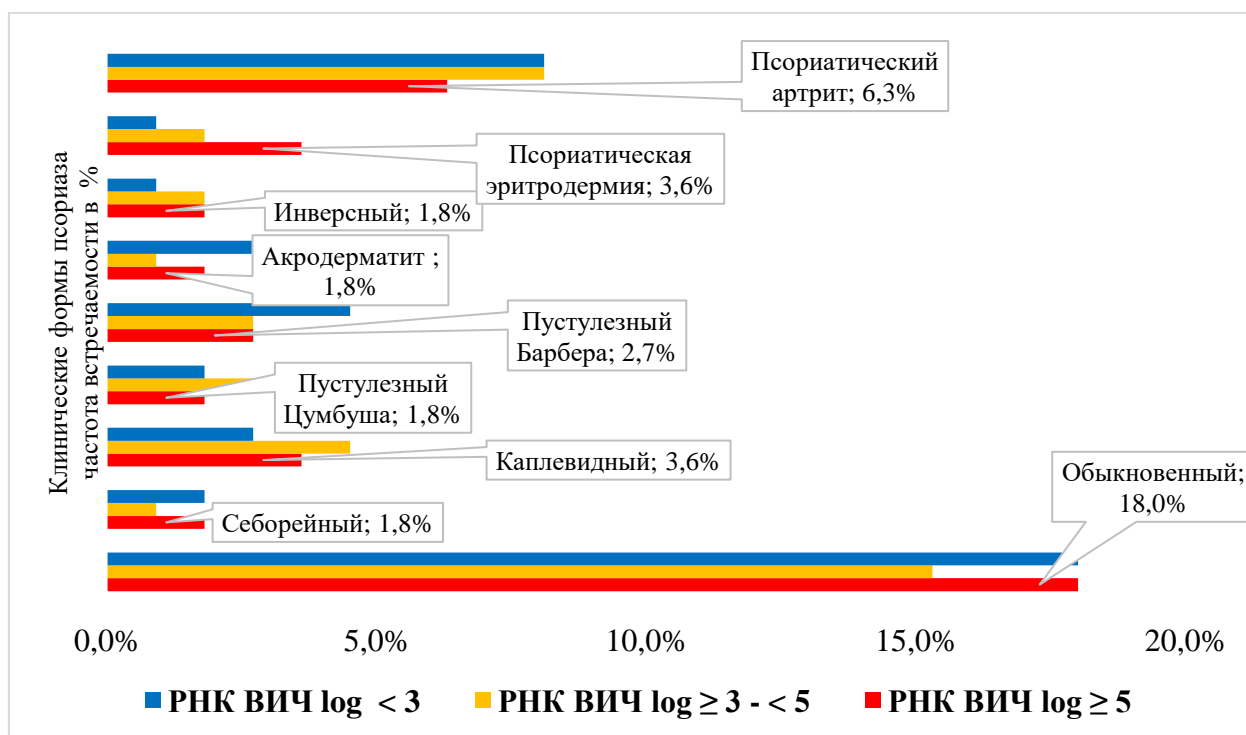


Рисунок 34 - Встречаемость различных клинических форм псориаза среди ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от вирусной нагрузки

Не отмечается прямой связи между вирусной нагрузкой РНК ВИЧ и нарастанием количества больных «внутри» конкретной клинической формы псориаза, за исключением псориазной эритродермии, где при низкой вирусной нагрузке РНК ВИЧ $\log < 3$ количество случаев составило 0,9% ($0,5 \pm 1,3$ (ДИ95%)), а при РНК ВИЧ $\log \geq 5$ - 3,6% ($3,1 \pm 4,1$ (ДИ95%)) $p \leq 0,05$.

Результаты полученные при исследовании частоты клинических форм псориаза в зависимости от количества CD4+-лимфоцитов, схожи с результатами исследования клинических форм от стадий ВИЧ-инфекции. Данные отображены на рис.35.

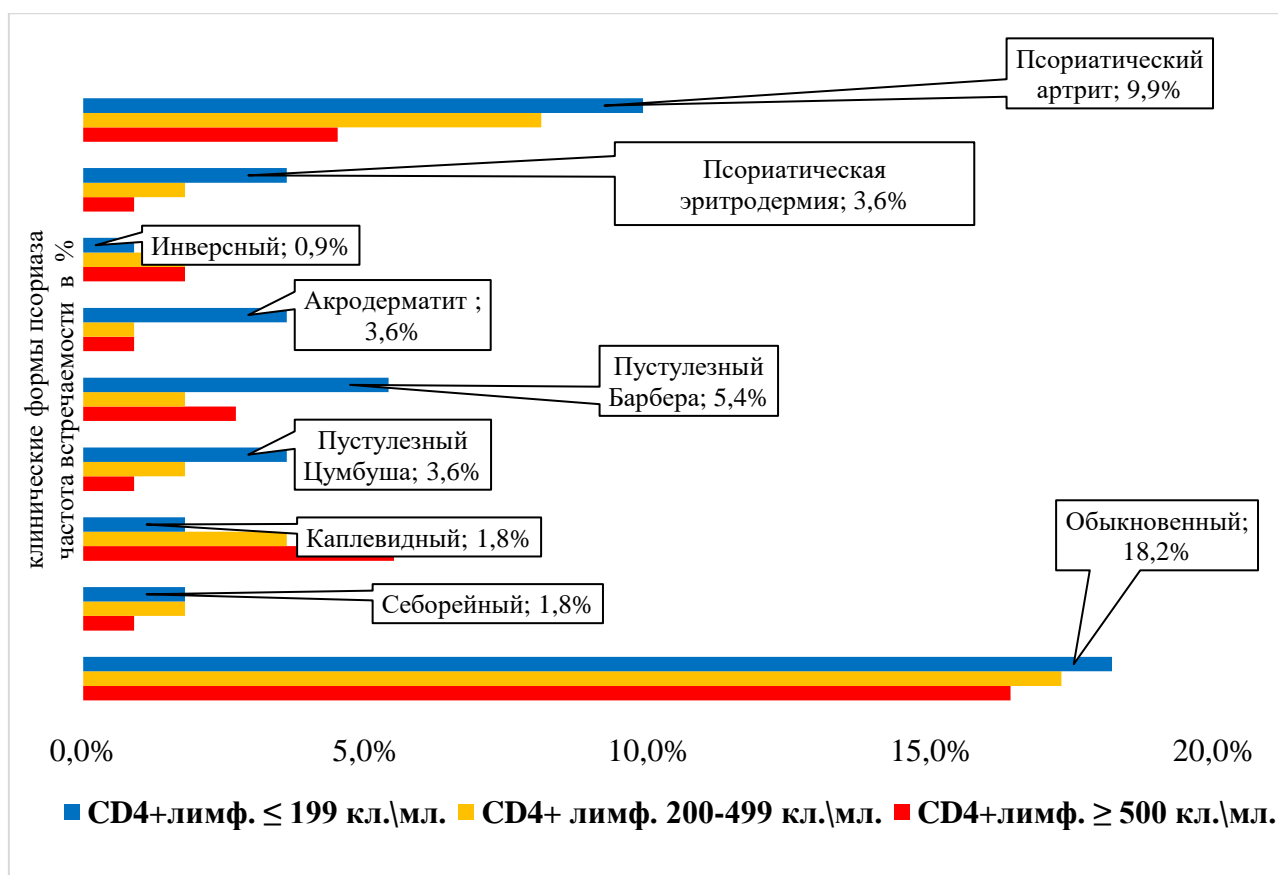


Рисунок 35 - Частота различных клинических форм псориаза среди ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от количества CD4+-лимфоцитов

Исследование вывило, что при снижении количества Т-хелперов увеличивается количество «тяжелых» форм псориаза. В то же время, при каплевидном, себорейном и инверсном псориазе такой динамики не отмечалось. Количество случаев артропатического псориаза при содержании CD4+-лимфоцитов ≥ 500 кл./мл. составило 4,5% ($3,2 \pm 5,8$ (ДИ95%)), при CD4+-лимфоцитов ≤ 199 кл./мл. – 9,9% ($7,4 \pm 12,4$ (ДИ95%)) ($p < 0,05$).

6.1.1 Особенности клинического течения псориаза у ВИЧ-инфицированных больных

Диагноз «псориаз» и его различные клинические формы устанавливался на основании характерных кожных и других проявлений заболевания [88]. Для больных псориазом было характерно наличие псориатических бляшек различной формы и размеров, с расположением на их поверхности светлых

чешуек. Степень выраженности кожных симптомов варьировала со стадиями течения псориаза.

Выделяли следующие стадии: прогрессирующую стадию (период обострения псориаза) – связанную с усилением шелушения в очагах, выраженной эритемой, появлением новых псориатических бляшек; стационарную стадию (стабилизация дерматоза) – когда перестают появляться новые высыпания, уменьшается шелушение в очагах; стадию регресса (период стихания заболевания), с появлением вокруг бляшек «псевдоатрофического» ободка Воронова, минимальным шелушением кожи в области бляшек.

В зависимости от стадии заболевания псориатические бляшки имели различные цветовые оттенки – от бледно- розового до темно-синюшного цвета. Помимо этого, в большинстве случаев как диагностический критерий, определялась, т.н. «псориатическая триада» - при поскабливании деревянным шпателем псориатических папул последовательно появлялись феномены «стеаринового пятна, терминальной пленки и кровяной росы».

Для сравнительного анализа клинического течения псориаза в группах наблюдения использовался индекс PASI. Выделяли три степени тяжести псориаза - легким течение считалось при значениях PASI менее 10 баллов; средним/умеренным – от 10 до 20 баллов и тяжелым - при значении более 20 баллов. Особенности течения псориаза в подгруппах в зависимости от значений индекса PASI приведено в табл.31.

Таблица 31 - Распределение больных в подгруппах в зависимости от тяжести псориаза (значения индекса PASI)

Тяжесть псориаза (PASI)	Группа I (ВИЧ+Пс.) n=110		Группа III (Пс.) n=110		Критерий Стьюдента, p
	Абс.	%(95%ДИ)	Абс.	%(95%ДИ)	
Легкая	19	17,3(15,2±19,4)	54	49,1(44,7±53,5)	<0,05
Средне-тяжелая	32	29,1(26,5±31,7)	27	24,5(22,7±26,3)	<0,05
Тяжелая	59	53,6(49,3±57,9)	29	26,4(23,2±29,6)*	<0,05

Примечание: различия в подгруппах значимы, p<0,05.

Было установлено, что легкое течение псориаза чаще регистрировалось в группе III - 49,1%, против 17,3% в подгруппе ВИЧ+псориаз. Средне-тяжелое и тяжелое течение псориаза чаще регистрировалось среди ВИЧ-инфицированных пациентов.

При исследовании зависимости тяжести псориаза (индекс PASI) от параметров ВИЧ-инфекции были получены результаты, представленные в табл. 32.

Таблица 32 - Зависимость тяжести псориаза (индекс PASI) от показателей ВИЧ-инфекции

Показатели ВИЧ	Больные ВИЧ+ псориаз (n=110)				
	Абс.	%	PASI (до 10)	PASI (от10 до 20)	PASI (>20)
			%(95%ДИ)	%(95%ДИ)	%(95%ДИ)
			1*	2*	3*
Клиническая стадия ВИЧ					
Стадия 2	32	29,1	2,7(10,6±14,8)	9,1(7,6±10,6)	7,3(5,7±8,6)
p			p¹⁻³ <0,05	p²⁻³ ≥0,1	
Стадия 3	37	33,6	10,9(8,4±13,5)	15,5(12,6±18,4)	7,3(6,1±8,5)
p			p¹⁻³ ≥0,1	p²⁻³ <0,05	
Стадия 4	41	37,3	7,3(5,2±9,4)	12,7(10,8±14,6)	17,3(14,9±19,7)
p			p³⁻¹ <0,05	p³⁻² <0,05	
Количество РНК копий ВИЧ на миллилитр (log10)					
> 100 000 (log ≥ 5)	37	33,6	8,2(6,9±9,5)	12,7(11,1±14,3)	12,7(10,7±14,7)
p			p^{2-1;3-1} <0,05		
1000 – 99999(log ≥ 3 - < 5)	39	35,5	10,0(8,6±11,4)	12,7(10,7±14,7)	10,9(8,7±13,1)
p				p²⁻³ ≥0,1	
< 50 – 999(log < 3)	34	30,9	9,1(7,4±10,7)	11,8(9,7±13,9)	10,0(8,2±11,8)
p			p³⁻¹ ≥0,1	p²⁻³ ≥0,1	
Количество CD4+-лимфоцитов на миллилитр					
CD4+- ≥ 500	36	32,7	12,7(10,5±14,9)	11,8(9,4±14,2)	8,2(6,7±9,7)
p			p¹⁻³ <0,05	p²⁻³ ≥0,1	
CD4+-200 - 499	37	33,6	11,8(9,9±13,7)	13,6(11,9±15,4)	8,2(6,8±9,6)
p			p¹⁻³ <0,05	p²⁻³ <0,05	
CD4+-≤ 199	37	33,6	7,3(5,9±8,7)	10,0(8,7±11,3)	16,4(14,3±18,5)
p			p³⁻¹ <0,01	p³⁻² <0,05	

Примечание: * различия между показателями тяжести течения псориаза PASI у ВИЧ-инфицированных больных, где * - номер столбика.

Полученные результаты имеют схожий характер с результатами, полученными при оценке частоты рецидивирования и частотой клинических форм в зависимости от параметров ВИЧ-инфекции.

При оценке выраженности кожных симптомов псориаза (эритема, инфильтрация и шелушение) в подгруппах, мы сравнили выраженность симптомов с использованием шкалы тяжести, где легкой степени соответствовали значения - 0-1 балл, умеренной – 2-3 балла и тяжелой – 4 балла.

Таблица 33 - Кожные симптомы псориаза, в зависимости от степени выраженности у больных в группах I и III

Симптомы псориаза	Степень тяжести	Группа I (ВИЧ+Пс.) (n=110)		Группа III (Пс.) (n=110)		P	χ^2
		Абс.	%(95%ДИ)	Абс.	%(95%ДИ)		
Эритема	легкая	21	19,1(17,4±20,8)	40	36,4(31,7±41,1)	0,017*	119,2
	умеренная	30	27,3(23,2±31,4)	38	34,5(30,4±38,6)	0,159	5,23
	тяжелая	49	44,5(39,8±49,2)	32	29,1(24,3±33,9)	0,007*	98,68
Инфильтрация	легкая	17	15,5(12,6±18,4)	43	39,1(32,7±45,5)	0,006*	103,14
	умеренная	32	29,1(26,7±31,5)	35	31,8(26,2±37,4)	0,314	4,61
	тяжелая	51	46,4(41,1±51,7)	32	29,1(25,3±32,9)	0,013*	63,47
Шелушение	легкая	19	17,3(14,9±19,6)	41	37,3(31,8±42,8)	0,012*	74,19
	умеренная	31	28,2(24,6±31,9)	35	31,8(25,7±37,9)	0,268	3,22
	тяжелая	50	45,5(40,2±50,8)	34	30,9(27,5±34,4)	0,011*	81,63

Примечание: * - межгрупповое различие значимо при $p < 0,05$)

Из полученных результатов следует, что кожные симптомы легкой степени чаще встречались у больных без ВИЧ-инфекции и наоборот, тяжелое течение кожной симптоматики фиксировалось чаще у ВИЧ-инфицированных пациентов.

6.1.2 Специфика течения эритродермической формы псориаза у ВИЧ-инфицированных больных

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом было 7 (6,4%) человек с эритродермической формой дерматоза. Все больные были мужчины, средний возраст составил 34,3 (29,8 - 41,3) лет.

Распределение ВИЧ-инфицированных больных с эритродермической формой псориаза в зависимости от параметров ВИЧ-инфекции представлено в табл. 34.

Таблица 34 - Распределение ВИЧ-инфицированных больных с эритродермической формой псориаза в зависимости от показателей ВИЧ-инфекции

Показатели ВИЧ-инфекции		ВИЧ + Пс (n=110)	
		Абс.	%
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции			
1	Стадия – 2 «первичных проявлений»	0	
2	Стадия - 3 «латентная»	2	1,8
3	Стадия - 4 «вторичных заболеваний»	5	4,5
Количество РНК копий ВИЧ на миллилитр (log10)			
1	> 100 000 (log ≥ 5)	2	1,8
2	1000 – 99999 (log ≥ 3 - < 5)	4	3,6
3	< 50 – 999 (log < 3)	1	0,9
Количество CD4+-лимфоцитов на миллилитр			
1	≥ 500	0	
2	200 - 499	2	1,8
3	≤ 199	5	4,5

Примечание: Эритродермическая форма псориаза регистрировалась на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции с умеренной и высокой вирусной нагрузкой и при выраженном снижении количества CD4+-лимфоцитов.

У наблюдаемых нами 3 человек (2,7%) развитие эритродермической формы псориаза произошло в течении восьми месяцев от начала приема АРТ, у 4 человек (3,6%) - на фоне снижения количества CD4+-лимфоцитов и нарастания вирусной нагрузки РНК ВИЧ. Полученные нами данные

соответствуют данным литературы [12,291]. При дополнительном обследовании у всех пациентов были исключены сопутствующие инфекционные заболевания.

При исследовании уровня системного воспаления PLR у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом (ВИЧ+Пс) (n=7) и псориатической эритродермией (ВИЧ+ПсЭ) (n=7), а так же ВИЧ-инфицированных больных без псориаза (n=7), были получены результаты представленные на рис. 36

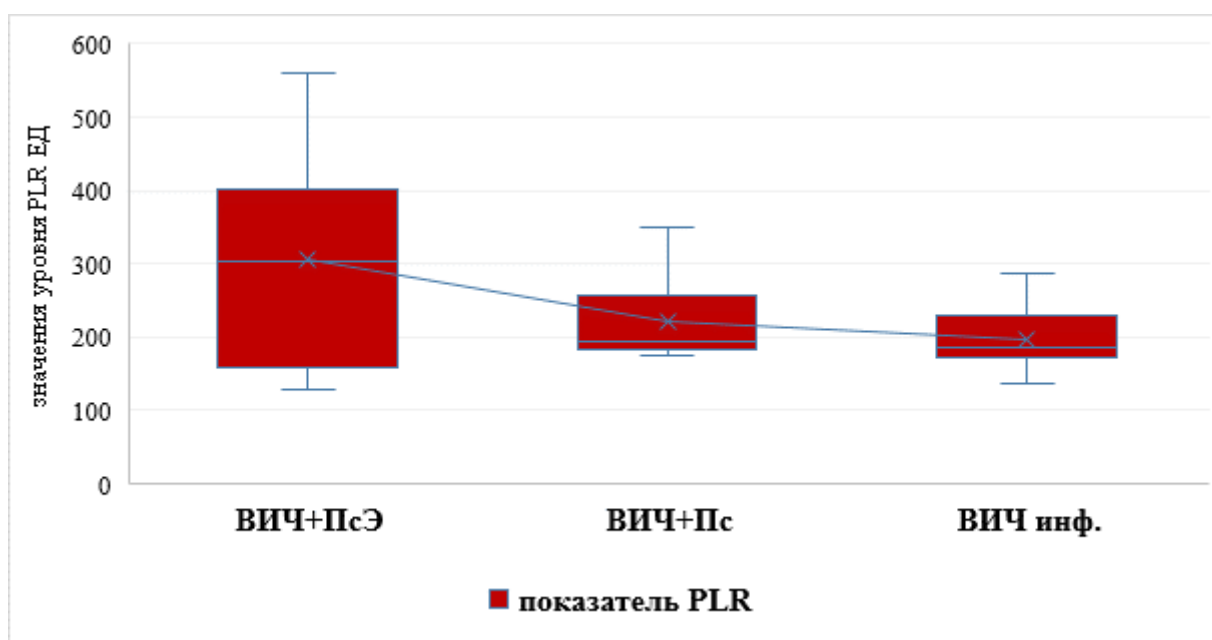


Рисунок 36 - Показатель значений PLR у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом и псориатической эритродермией и без псориаза

Установлено (см. уровни «ящик с усами»), что медиана PLR у ВИЧ-инфицированных больных с псориатической эритродермией составила 307,1 ЕД; у больных с псориазом - 212,3 ЕД ($p < 0,05$); у ВИЧ-инфицированных без псориаза – 185,4 ЕД.

Исследование показателя системного воспаления NLR у этой же категорий больных выявило изменения представленные на рис. 37

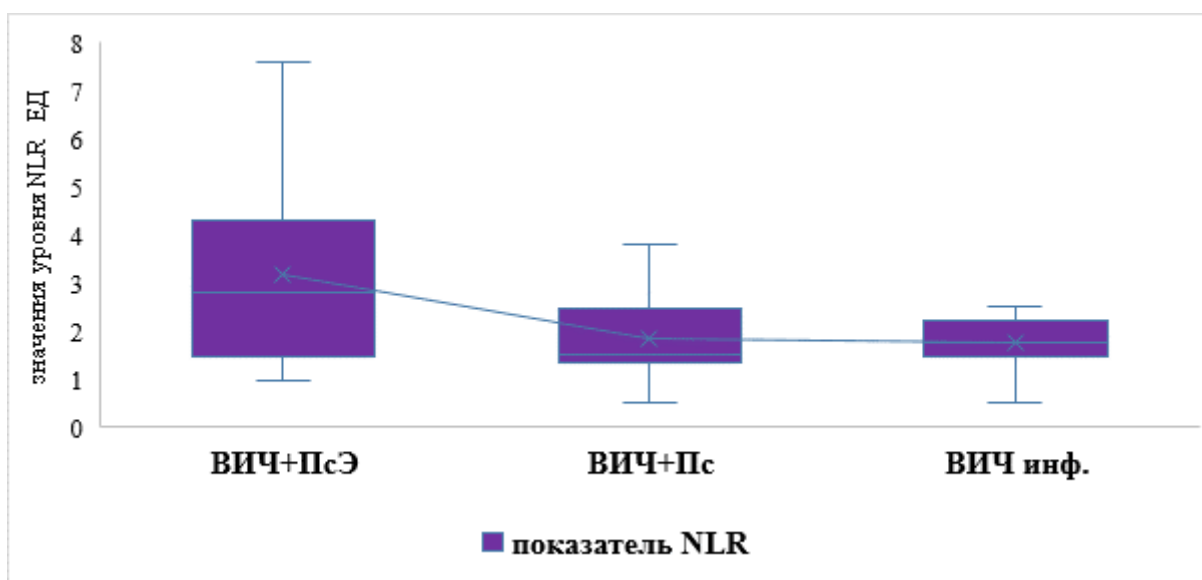


Рисунок 37 - Показатель NLR у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом и псориатической эритродермией и больных без псориаза

Медиана NLR у ВИЧ инфицированных больных с псориатической эритродермией составила 3,2 ЕД; у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом 1,7 ЕД ($p < 0,05$); у ВИЧ-инфицированных без псориаза – 1,7 ЕД.

Анализ значений индекса системного воспаления Sii у этих же больных представлен на рис.38

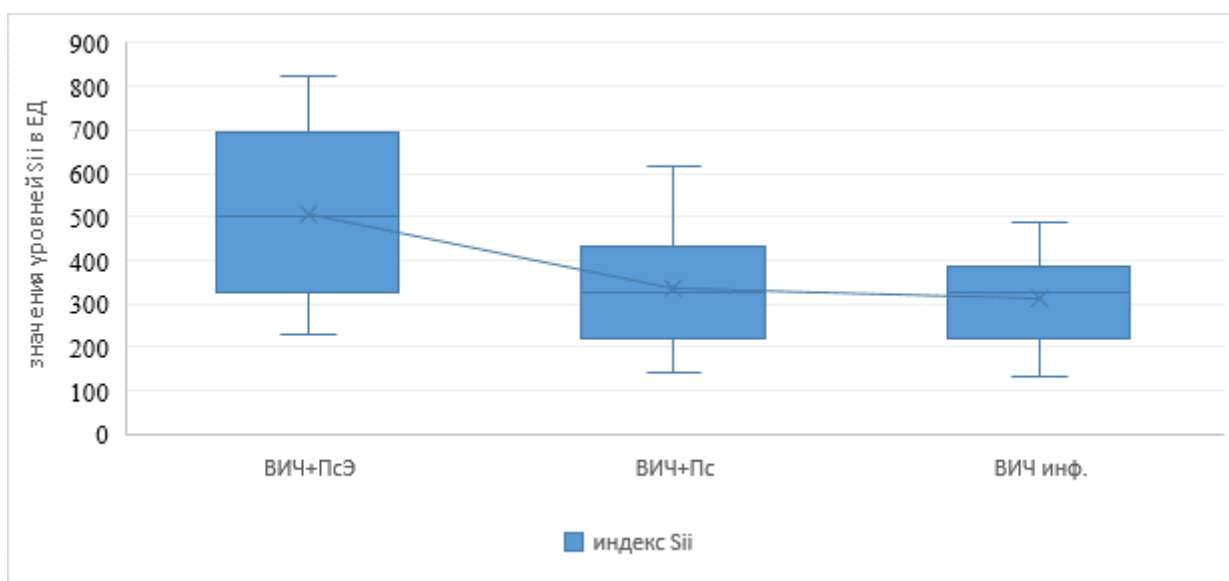


Рисунок 38 - Показатель Sii у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом, псориатической эритродермией и ВИЧ-инфицированных без псориаза

Медиана Sii у ВИЧ-инфицированных больных с псориатической эритродермией составила 506,8 ЕД, у больных с другими формами псориаза - 218,6 ЕД ($p < 0,05$).

Таким образом, учитывая клиническую картину псориаза в группах I и III, можно с высокой вероятностью предположить, что эритродермическая форма псориаза, связанная с более выраженными воспалительными изменениями, может служить показателем/причиной развития у ВИЧ-инфицированных больных синдрома восстановления иммунитета (СВИ).

6.1.3 Характеристика лабораторных показателей псориаза у ВИЧ-инфицированных больных

С целью верификации диагноза «псориаз» в подгруппе ВИЧ-инф.+псориаз - у 25 человек, а в подгруппе псориаз у 20 пациентов на базе лаборатории патологии клетки при критических состояниях «ФГБУ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» было проведено гистологическое исследование кожных биоптатов. Существенных морфологических различий дерматоза у ВИЧ-инфицированных больных и больных без ВИЧ-инфекции выявлено не было. При микроскопии гистологических препаратов у пациентов обеих групп определялись морфологические признаки псориаза.

Акантоз - утолщение шиповатого слоя эпидермиса с выраженным колбообразным расширением проксимальных межсосочковых выростов, истончением эпидермиса в области дистальных участков сосочков дермы, нарушение кератинизации за счет неполного ороговения клеток верхних рядов шиповатого слоя с сохранением в них уплощенных, вытянутых ядер кератиноцитов (паракератоз) и исчезновением зернистого слоя. При прогрессирующей стадии псориаза в эпидермисе обнаруживались - микроабсцессы Мунро (скопления нейтрофильных лейкоцитов). Вокруг извитых полнокровных капилляров фиксировались воспалительные инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов и нейтрофильных лейкоцитов. Заключение: гистологическая картина соответствовала псориазу.

Затем из приготовленных парафиновых блоков кожных биоптатов провели иммуногистохимическое исследование с определением количественного содержания CD45/CD3+/CD4+- и CD45/CD3+/CD8+- лимфоцитов. Исследование проводили на базе патоморфологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (зав. лаб. д.м.н.Рогожин Д.В). Выявленные особенности представлены на рис. 39.

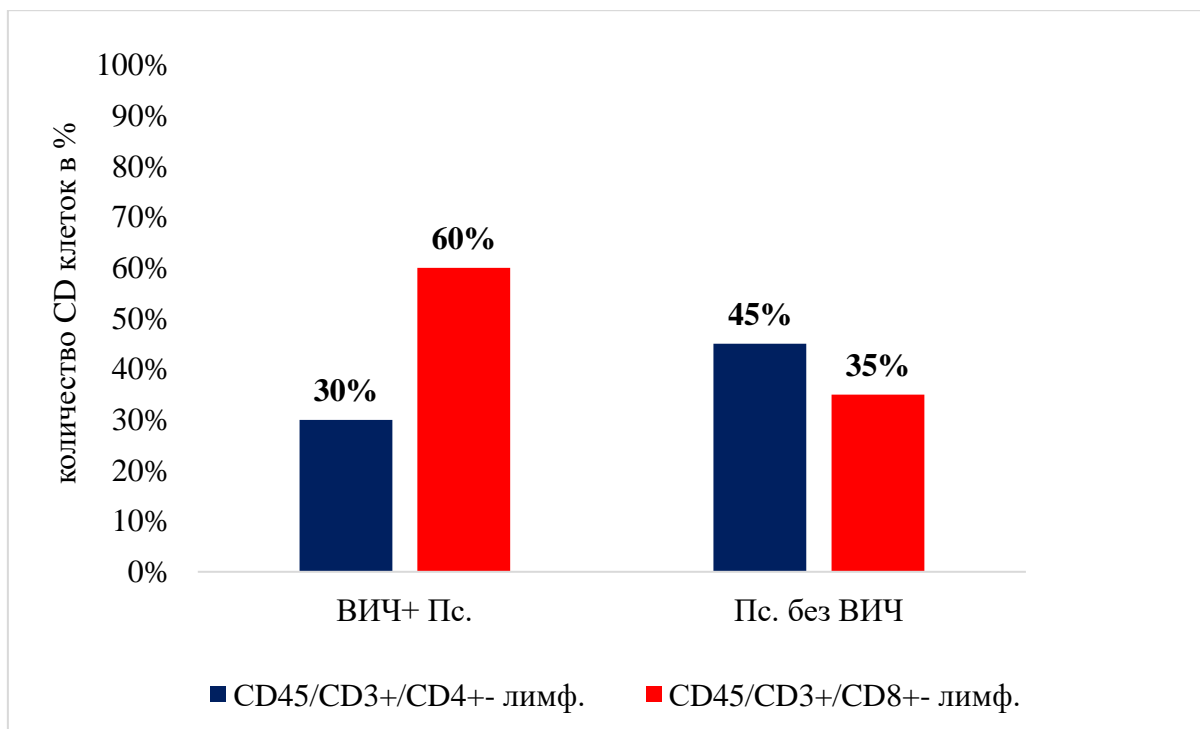


Рисунок 39 - Соотношение CD4+- и CD8+- клеток в коже у больных псориазом в группах I и III

У ВИЧ-инфицированных больных в псориазных бляшках отмечается значимое двукратное превышение количества CD8+- лимфоцитов над количеством CD4+-лимфоцитов. Медиана CD4+- лимфоцитов в коже у ВИЧ-инфицированных больных составила 30%, в группе сравнения - 45% ($p \leq 0,1$).

Далее, для анализа влияния псориаза на течение ВИЧ-инфекции оценивали показатели системного воспаления PLR, NLR, Sii в зависимости от тяжести течения псориаза (индекс PASI). Расчет показателей воспаления был

проведен у 120 больных, из которых ВИЧ-инфицированные составили 60 человек.

Все ВИЧ-инфицированные пациенты получали АРТ. В зависимости от клинической стадии ВИЧ больные распределились: 2-я стадия ВИЧ – 20, 3-я – 20 и 4-я – 20 человек. Полученные результаты отображены в табл.35.

Таблица 35 - Значения показателей системного воспаления в группах в зависимости от значений индекса PASI

Показатели системного воспаления	Группа I (ВИЧ+Пс.) n=60 (M±m)			Группа III (Пс.) n=60 (M±m)			p<0,05
	PASI<10 n=20	PASI 10-20 n=20	PASI>20 n=20	PASI<10 n=20	PASI 10-20 n=20	PASI>20 n=20	
	1	2	3	4	5	6	
PLR	220,7±28,2	262,5±16,1	370,9±35,2	225,4±25,3	243,1±15,2	280,4±28,6	2-5;3-6
NLR	3,3±0,7	4,9±0,5	8,5±1,1	3,4±0,6	4,1±0,6	6,3±0,8	3-6
Sii	250,5±24,3	356,4±23,5	457,6±38,7	248,6±25,5	310,7±20,8	350,8±34,5	2-5;3-6

Примечание: * - различие между показателями значимо (p<0,05)

Таким образом, по мере нарастания тяжести псориаза (увеличения значений PASI) отмечалось значимое увеличение показателей системного воспаления у ВИЧ-инфицированных больных.

Далее, у ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом и у пациентов с псориазом без ВИЧ-инфекции проанализирована концентрация цитокинов IL-17, IL-18, IL-21, INF-γ в сыворотке крови. Была исследована сыворотка 60 человек, у ВИЧ-инф.+Пс. (n=30) и у больных с псориазом (n=30). В обеих когортах было по 10 человек с легким течением псориаза (PASI до 10), по 10 человек со средне-тяжелым (PASI 10-20) и по 10 пациентов с тяжелым псориазом (PASI>20). Полученные результаты представлены в табл.36.

Таблица 36 - Концентрация основных цитокинов (пг/мл) у больных псориазом в группах I и III в зависимости от значений PASI

Цитокины	Группа I (ВИЧ+Пс.) n=30 (M±m)			Группа III (Пс.) n=30 (M±m)			p<0,05
	PASI<10 n=10	PASI 10-20 n=10	PASI>20 n=10	PASI<10 n=10	PASI 10-20 n=10	PASI>20 n=10	
	1	2	3	4	5	6	
IL-18	71,8±17,7	88,5±27,1	117,4±23,2	45,4±21,5	53,1±29,7	66,4±25,3	3-6
IL-21	52,5±5,9	57,9±4,8	69,7±7,4	95,8±12,2	97,1±11,5	118,7±16,1	4-1;5-2;6-3
IL-17	16,3±1,9	17,6±2,5	19,7±2,7	13,7±1,9	15,7±2,6	16,8±2,2	-
INF-γ	40,1±8,9	49,4±9,4	56,3±10,2	19,6±7,4	33,2±7,6	34,8±7,1	1-4;3-6

Учитывая полученный результат, можно предположить, что прямопропорциональное нарастание концентрации цитокинов у ВИЧ-инфицированных больных связано с патогенезом псориаза. При этом, на концентрацию IL-18; IL-21; INF-γ существенное влияние может оказывать ВИЧ-инфекция [35,215,426,465].

Клинический случай:

Больной К. 40 лет, поступил в апреле 2021 г. был госпитализирован для лечения в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ в апреле 2021г.

Диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 3.

Сопутствующий диагноз: Распространенный псориаз, псориазная эритродермия, псориазная артропатия.

ВИЧ- инфекция была выявлена в ноябре 2020 года. Псориаз установлен в феврале 2016 года. Изначально псориаз протекал в виде единичных небольших бляшек на коже волосистой части головы и в области наружной поверхности локтевых суставов. Болезненность в области правого плечевого сустава и мелких суставов стоп появилась весной 2020г. периодически самостоятельно принимал НПВС, за помощью не обращался. Последнее обострение псориаза было в декабре 2020г и проявлялось увеличением

количества кожных высыпаний, выраженной болезненностью правого плечевого сустава, и дискомфортом в области остальных мелких и крупных суставов. С марта 2021г больной начинает прием препаратов АРТ (Тенофовир 300мг х 1 раз в сутки, Долутегравир 50 мг х 1 раз в сутки, Ламивудин 300 мг х 1 раз в сутки). На этом фоне в мае 2021г у пациента развивается эритродермическая форма псориаза, в связи с чем получает системно дексаметазон в виде в/венных инфузий. К началу июня 2021г. эритема кожи существенно уменьшилась, сохраняется болезненность в области суставов.



Рисунок 40 - Больной К. (спина)



Рисунок 41 - Больной К. (грудь, живот)

Локальный статус: Кожные изменения локализованы на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Изменения кожи представлены гиперемизированными пятнами и множественными корками, чешуйками различного размера, «псориатическая триада» положительная. Индекс PASI – 52,3 балла (тяжелое течение).

Из субъективных жалоб: постоянный, умеренно – выраженный, кожный зуд, нарушения сна.

Лабораторное обследование: Общий анализ крови: гемоглобин – 160 г/л; эритроциты - $4,81 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты - $6,42 \times 10^9$ /л; нейтрофилы - $2,44 \times 10^9$ /л; лимфоциты - $2,9 \times 10^9$ /л; тромбоциты- 564×10^9 /л; моноциты - $1,3 \times 10^9$ /л; эозинофилы $0,38 \times 10^9$ /л; базофиллы $0,06 \times 10^9$ /л. СРБ от 12.05.21г – 57,4 мг/л. Тромбоцитарно-лимфоцитарный показатель (PLR) – 194,5 Ед.; Нейтрофильно-лимфоцитарный показатель (NLR) – 0,8 Ед; Индекс системного иммунного воспаления (Sii) – 466,8 Ед.

Иммунный статус: Т-хелперы (CD45/CD3+/CD4+) – 406 клеток/мкл. Т-цитотоксичекие (CD45/CD3+/CD8+) – 1188 кл./мкл.; индекс CD4/CD8 – 0,35

Общий анализ мочи: удельный вес 1021, лейкоциты до 10 в п/зр., белок и глюкоза отрицательные. Кал на скрытую кровь отрицательный.

Биохимическое исследование крови: белок общий 42,2 г/л, альбумин 39,6 г/л, триглицериды 3,21 ммоль/л, холестерин общий 5,3 г/л, глюкоза 4,76 ммоль/л, амилаза 75 ЕД/л, креатинин 116 мкмоль/л, общий билирубин 25,6 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) 97 ЕД/л, АЛТ 140 ЕД/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 85 ЕД/л. Анализы крови на HBs-Ag и anti-HCV – отрицательные.

Проведена диагностическая биопсия кожи межлопаточной области. В представленном биоптате на рис. 42 гистологическая картина больного К., подтверждающая наличие псориаза: отмечается выраженный акантоз в эпидермисе с характерным расширением эпидермальных выростов в базальной области и истончением эпидермиса у наружного края кожи, нарушением кератинизации по типу паракератоза. Скопление лимфоцитов, гистиоцитов, лейкоцитов вокруг капилляров в дерме.

Гистологическое заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных может соответствовать вульгарному псориазу.

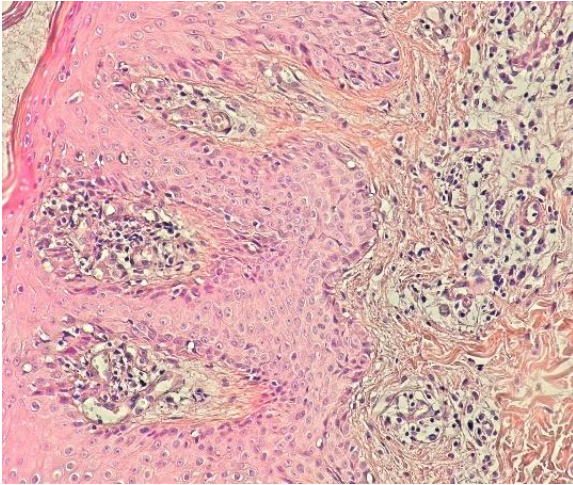


Рисунок 42 - Эпидермис у ВИЧ-инфицированного больного, ув. 400. Окраска препарата - гематоксилин-эозин.

В тоже время при исследовании количества CD4⁺- CD8⁺ лимфоцитов в полученных парафиновых блоках, иммуногистохимическим методом, были получены следующие результаты:



Рис. 43 CD3⁺- лимф.



Рис. 44 CD4⁺-лимф.

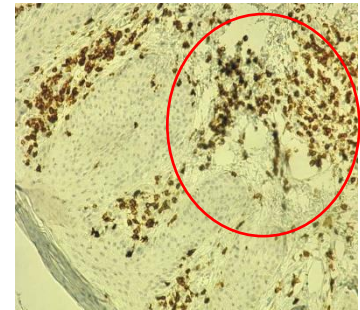


Рис. 45 CD8⁺-лимф.

Иммуногистохимический метод у ВИЧ-инфицированного больного: рис. 43- CD3⁺ лимф. в биоптате (клетки окрашены в золотистый цвет) ув. 400
Рис. 44 и рис. 45 - CD4⁺ лимф. (<15%) и CD8⁺ лимф. (>35%) в зоне воспаления от общего количества CD3⁺ лимф.

Таким образом скопления лимфоцитов на рис. 44 - 45 в зоне воспаления, указывают на существенное преобладание в очаге CD8⁺ лимфоцитов над количеством CD4⁺ лимфоцитов.

В связи с наличием жалоб на болезненность в правом плечевом суставе, подозрением псориатической артропатии, больному К. проведено Ro-обследование правого плечевого сустава. Рентгенологическое заключение приведено ниже.

Рентгенологическое обследование:



Рис. 46 Прав. плечевой сустав



Рис.47 Суставная щель пр. плечевого сустава.

Описание Ro-граммы: На рентгенограмме ПРАВОГО ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА: соотношение костей в суставе правильное. Суставная щель равномерная, не сужена. Края суставной поверхности лопатки с неровным контуром за счет умеренных костных разрастаний. Субакромиальное пространство заметно не сужено. Уплотнение костной структуры и умеренные костные разрастания большого бугорка головки плеча. Кистовидная перестройка костной структуры межбугорковой области плеча. Более выраженные костные разрастания по нижней поверхности акромиального отростка лопатки. Субхондральный склероз и краевые остеофиты суставных поверхностей акромиально-ключичного сочленения, суставная щель представляется суженой.

Заключение: Псориатический артроз правого плечевого сустава 2-й ст.

Таким образом, у более 19% ВИЧ-инфицированных пациентов псориаз впервые развился на фоне обнаружения ВИЧ-инфекции. Помимо этого у ВИЧ-инфицированных больных «тяжелые» формы псориаза связаны со стадиями ВИЧ. На 2-й стадии ВИЧ - генерализованный пустулезный псориаз, пустулез ладонный и подошвенный, акродерматит стойкий [Аллопо], псориаз артропатический встречались от 0,9% до 4,5%, а на 4-й - от 3,6% до 10,8%. Оценка количества случаев артропатического псориаза в зависимости от количества CD4+-лимфоцитов выявила 4,5% ($3,2 \pm 5,8$ (ДИ95%)) случаев при содержании CD4+-лимф. ≥ 500 кл./мл и 9,9% ($7,4 \pm 12,4$ (ДИ95%)) ($p < 0,05$) - при CD4+-лимф. ≤ 199 кл./мл.

Тяжелые формы псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов встречались в 53,6% ($49,3 \pm 57,9$) случаев, в группе без ВИЧ-инфекции - в 26,4% ($23,2 \pm 29,6$) ($p < 0,05$). Помимо этого тяжелое течение псориаза (PASI > 20 баллов) у ВИЧ-инфицированных пациентов на 2-й стадии ВИЧ отмечалось у 7,3%; на 4-й стадии - у 17,3%.

Исследование уровней системного воспаления (PLR, NLR, Sii) позволило установить, что их значения у больных с псориатической эритродермией существенно превышали аналогичные показатели у ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом и у ВИЧ-инфицированных без псориаза.

К лабораторным особенностям псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов можно отнести существенное преобладание в «псориатических бляшках» CD8+-лимфоцитов (60%) над количеством CD4+-лимфоцитов (30%), значимые повышенные концентрации цитокинов: IL-18, INF- γ , и снижение - IL-21 относительно больных с псориазом без ВИЧ-инфекции.

Глава 7. СПЕЦИФИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Для выявления клинических особенностей АтД у ВИЧ-инфицированных больных нами были оценены: продолжительность и частота обострений/рецидивирований АтД в группах, тяжесть течения (индекс SCORAD), а также степень выраженности отдельных симптомов атопического дерматита. Так же было проведено сравнение основных лабораторных показателей связанных с патогенезом АтД.

Сложность диагностики АтД у ВИЧ-инфицированных больных связана с появлением кожной симптоматики, напоминающей АтД за счет повышенной сухости кожи и особенностей работы иммунной системы (повышения уровня IgE, и дисбаланса Th1/Th2) [34,448].

При формировании группы, у всех больных, включенных в исследование, был верифицирован диагноз «атопический дерматит» с использованием основных и дополнительных диагностических критериев разработанных J.M. Hanifin и G.Rajka в 1980 г. [7].

Среди больных АтД, госпитализированных в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ преобладали женщины - 63 (52,5%) против 57 (47,5%), что соответствует данным международных исследований по АтД. [140,176,499]. Средний возраст больных АтД составил $29,6 \pm 7,4$ лет. Распределение больных по возрасту и полу представлено в табл. 37.

Таблица 37 - Распределение ВИЧ инфицированных больных с АтД в зависимости от гендерных особенностей и возраста

Возраст больных	ВИЧ + АтД (n= 120)					
	Всего выявлено		Муж.		Жен.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВИЧ + Атопический дерматит						
20 - 24 лет	23	19,2	10	8,3	13	10,8

Продолжение таблицы 37.

25 - 29 лет	25	20,8	12	10,0	13	10,8
30 - 34 лет	19	15,8	10	8,3	9	7,5
35 - 39 лет	26	21,7	11	9,2	15	12,5
40 – 45 лет	27	22,5	14	11,7	13	10,8
Всего	120	100	57	47,5	63	52,5

По признаку продолжительности заболевания у ВИЧ-инфицированных и у больных без ВИЧ-инфекции существенных особенностей выявлено не было. Так в группе I средняя продолжительность АтД составила - $19,6 \pm 8,4$ года, в группе III – $16,2 \pm 9,9$ года. При этом в группе I 22(18,3%) человека отметили обострение АтД на момент информирования о наличии у них ВИЧ-инфекции.

Исследование продолжительности АтД в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции выявило, что на 2-й стадии ВИЧ-инфекции она составила $18,4 \pm 7,2$ лет, на 3-й – $19,2 \pm 8,1$ и на 4-й - $21,3 \pm 9,9$. Продолжительность АтД при вирусной нагрузке ($\log < 3$) составила - $18,9 \pm 8,7$ лет, при высокой ($\log \geq 5$) - $20,8 \pm 8,1$ лет.

Изучение связи продолжительности АтД с количеством CD4+-лимфоцитов показало, что при нормальном иммунном статусе (CD4+-лимфоциты ≥ 500 клеток/мкл.) продолжительность составила $18,8 \pm 9,1$ лет, при снижении количества CD4+-лимфоцитов до 200 клеток/мкл. - $20,3 \pm 7,7$ лет, а при более выраженной иммуносупрессии менее 200 клеток/мкл. – $19,7 \pm 8,4$ года. Таким образом зависимости продолжительности АтД у ВИЧ инфицированных больных от показателей ВИЧ инфекции нам выявить не удалось. Данный факт может указывать на то, что ВИЧ-инфекция не выступает самостоятельным детерминантом развития АтД.

В связи с тем, что частота обострений АтД отнесена к маркерам тяжести течения заболевания, нами был оценен данный параметр в обеих группах. Обострения АтД в группах I и III исследовалось за последний год, при сборе анамнеза, с учетом кожного статуса пациента на момент осмотра.

Результаты исследования количества обострений у больных АтД в группах I и III представлены на рисунке 48.

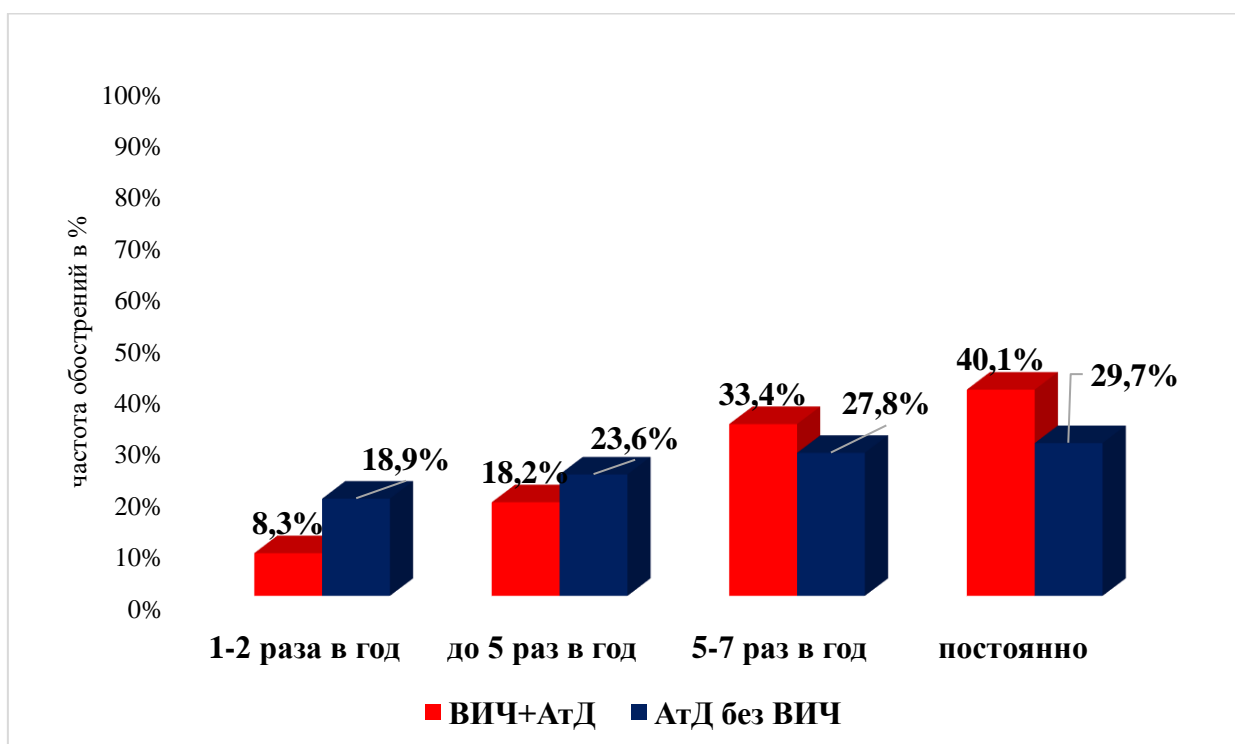


Рисунок 48 - Соотношение частоты обострений АтД в группах I и III

Таким образом, среди ВИЧ инфицированных больных реже фиксировались единичные обострения АтД относительно больных без ВИЧ-инфекции ($p < 0,01$) и наоборот - чаще постоянные обострения ($p < 0,05$).

В связи с тем, что с периодами обострения и ремиссии АтД связаны определенные иммунологические изменения у пациентов мы, проанализировали связь частоты обострений с основными показателями ВИЧ-инфекции – стадией ВИЧ-инфекции, вирусной нагрузкой (количеством копий РНК ВИЧ) и количеством CD4+-лимфоцитов. С этой целью сопоставили частоту обострения АтД в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции. Полученные результаты представлены на рис. 49

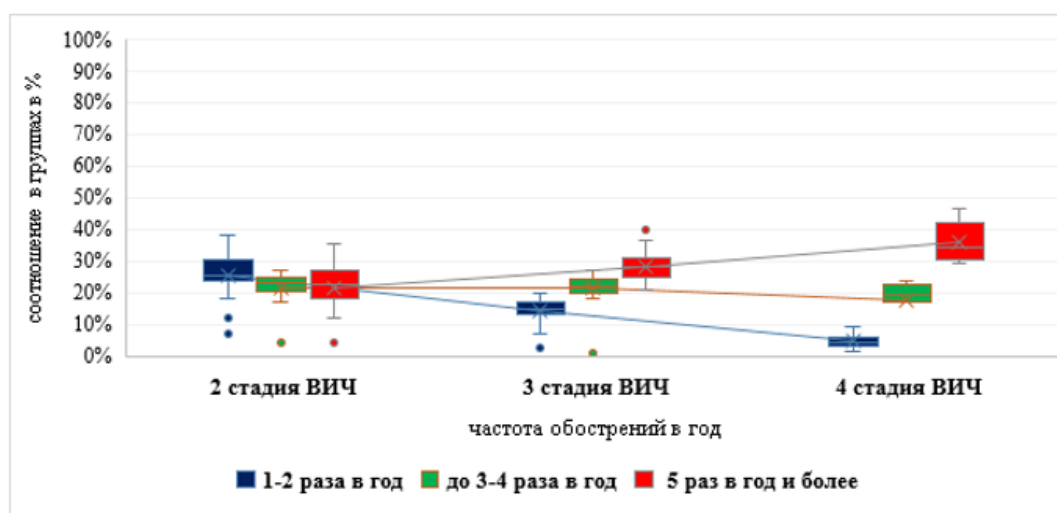


Рисунок 49 - Частота обострений АтД у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от клинической стадии ВИЧ

На рисунке наблюдается нарастание значения медианы частоты обострений АтД при нарастании клинической стадии ВИЧ-инфекции. Так на 4-й стадии ВИЧ-инфекции у больных с АтД редкие обострения встречались у 3,6% больных ($1,1 \pm 6,1$) ДИ 95%), и наоборот, частые - у 36,3% ($29,1 \pm 43,5$) ДИ 95%) ($p < 0,001$).

Далее мы провели сравнение частоты обострений АтД и вирусной нагрузки РНК ВИЧ. Результаты представлены на рисунке 50.

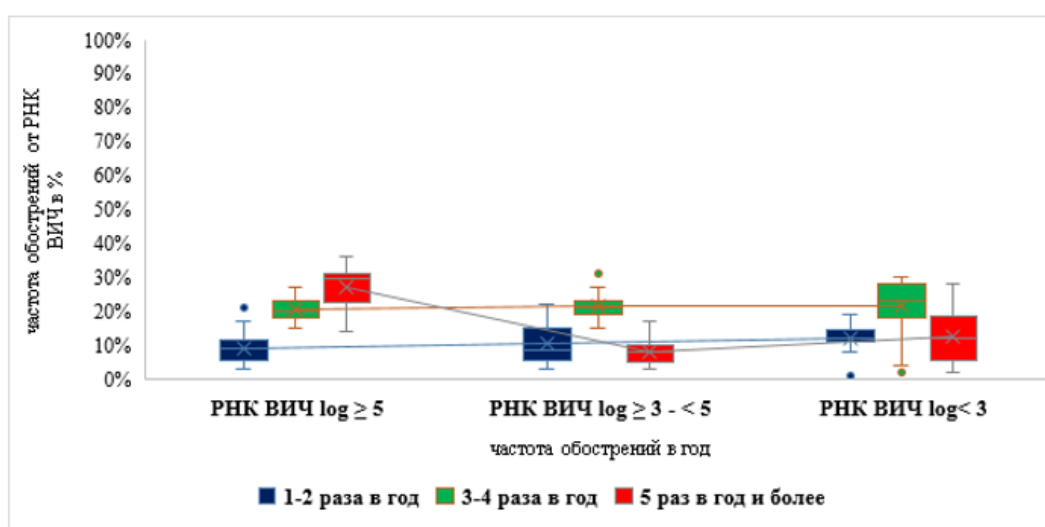


Рисунок 50 - Частота обострений АтД у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ

На представленном рисунке, фиксируется снижение количества частых обострений (5 раз в год и более) по мере снижения величины вирусной нагрузки ($\log \geq 5$) ($p < 0,05$).

При оценке зависимости частоты обострений АтД от количества Т-хелперов у ВИЧ-инфицированных больных, были получены результаты отображенные на рис 51.

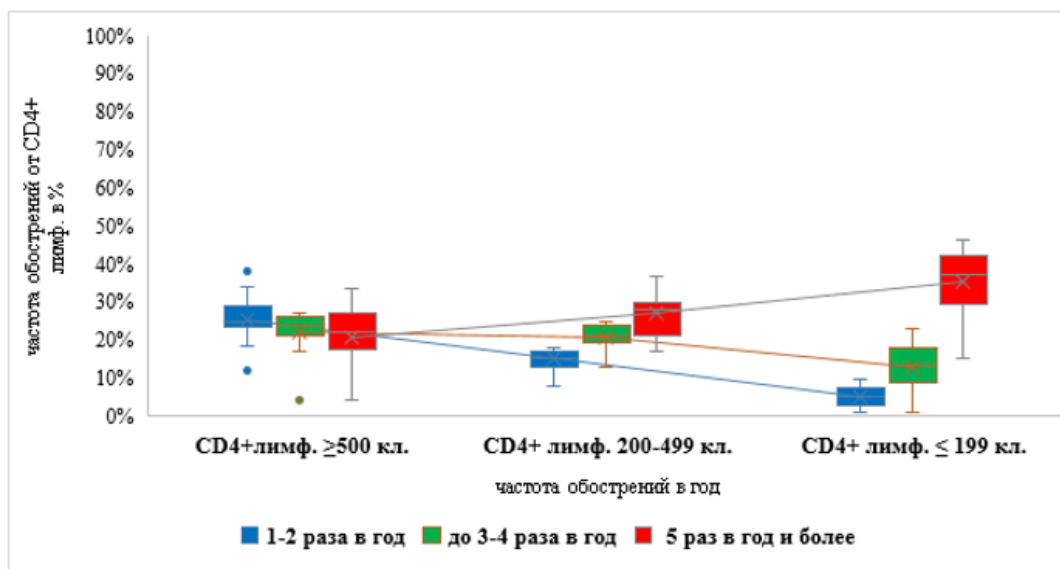


Рисунок 51 - Частота обострений АтД у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от количества CD4+-лимфоцитов

Изменения частоты обострений АтД в зависимости от количества Т-хелперов, носили схожий характер с изменениями характерными для стадий ВИЧ-инфекции. При выраженной иммуносупрессии количество редких обострений (1-2 раза в год) составило 4,4% больных ($1,4 \pm 7,4$) ДИ 95%) и наоборот частых (5 раз и более) - 35,6% ($30,5 \pm 40,7$) ДИ 95%) ($p < 0,001$).

Важным параметром для оценки тяжести дерматоза служит распространенность АтД. Мы оценили распространенность АтД в группах и выделяли три клинические формы АтД – *ограничено-локализованную (ограниченную)* с поражением до 10% кожного покрова больных, *распространенную форму* с поражением от 10 до 50% и *диффузную* с поражением более 50% поверхности кожи пациентов.

Полученные результаты представлены в табл.38.

Таблица 38 - Частота различных клинических форм АтД в группах

Формы АтД в зависимости распространенности кожного процесса	Группа I n=120		Группа III n=120		Критерий Стьюдента p
	Абс.	%(95%ДИ)	Абс.	%(95%ДИ)	
Ограниченная	45	37,5(32,3±42,5)	72	60,0(54,2±65,8)	p<0,05
Распространенная	38	31,7(26,9±36,5)	28	23,3(19,9±26,7)	p<0,05
Диффузная	37	30,8(27,2±34,4)	20	16,7(13,3±20,1)	p<0,05

Таким образом, все три формы АтД встречались в обеих группах больных, при этом ограниченно-локализованная (ограниченная) форма чаще встречалась у больных без ВИЧ-инфекции, а распространенная и диффузная формы - в группе у больных с ВИЧ-инфекцией.

Далее была исследована частота встречаемости различных клинических форм АтД в зависимости от показателей ВИЧ-инфекции. Полученные результаты отображены на рисунке 52.

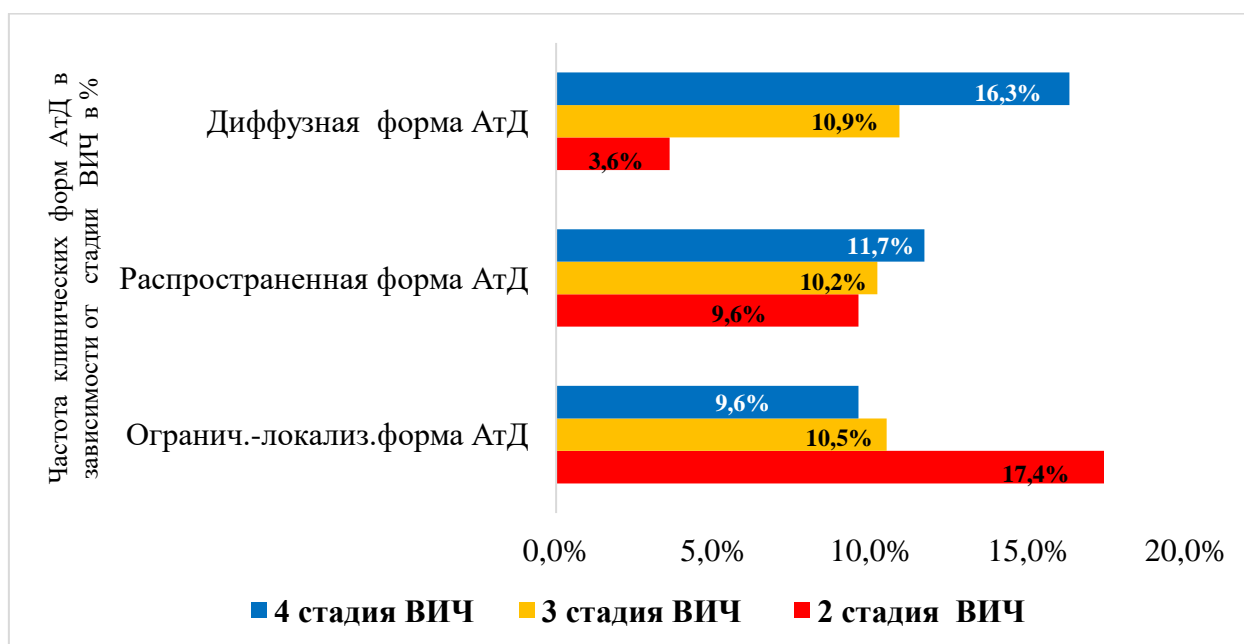


Рисунок 52 - Частоты клинических форм АтД в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции

Как видно на рисунке, отмечается увеличение площади поражения кожи при АтД вместе с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Так на 2-й стадии ВИЧ-инфекции значительно чаще встречаются ограничено-локализованные формы, в отличие от распространенных и диффузных форм АтД - 17,4% (12,6%±22,2%)ДИ95%), 9,6%(6,1%±13,1%)ДИ95%) и 3,6% (1,4%±5,8%)ДИ95%) соответственно ($p<0,05$).

Затем была оценена связь частоты клинических форм АтД и величины вирусной нагрузки РНК ВИЧ (рис. 53).

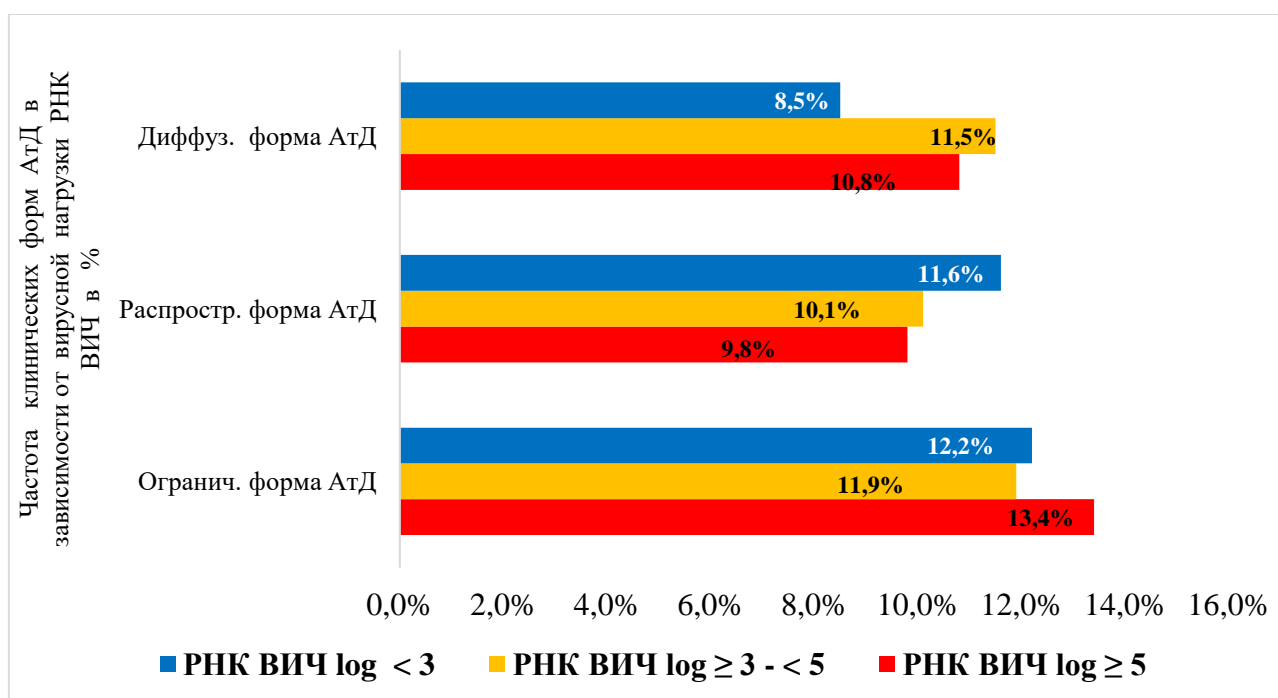


Рисунок 53 - Частота встречаемости клинических форм АтД в зависимости от величины вирусной нагрузки в группе ВИЧ-инфицированных пациентов

Какой-либо выраженной зависимости частоты клинических форм АтД от величины вирусной нагрузки РНК ВИЧ не выявлено.

При исследовании взаимосвязи различных форм АтД от количества Т-хелперов в крови выявлена обратно пропорциональная зависимость, отображенная на рисунке 54.

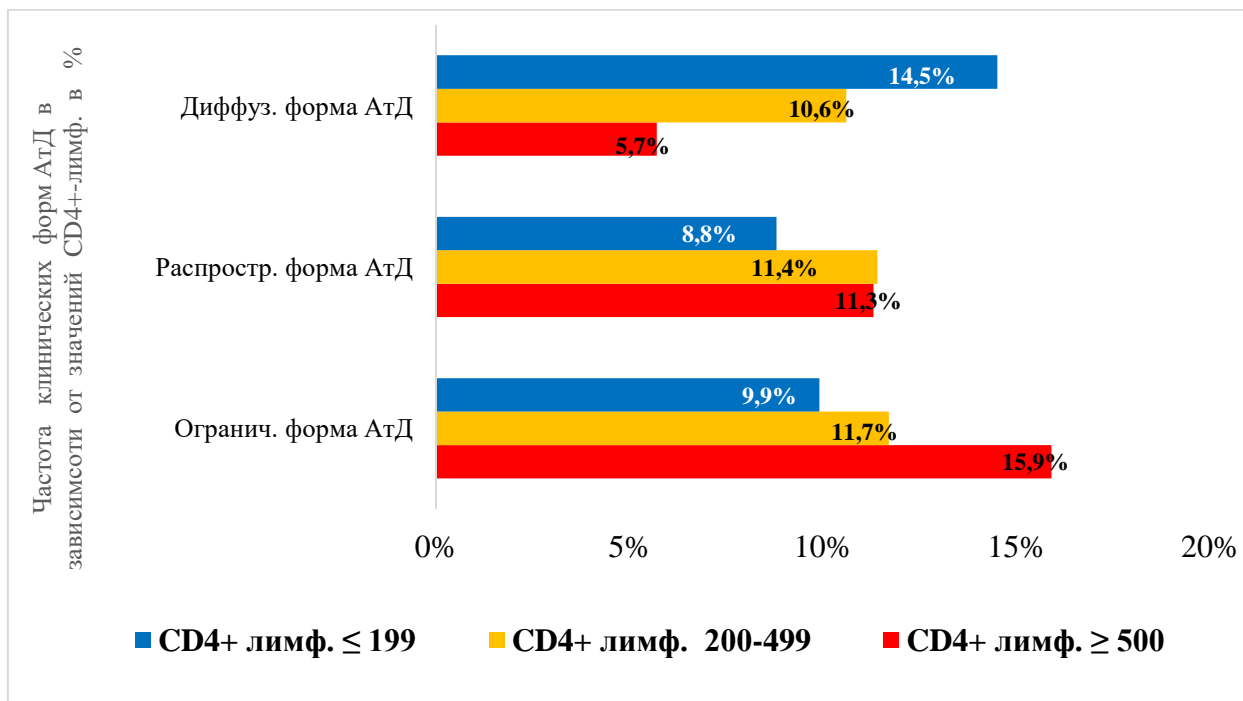


Рисунок 54 - Частота встречаемости различных клинических форм АТД в зависимости от количества CD4+-лимфоцитов

На рисунке 54 отмечается прямо пропорциональное увеличение ограничено-локализованных форм АТД вместе с увеличением количества CD4+-лимфоцитов и наоборот, обратно пропорциональное увеличение диффузных форм по мере уменьшения количества Т-хелперов. Количество ограниченно-локализованных форм АТД при количестве CD4+ лимфоцитов ≥ 500 клеток/мкл. - 15,9% (11,3% \pm 20,5%)ДИ95%), а количество диффузных форм - 5,7% (3,4% \pm 7,6%)ДИ95%) ($p < 0,05$).

7.1. Клиника атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных больных

Клиническая картина АТД у взрослых характеризуется высыпаниями с локализацией на сгибательной поверхности конечностей, на задней поверхности шеи, в заушных областях. Высыпания представлены эритемой, папулами, шелушением кожи, очагами инфильтрации и лихенификации, а также следами от расчесов (эскориацией) и кожными трещинами. У некоторых больных на коже, где ранее отмечалось обострение АТД, после его

разрешения регистрировались участки светлой кожи, или наоборот избыточная пигментация. Наиболее часто ВИЧ-инфицированные с АтД отмечали наличие кожного зуда различной степени интенсивности, на что указали 116 (96,7%) пациентов. Среди больных с АтД без ВИЧ-инфекции эта цифра составила 109 (90,8%) пациентов.

Мы сравнили в группах I (ВИЧ+АтД) и группе III (АтД без ВИЧ) результаты использования интегрального показателя тяжести АтД - индекса SCORAD и представили их в табл.39.

Таблица 39 - Распределение больных в зависимости от тяжести АтД (значения индекса SCORAD)

Значения индекса SCORAD	Группа I (n=120)		Группа III (n=120)		p
	Абс.	%(95%ДИ)	Абс.	%(95%ДИ)	
Легкая	31	25,8(21,5±30,1)	56	46,7(41,5±51,9)	p<0,05
Средне-тяжелая	35	29,2(25,4±33,0)	33	27,5(21,3±33,7)	p≥0,1
Тяжелая	54	45,0(37,8±52,2)	31	25,8(21,2±30,4)	p<0,05

Примечание: различия в группах по признаку тяжести АтД значимы при p<0,05 .

Установлено, что в группе III (АтД без ВИЧ) преобладали больные с легким течением АтД - 46,7% относительно 25,8% в группе I (ВИЧ+АтД). Тяжелое течение АтД значимо чаще встречалось у пациентов с ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции – 45,0% и 25,8%, соответственно.

Исследование зависимости показателя индекса SCORAD от параметров ВИЧ-инфекции позволило получить результаты, отображенные в таблице 40.

Таблица 40 - Зависимость тяжести АтД (индекс SCORAD) от показателей ВИЧ-инфекции

Показатели ВИЧ	Больные ВИЧ+ АтД (n=120)				
	Абс.	%	SCORAD (до 25)	SCORAD (25-50)	SCORAD (>50)
			%(95%ДИ)	%(95%ДИ)	%(95%ДИ)
			1	2	3
Клиническая стадия ВИЧ					
Стадия 2	45	37,5	14,2(12,7±15,7)	14,2(11,3±17,1)	9,2(7,3±11,1)
p			$p^{1-3} < 0,05$	$p^{2-3} < 0,05$	
Стадия 3	38	31,7	9,2(8,1±10,3)	10,8(8,7±12,9)	11,7(9,6±13,8)
p			$p^{1-3} \geq 0,1$	$p^{2-3} \geq 0,1$	
Стадия 4	37	30,8	2,5(1,6±3,4)	4,2(3,3±5,1)	24,2(17,5±30,9)
p			$p^{1-3} < 0,01$	$p^{2-3} < 0,01$	
Количество РНК копий ВИЧ на миллилитр (log10)					
РНК ВИЧ (log ≥ 5)	40	33,3	6,7(5,6±7,8)	10,8(7,4±14,2)	15,8(7,7±23,9)
p			$p^{1-3} \geq 0,1$	$p^{2-3} \geq 0,1$	
РНК ВИЧ (log ≥ 3 - < 5)	42	35,0	10,0(7,4±12,6)	12,5(9,1±15,9)	12,5(8,7±16,3)
p			$p^{1-3} \geq 0,1$	$p^{2-3} \geq 0,1$	
РНК ВИЧ (log < 3)	38	31,7	9,2(7,6±10,8)	5,8(3,4±8,2)	16,7(8,1±25,3)
p			$p^{1-3} \geq 0,1$	$p^{2-3} \geq 0,1$	
Количество CD4+-лимфоцитов на миллилитр					
≥ 500	46	38,3	14,2(12,4±16,0)	13,3(12,3±14,3)	10,8(9,5±12,1)
p			$p^{1-3} < 0,05$	$p^{2-3} < 0,05$	
200 - 499	43	35,8	9,2(8,7±9,7)	11,7(10,5±12,9)	15,0(13,2±16,8)
p			$p^{1-3} < 0,05$	$p^{2-3} < 0,05$	
≤ 199	31	25,8	2,5(1,3±3,7)	4,2(2,6±5,8)	19,2(16,3±22,1)
p			$p^{1-3} < 0,001$	$p^{2-3} < 0,001$	

Примечание: различия между показателями значимы при $p < 0,05$

Полученные результаты имеют схожий характер с результатами оценки связи частоты рецидивирования и основных параметров ВИЧ-инфекции.

В связи с тем, что, по данным литературы, симптомы АтД у ВИЧ-инфицированных пациентов имеют более выраженный характер и не всегда прямолинейно коррелируют со степенью тяжести АтД (SCORAD), мы

сопоставили зависимость степеней выраженности отдельных кожных симптомов и показателей ВИЧ-инфекции. Результаты представлены в таблице 41, где легкая степень симптома оценивалась как 0-1 балл, умеренная – 2 балла и тяжелая – 3 балла.

Таблица 41 - Частота и тяжесть кожных симптомов АтД в группах больных

Симптомы АтД	Степень в баллах	ВИЧ+АтД (n=120)		АтД без ВИЧ (n=120)		Р	χ^2
		Абс.	%(95%ДИ)	Абс.	%(95%ДИ)		
эритема	легкая	13	10,8 (8,1±13,5)	16	13,3(10,8±15,8)	0,143	4,3
	умеренная	21	17,5(15,2±19,8)	10	8,3(6,4±10,2)	0,013	68,4
	тяжелая	24	20,0(18,5±21,5)	11	9,2(7,5±10,9)	0,005	114,6
отеки/папулы	легкая	17	14,2(11,4±17,0)	16	13,3(11,2±15,4)	0,253	0,1
	умеренная	21	17,5(16,4±18,6)	12	10,0(8,4±11,6)	0,001	21,3
	тяжелая	25	20,8(18,7±22,9)	14	11,7(9,2±14,2)	0,009	57,6
корки/мокнутые	легкая	19	15,8(12,3±19,3)	15	12,5(10,1±14,9)	0,263	3,34
	умеренная	24	20,0(18,7±21,3)	17	14,2(11,3±17,1)	0,012	18,3
	тяжелая	29	24,2(20,7±27,7)	19	15,8(12,8±18,8)	0,014	57,2
эксориации	легкая	21	17,5(15,4±19,6)	19	15,8(11,4±20,2)	0,243	2,32
	умеренная	28	23,3(18,5±28,1)	23	19,2(17,6±20,8)	0,128	3,4
	тяжелая	40	33,3(28,6±38,0)	22	18,3(16,5±20,1)	0,012	62,8
лихенификация	легкая	22	18,3(15,7±20,9)	20	16,7(14,1±19,3)	0,263	0,4
	умеренная	27	22,5(17,3±27,7)	19	15,8(12,7±18,9)	0,127	4,1
	тяжелая	29	24,2(21,7±26,7)	25	20,8(17,6±24,0)	0,165	3,2
сухость кожи	легкая	20	16,7(14,4±19,0)	22	18,3(15,2±21,4)	0,132	2,8
	умеренная	25	20,8(17,5±24,1)	26	21,7(17,6±25,8)	0,121	3,3
	тяжелая	47	39,2(35,6±42,8)	25	20,8(18,5±23,1)	0,006	114,6
зуд	легкий	27	22,5(17,8±27,2)	26	21,7(17,1±26,3)	0,227	1,3
	умеренный	35	29,2(26,7±31,7)	25	20,8(17,9±23,7)	0,013	64,2
	тяжелый	46	38,3(34,6±42,0)	14	11,7(9,3±14,1)	0,006	166,3

Примечание: межгрупповое различие значимо при $p < 0,05$.

Из полученной таблицы следует, что у ВИЧ-инфицированных больных все кожные симптомы, за исключением лихенификации, имеют более выраженную манифестацию.

7.1.1 Лабораторные показатели атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных больных

С целью верификации диагноза АтД в группе I - у 20 человек и в группе III – также у 20 пациентов, на базе лаборатории патологии клетки при критических состояниях «ФГБУ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского», было проведено гистологическое исследование кожных биоптатов. Существенных морфологических различий дерматоза у ВИЧ-инфицированных больных и больных без ВИЧ-инфекции выявлено не было. При микроскопии гистологических препаратов у пациентов обеих групп определялись морфологические признаки АтД, включающие в себя: утолщение кожного эпителия с удлинением межсосочковых отростков, за счет пролиферации базального и шиповатого слоев кератиноцитов (акантоз) и отек эпидермиса, за счет скопления жидкости между клетками шиповидного слоя (спонгиоз), а также клеточные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов. Гистологическое заключение – морфологическая картина соответствует атопическому дерматиту.

Затем из парафиновых блоков было проведено иммуногистохимическое исследование с целью определения количественного содержания CD45/CD3+/CD4+- и CD45/CD3+/CD8+-лимфоцитов в коже. Исследование проводили на базе патоморфологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. Выявленные особенности представлены на рисунке 55.

У ВИЧ-инфицированных больных с АтД отмечается увеличение количества CD8+-лимфоцитов в коже. У этих больных фиксировалось существенное повышение количества CD8+- лимфоцитов относительно CD4+-лимфоцитов. Медиана количества CD4+- лимфоцитов в коже у ВИЧ-инфицированных больных составила 35%, в группе сравнения - 50% ($p \leq 0,1$).

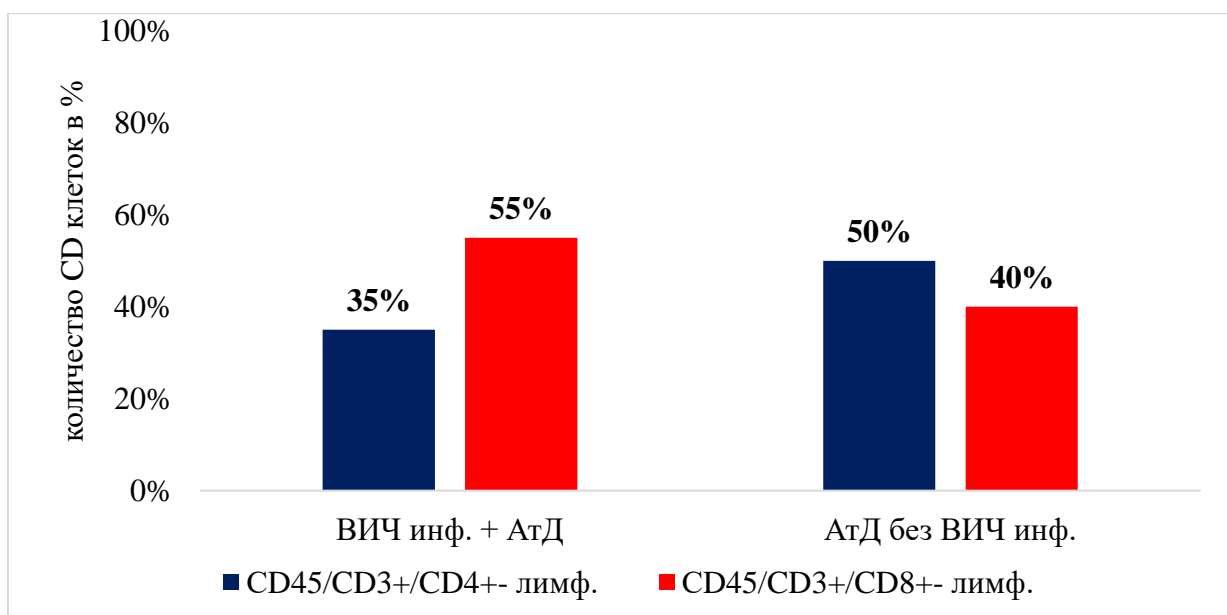


Рисунок 55 - Соотношение CD4+- и CD8+- клеток в коже у больных atopическим дерматитом в группах I и III

Далее мы, оценили в обеих группах показатели системного воспаления. Сравнили показатели PLR, NLR и индекс Sii в зависимости от значений SCORAD. Полученные результаты отображены на рис. 56.

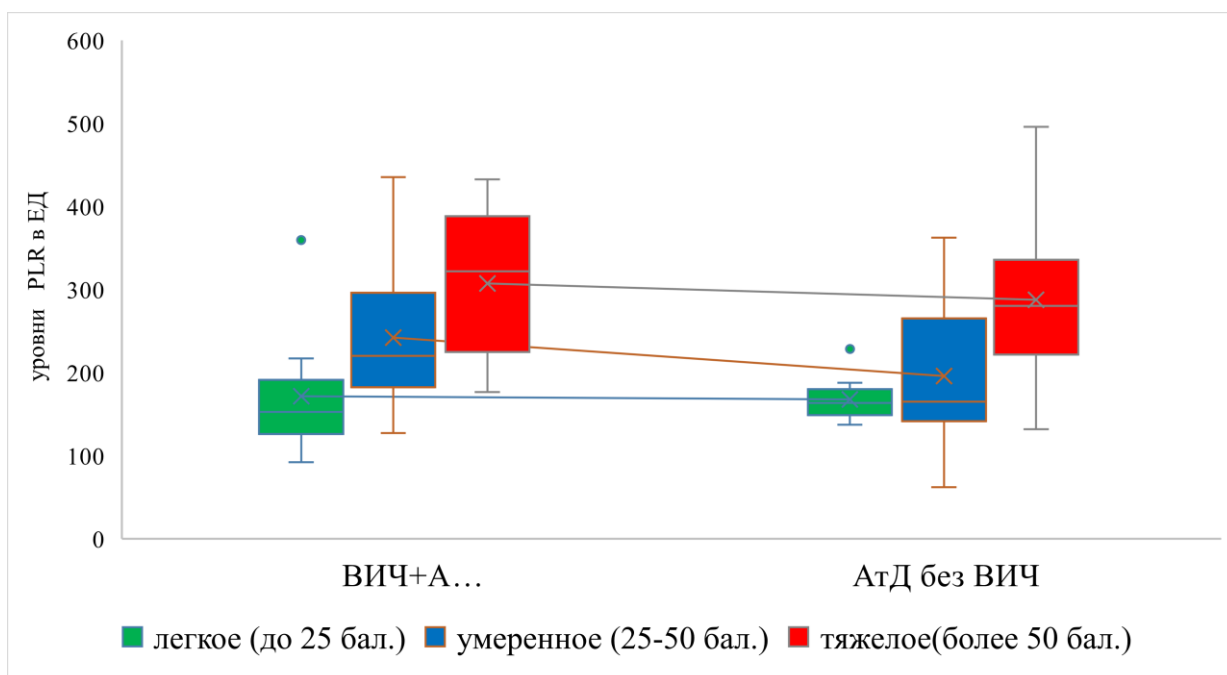


Рисунок 56 - Показатель системного воспаления PLR в группах в зависимости от значений индекса SCORAD

Таким образом, на графике в группах отмечаются выраженные изменения показателя PLR, связанные с нарастания тяжести АтД. Похожая динамика показателя фиксировалась в обеих группах. Медиана значений PLR при легком течении АтД у больных без ВИЧ инфекции проходила на уровне 167,65(135,4±187,9)ДИ95%), у ВИЧ-инфицированных больных - на уровне 171,9(92,1±217,1)ДИ95%), при тяжелом течении АтД - на уровне 287,8(132,1±496,3)ДИ95%) и 322,2(176,8±432,7)ДИ95%) ($p < 0,05$) соответственно.

Дальнейшие исследования оценки связи тяжести АтД (SCORAD) и показателей NLR у больных из группах I и III отображены на рисунке 57.

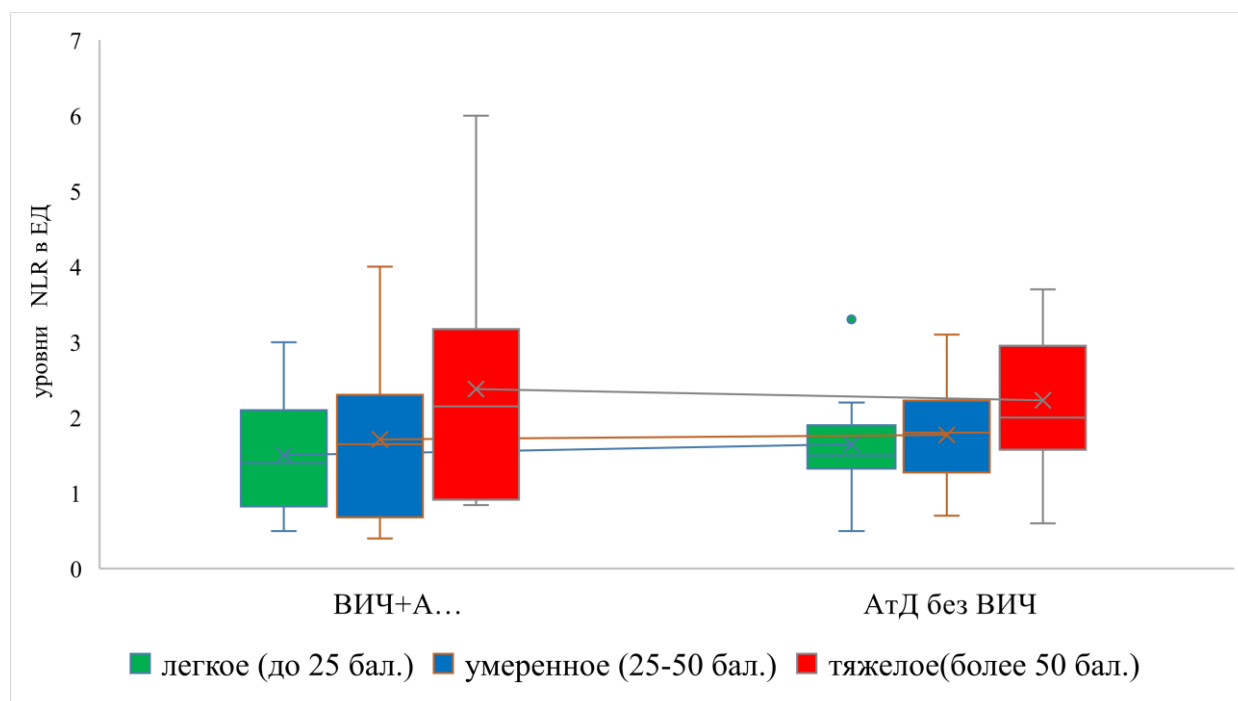


Рисунок 57 - Уровни показателя NLR в группах I и III, в зависимости от значений SCORAD

Были получены сходные изменения показателей NLR и PLR в группах. Медиана значений NLR при легком течении АтД проходила в группе I на уровне 1,65(0,5±2,2)ДИ95%), в группе III – на уровне 0,83(0,5±3,0)ДИ95%), при тяжелом течении - на уровне 2,38(0,82±6,0)ДИ95%) и 1,6(0,6±5,4)ДИ95%), соответственно ($p < 0,05$).

Взаимосвязь показателя SCORAD и индекса системного иммунного воспаления (Sii) у больных из групп I и III отображена на рисунке 58.

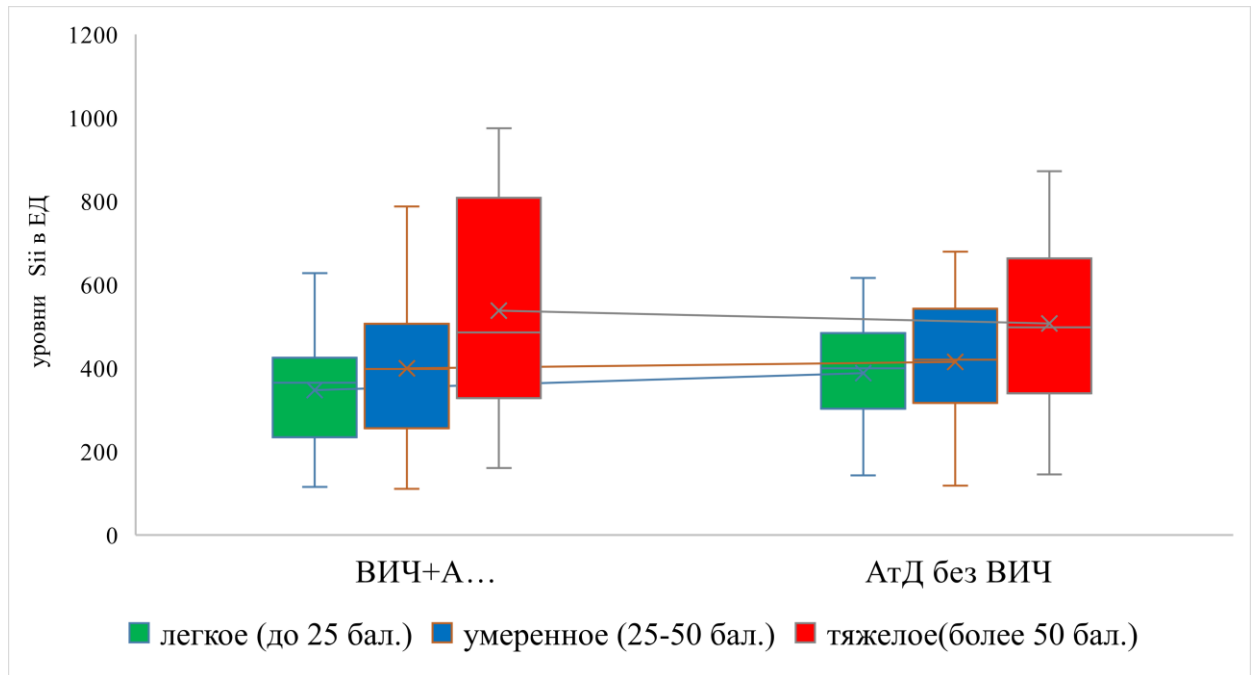


Рисунок 58 - Показатели уровней индекса Sii в группах I и III, в зависимости от тяжести АтД (индекс SCORAD)

Динамика изменений индекса системного иммунного воспаления Sii в зависимости от показателей SCORAD имеет сходный характер с предыдущими двумя графиками. Медиана значений Sii при легком течении АтД проходила в группе I на уровне $396,7(142,6 \pm 615,7)$ ДИ95%, в подгруппе без ВИЧ-инфекции – на уровне $384,4(115,2 \pm 627,6)$ ДИ95%, при тяжелом течении - на уровне $527,7(160,7 \pm 975,2)$ ДИ95% и $477,6(145,3 \pm 872,3)$ ДИ95%, соответственно, $p < 0,05$.

В связи с тем, что INF- γ и IgE относят к ключевым иммуноглобулинам патофизиологического процесса при АтД, а ВИЧ-инфекция влияет на продукцию этих иммуноглобулинов, мы сравнили содержание общего IgE и INF- γ в группах больных. Полученные результаты представлены в табл. 42.

Таблица 42 - Содержание общего IgE и INF- γ в группах в зависимости от показателей SCORAD

Группы больных	SCORAD до 25 бал. n=20, M \pm m	SCORAD 25-50 бал. n=20, M \pm m	SCORAD > 50 бал. n=20, M \pm m	P<0,05
	1	2	3	
Содержание IgE общего МЕ/мл (N – 0 до 100)				
Группа I n=60	250,7 \pm 50,5	475,8 \pm 110,3	1370,6 \pm 452,4	1-2,1-3,2-3
Группа III n=60	173,4 \pm 56,8	247,1 \pm 96,5	828,3 \pm 162,4	1-3,2-3
Содержание INF γ в группах				
Группа I n=60	19,45 \pm 3,31	23,43 \pm 4,12	30,91 \pm 5,26	1-3
Группа III n=60	15,31 \pm 3,24	19,46 \pm 4,17	21,78 \pm 4,92	-

Примечание: различие между показателями значимо при p<0,05).

Из таблицы 42 следует, что при нарастании тяжести АтД в обеих группах отмечалось нарастание содержания общего IgE и INF γ , но более выраженное - в группе у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Таким образом среди госпитализированных в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ ВИЧ-инфицированных пациентов с АтД было больше женщин 63 (52,5%), чем мужчин 57 (47,5%). Изучение продолжительности АтД в зависимости от клинической стадии ВИЧ-инфекции установило, что на 2-й стадии длительность АтД была 18,4 \pm 7,2 лет, на 3-й – 19,2 \pm 8,1 лет и на 4-й- 21,3 \pm 9,9 лет.

Исследование частоты обострений АтД в зависимости от стадии ВИЧ выявило, что на 4-й стадии редкие обострения встречались у 3,6% больных (1,1 \pm 6,1) ДИ 95%), и наоборот, частые - у 36,3% (29,1 \pm 43,5) ДИ 95%) (p<0,001). Исследование связи частоты обострений и количества Т-хелперов, установило, что при выраженной иммуносупрессии (CD4+- лимф. \leq 199 кл./мл) количество редких обострений (1-2 раза в год) составило 4,4% (1,4 \pm 7,4) ДИ 95%) и наоборот частых (5 раз и более) - 35,6% (30,5 \pm 40,7) ДИ 95%) (p<0,001). Изучение вопроса связи клинических форм АтД и стадий ВИЧ, выявило, что

на 2-й стадии ВИЧ-инфекции значимо чаще встречаются ограничено-локализованные формы и реже - распространенные и диффузные формы АтД - 17,4% (12,6%±22,2%)ДИ95%), 9,6% (6,1%±13,1%)ДИ95%) и 3,6% (1,4%±5,8%)ДИ95%), соответственно ($p < 0,05$).

Сочетание тяжести АтД и стадий ВИЧ-инфекции выглядело следующим образом: на 2-й стадии ВИЧ легкое течение АтД (индекс SCORAD до 25 баллов) было у 14,2% (12,7±15,7) пациентов, тяжелое течение АтД (индекс SCORAD более 50 баллов) - у 9,2% (7,3±11,1). На 4-й стадии ВИЧ легкое течение АтД – у 2,5% (1,6±3,4) и тяжелое течение – у 24,2% (17,5±30,9) пациентов. Кожные симптомы АтД у ВИЧ-инфицированных пациентов так же имели значимо более тяжелое проявление относительно больных без ВИЧ.

Иммуногистохимическое исследование количества CD8+ и CD4+-лимфоцитов в коже установило, что медиана количества CD4+- лимфоцитов в коже у ВИЧ-инфицированных больных составила 35%, в группе без ВИЧ-инфекции - 50% ($p \leq 0,1$).

Показатели системного воспаления PLR, NLR и индекс Sii так же значимо нарастали у ВИЧ-инфицированных пациентов вместе с нарастанием тяжести АтД. Содержание IgE и $INF\gamma$ у ВИЧ-инфицированных пациентов с АтД нарастали вместе с тяжестью АтД и были значимо выше относительно пациентов без ВИЧ-инфекции.

Глава 8. ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

8.1 Клинические и патофизиологические особенности ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов

Вопросу влияния АРТ на течение ВД у ВИЧ-инфицированных больных уделяется большое внимание [69,79,416].

В связи с тем, что начало ВД может быть связано с ВИЧ-инфицированием, многие исследователи себорейного дерматита, псориаза и зудящих дерматозов, в первую очередь, считают обязательным назначение АРТ, с одновременным добавлением препаратов для лечения ВД [90,229,416]. Помимо этого, актуальным остается вопрос о влиянии АРТ на качество жизни у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Нами оценено влияние АРТ на качество жизни пациентов и на течение самих ВД. С этой целью проведено сравнение данных параметров в подгруппах IA и IB.

Больные подгруппы IA получали АРТ не менее 3-х месяцев на момент включения в исследование. Пациенты подгруппы IB не получали АРТ на момент включения в исследование и весь период наблюдения.

8.1.1 Влияние АРТ на показатели качества жизни и системного воспаления у ВИЧ-инфицированных больных с воспалительными дерматозами

Влияние АРТ на качество жизни ВИЧ-инфицированных больных оценивалось с применением компьютерной версии опросника SF-36, результаты представлены на рис. 59.

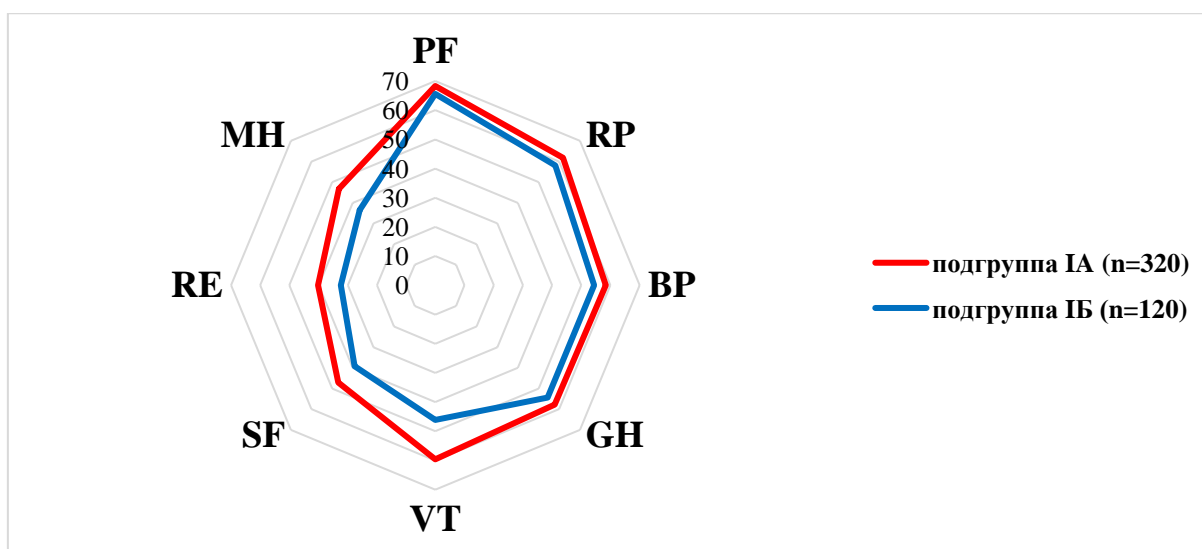


Рисунок 59 - Влияние АРТ на качество жизни пациентов с воспалительными дерматозами

Как видно на рисунке 59, факт получения АРТ оказывает незначительное влияние на показатели по шкалам, объединенным в физический компонент здоровья - (PH) = PF+RP+BP+GH. Медиана составила 61,6 [57,8-68,3] в подгруппе IA, и 58,1 [54,4-65,6] - в подгруппе IB. Относительно показателей по шкалам психологической компоненты здоровья - (MH) = VT+SF+RE+MH медиана в подгруппе IA составила 48,4 [40,2-59,6] и в подгруппе IB - 36,8 [32,4-46,1].

Исследование количества обострений СД в подгруппах, по признаку получения пациентами АРТ представлено в табл. 43.

Таблица 43 - Частота обострений себорейного дерматита в зависимости от наличия АРТ

Частота обострений СД за год	подгруппа IA (АРТ+) n=141		подгруппа IB (АРТ-) n=69		p<0,05
	Абс.	%	Абс.	%	
		1		2	
1-2 раза в год	56	39,7	6	8,7	1-2
до 5 раз в год	44	31,2	12	17,4	1-2
5-7 раз в год	24	17,0	23	33,3	2-1
постоянно	17	12,1	28	40,6	2-1

Примечание: различие показателей в подгруппах значимо при p<0,05.

У ВИЧ-инфицированных больных с АРТ отмечается статистически значимое уменьшение количества обострений СД, по сравнению с подгруппой без АРТ ($p < 0,05$) (см. таб. 43).

Оценка влияния АРТ на тяжесть течения себорейного дерматита у пациентов с ВИЧ-инфекцией представлена в табл. 44.

Таблица 44 - Степень тяжести себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от наличия АРТ

Значения индекса SDASI	подгруппа IA (АРТ+) n=141		подгруппа IB (АРТ-) n=69		p<0,05
	Абс.	%	Абс.	%	
		1		2	
Легкая (SDASI 0-5,4 бал.)	44	31,2	7	10,1	1-2
Средне-тяжелая (SDASI 5,5-8,4 бал.)	52	36,9	24	34,8	-
Тяжелая (SDASI >8,5 бал.)	45	31,8	38	55,1	2-1

Примечание: различие показателей в подгруппах значимо при $p < 0,05$.

Полученные данные указывают на то, что легкое течение себорейного дерматита значимо чаще встречалось среди ВИЧ-инфицированных пациентов на АРТ, в то время, как тяжелые формы себорейного дерматита, наоборот, значимо чаще наблюдали у больных без АРТ.

Исследование влияния АРТ на тяжесть течения псориаза у пациентов с ВИЧ-инфекцией представлено в табл. 45.

Таблица 45 - Степень тяжести псориаза у ВИЧ-инфицированных больных в подгруппах сравнения

Значения индекса PASI	подгруппа IA (АРТ+), n=83		подгруппа IB (АРТ-) n=27		p<0,05
	Абс.	%	Абс.	%	
		1		2	
Легкая (PASI <10 бал.)	17	20,5	2	7,4	1-2
Средне-тяжелая (PASI 10-20 бал.)	25	30,1	7	25,9	-
Тяжелая (PASI >20 бал.)	41	49,4	18	66,7	2-1

Примечание: различие показателей в подгруппах значимо при $p < 0,05$. Полученные данные указывают на то, что легкое течение псориаза значимо чаще встречалось среди ВИЧ-инфицированных на АРТ, а тяжелые формы псориаза - значимо чаще в подгруппе без АРТ.

Влияние АРТ на течение атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных больных в подгруппах сравнения представлено в табл. 46.

Таблица 46 - Степень тяжести атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от наличия АРТ

Значения индекса SCORAD	подгруппа IA (АРТ+) n=96		подгруппа IB (АРТ-) n=24		p<0,05
	Абс.	%	Абс.	%	
		1		2	
Легкая (SCORAD <25 бал.)	28	29,2	3	12,5	1-2
Средне-тяжелая (SCORAD 25 -50 бал.)	29	30,2	6	25,0	-
Тяжелая (SCORAD >50 бал.)	39	40,6	15	62,5	2-1

Примечание: различие между показателями в подгруппах значимо при $p < 0,05$.

Таким образом, АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами (СД, Пс. АтД) приводила к увеличению числа больных с легкой степенью течения заболевания вне зависимости от вида дерматоза. Отсутствие АРТ приводило к нарастанию числа пациентов с тяжелой степенью течения данных дерматозов..

Далее была проанализирована связь обострений ВД с основными показателями ВИЧ инфекции – клинической стадией, вирусной нагрузкой и уровнем CD4+-лимфоцитов. Результаты представлены в таблице 47.

Таблица 47 - Частота обострений ВД у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от получения АРТ

Показатель ВИЧ	Больные ВИЧ+ ВД (n=440)											
	подгруппа IA (АРТ+) (n=320)						подгруппа IB (АРТ-) (n=120)					
	Абс.	%	Частота обострений ВД				Абс.	%	Частота обострений ВД			
			1-2 р/год	3-5 р/год	5-7 р/год	Постоянно			1-2 р/год	3-5 р/год	5-7 р/год	Постоянно
			Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%			Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%
1			2	3	4	5			6	7	8	
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции												
Стадия 2	89	27,8	36/11,3	25/7,8	18/5,6	7/2,2	35	29,2	3/2,5	5/4,2	14/11,7	13/10,8
p			p¹⁻⁴<0,01	p²⁻⁴<0,01	p³⁻⁴<0,05	p⁴			p⁵⁻⁸<0,01	p⁶⁻⁸<0,05	p⁷⁻⁸>0,1	p⁸
Стадия 3	108	33,8	35/10,9	28/8,8	31/9,7	14/4,4	38	31,6	3/2,5	8/6,7	13/10,8	14/11,7
p			p¹⁻⁴<0,01	p²⁻⁴<0,05	p³⁻⁴<0,05	p⁴			p⁵⁻⁸<0,01	p⁶⁻⁸<0,05	p⁷⁻⁸>0,1	p⁸
Стадия 4	123	38,4	23/7,2	25/7,8	30/9,4	45/14,1	47	39,2	2/1,7	8/6,7	18/15,0	19/15,8
p			p¹⁻⁴<0,05	p²⁻⁴<0,01	p³⁻⁴<0,05	p⁴			p⁵⁻⁸<0,001	p⁶⁻⁸<0,05	p⁷⁻⁸>0,1	p⁸
Количество РНК копий ВИЧ на миллилитр												
log ≥ 5	95	29,7	3/0,9	27/8,4	28/8,8	37/11,6	41	34,2	2/1,7	6/5,0	13/10,8	20/16,7
p			p¹⁻⁴<0,001	p²⁻⁴>0,1	p³⁻⁴>0,05	p⁴			p⁵⁻⁸<0,001	p⁶⁻⁸<0,05	p⁷⁻⁸>0,05	p⁸
log ≥ 3 - < 5	114	35,6	9/2,8	29/9,1	34/10,6	42/13,1	40	33,3	3/2,5	8/6,7	14/11,7	15/12,5
p			p¹⁻⁴<0,01	p²⁻⁴<0,05	p³⁻⁴<0,05	p⁴			p⁵⁻⁸<0,01	p⁶⁻⁸<0,05	p⁷⁻⁸>0,1	p⁸
log < 3	111	34,7	49/15,3	30/9,4	20/6,3	12/3,7	39	32,5	6/5,0	8/6,7	13/10,8	12/10,0
p			p¹⁻⁴<0,001	p²⁻⁴<0,01	p³⁻⁴<0,05	p⁴			p⁵⁻⁸<0,01	p⁶⁻⁸<0,05	p⁷⁻⁸>0,1	p⁸
Количество CD4+лимфоцитов, клеток/мкл.												
≥ 500	103	32,2	67/20,9	20/6,3	12/3,8	4/1,3	34	28,3	4/3,3	8/6,7	10/8,3	12/10,0
p			p¹⁻⁴<0,001	p²⁻⁴<0,01	p³⁻⁴<0,05	p⁴			p⁵⁻⁸<0,01	p⁶⁻⁸<0,05	p⁷⁻⁸<0,05	p⁸
200 - 499	109	34,1	20/6,3	21/6,6	40/12,5	28/8,8	39	32,5	2/1,7	6/5,0	15/12,5	16/13,3
p			p¹⁻⁴>0,05	p²⁻⁴<0,05	p³⁻⁴>0,05	p⁴			p⁵⁻⁸<0,001	p⁶⁻⁸<0,01	p⁷⁻⁸>0,1	p⁸
≤ 199	108	33,8	14/4,4	17/5,3	35/10,9	42/13,2	47	39,2	1/0,8	7/5,8	18/15,0	21/17,5
p			p¹⁻⁴>0,01	p²⁻⁴<0,01	p³⁻⁴<0,05	p⁴			p⁵⁻⁸<0,001	p⁶⁻⁸<0,01	p⁷⁻⁸>0,05	p⁸

Примечание: различия показателей значимы при $p < 0,05$.

Установлено, что на 2-й и 3-й стадиях ВИЧ-инфекции у больных с воспалительными дерматозами на АРТ преобладали обострения ВД с частотой 1-2 раза в год, а на 4-й стадии ВИЧ-инфекции - обострения ВД чаще носили «постоянный» характер.

В подгруппе ВИЧ-инфицированных с воспалительными дерматозами без АРТ на 2-й и 3-й стадиях ВИЧ-инфекции обострение воспалительных дерматозов регистрировали от 5 до 7 раз в год. На 4-й стадии ВИЧ-инфекции отмечали до 19% случаев постоянного обострения дерматозов.

При высокой вирусной нагрузке РНК ВИЧ частота обострений ВД варьировала от более 5-7 раз в год до постоянных обострений. При умеренной и низкой вирусной нагрузке значимо преобладала частота обострений ВД 1-2 раза в год.

В группе не получающих АРТ значимо доминировала частота обострений ВД 5-7 раз в год, либо обострения имели постоянную форму и так же зависели от вирусной нагрузки.

При нормальном иммунном статусе у пациентов на АРТ значимо превалировала частота обострения ВД 1-2 раза в год. По мере снижения количества CD4+-лимфоцитов частота обострений ВД увеличивалась до 3-5 раз в год.

В группе без АРТ значимо преобладала частота обострения ВД 5-7 раз в год, либо отмечали постоянные обострения ВД.

Схожая картина отмечалась и при оценке зависимости частоты обострений ВД от количества CD4+-лимфоцитов в периферической крови. При этом зависимости частоты обострений ВД от вирусной нагрузки в подгруппе IB установить не удалось.

8.1.2 Мониторинг динамики воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных на фоне АРТ

Используя изменение кожной симптоматики у больных в группе I, нами был разработан принцип клинического мониторинга состояния ВИЧ-инфицированных пациентов. На основе анализа дерматологического индекса

тяжести заболевания (DIDS) (см. приложение 4) и индекса системного иммунного воспаления S_{ii} в динамике (0-5неделя) определена степень корреляции индекса S_{ii} с тяжестью течения воспалительных дерматозов. Полученные результаты представлены в табл. 48

Таблица 48 - Корреляционная связь индекса системного иммунного воспаления (S_{ii}) и тяжести воспалительных дерматозов (DIDS) у ВИЧ-инфицированных больных на АРТ

Показатели	Подгруппа I А АРТ+ (n=320)		Коэффициент корреляции - r	Уровень значимости - p
	M±m 0-я нед.	M±m 5-я нед.		
DIDS - Ограниченная форма ВД (поражено до 5% поверхности кожи) (n=68)				
S_{ii}	365,3±39,8	347,1±42,6		
Медиана	369,6	341,4	- 0,897	<0,01
DIDS - Легкая степень ВД (поражено от 5% до 20% поверхности кожи) (n=105)				
S_{ii}	402,6±55,1	374,4±54,7		
Медиана	405,3	368,7	- 0,842	<0,01
DIDS - Умеренная степень ВД (поражено от 20% до 90%) (n=137)				
S_{ii}	467,8±59,6	448,2±61,5		
Медиана	474,2	439,6	- 0,891	<0,01
DIDS - Тяжелая степень ВД (поражено более 90%) (n=10)				
S_{ii}	534,7±73,1	518,7±70,2		
Медиана	545,4	506,8	- 0,823	<0,01

Примечание: M±m – средние значения индекса системного иммунного воспаления S_{ii} .

Таким образом установлена сильная обратная взаимосвязь индекса системного иммунного воспаления S_{ii} с тяжестью воспалительного дерматоза.

Результаты оценки корреляции индекса S_{ii} с тяжестью ВД у больных с ВИЧ-инфекцией без АРТ приведены в табл. 49.

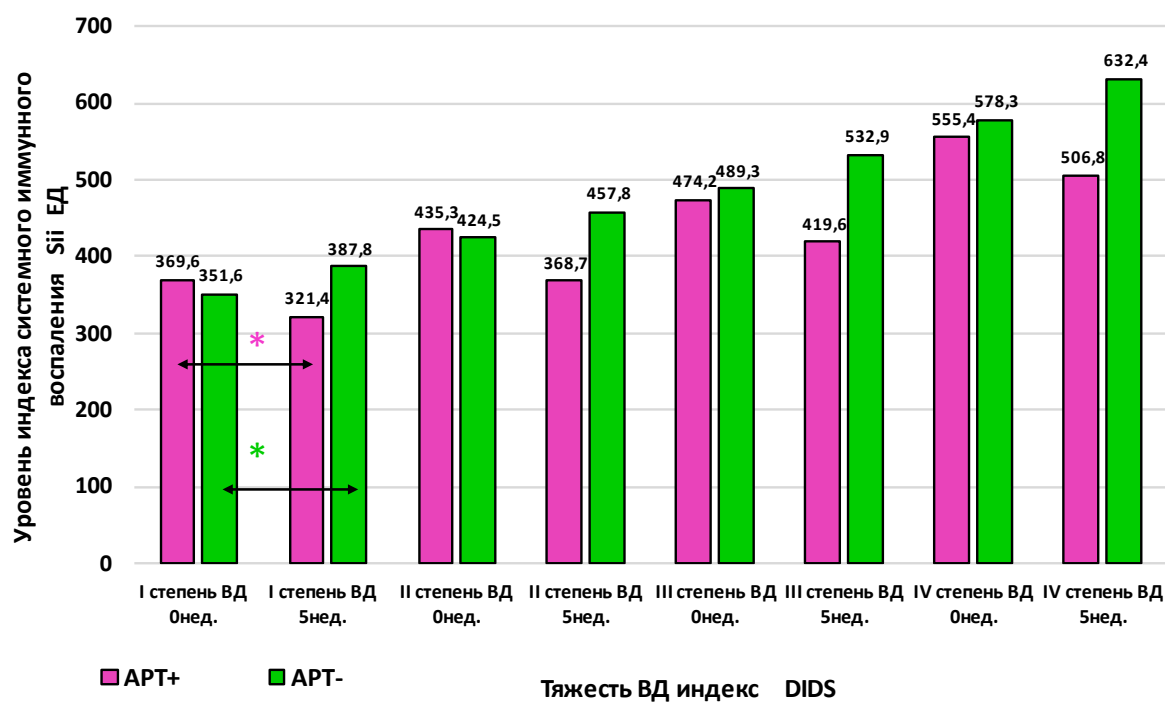
Таблица 49 - Взаимосвязь индекса системного иммунного воспаления (Sii) и тяжести воспалительных дерматозов (DIDS) у ВИЧ-инфицированных больных без АРТ

Показатели	Подгруппа I Б АРТ- (n=120)		Коэффициент корреляции - r	Показатель значимости - p
	M±m 0-я нед.	M±m 5-я нед.		
DIDS Ограниченная форма ВД (поражено до 5% поверхности кожи) (n=21)				
Sii	348,7±57,2	362,6±49,4		
Медиана	351,6	367,8	0,901	<0,01
DIDS Легкая степень ВД (поражено от 5% до 20% поверхности кожи) (n=42)				
Sii	418,3±49,8	430,8±53,6		
Медиана	424,5	437,8	0,904	<0,01
DIDS Умеренная степень ВД (поражено от 20% до 90%) (n=53)				
Sii	492,5±60,4	526,7±52,3		
Медиана	499,3	532,9	0,897	<0,01
DIDS Тяжелая степень ВД (поражено более 90%) (n=4)				
Sii	576,2±83,5	610,7±78,1		
Медиана	578,3	612,4	0,912	<0,01

Примечание: M±m – средние значения показателей Sii.

Таким образом у ВИЧ-инфицированных больных с ВД без АРТ выявлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь индекса системного иммунного воспаления Sii с тяжестью ВД ($r = 0,897$; $p < 0,01$).

Влияние АРТ на взаимосвязь тяжести ВД (индекс DIDS) и значения индекса системного иммунного воспаления (Sii) в динамике отображены на рис. 60.



DIDS – (Dermatological Index of Disease Severity) Дерматологический Индекс Тяжести Заболевания, выделяют степени тяжести: 0- нет заболевания; I – поражения менее 5% кожи; II – поражено от 5% до 20%; III – от 20 – 90%; IV – поражено более 90%(или поражены ладони, стопы)

***p<0,01**

Рисунок 60 - Связь тяжести ВД (DIDS) и значения индекса системного иммунного воспаления (Sii) в динамике по признаку АРТ

Определено, что на 5-й неделе от начала наблюдения индекс системного иммунного воспаления (Sii) изменился по сравнению с первоначальными значениями от 7% до 12% в зависимости от тяжести ВД. При этом у получающих АРТ отмечалось снижение индекса Sii, а у не получающих – наоборот, нарастание индекса.

Используя Визуально-Аналоговую Шкалу «ВАШ» по признаку АРТ, мы исследовали связь симптомов «кожного зуда» и «эритемы» в зависимости от тяжести течения ВД у больных в подгруппах IA и IB. Полученные результаты представлены в табл. 50

Таблица 50 - Показатели шкалы ВАШ (кожный зуд) и тяжесть воспалительных дерматозов (DIDS) у ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРТ

Показатель выраженности кожного зуда (ВАШ)	Подгруппа I А АРТ+ (n=320)		Коэффициент корреляции - r	Уровень значимости - p
	M±m 0-я нед.	M±m 5-я нед.		
DIDS Ограниченная форма ВД (поражено до 5% поверхности кожи) (n=68)				
ВАШ	5,3±2,8	4,1±1,6		
Медиана	5,4	4,3	- 0,903	<0,01
DIDS Легкая степень ВД (поражено от 5% до 20% поверхности кожи) (n=105)				
ВАШ	6,6±3,1	5,4±3,7		
Медиана	6,7	5,3	- 0,891	<0,01
DIDS Умеренная степень ВД (поражено от 20% до 90%) (n=137)				
ВАШ	7,4±2,6	5,5±3,5		
Медиана	7,8	5,7	- 0,897	<0,01
DIDS Тяжелая степень ВД (поражено более 90%) (n=10)				
ВАШ	8,2±1,7	6,8±3,1		
Медиана	8,2	6,9	- 0,904	<0,01

Примечание: M±m – средние значения шкалы ВАШ.

Таким образом у получающих АРТ ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД на 5-й неделе показатель интенсивности кожного зуда по шкале «ВАШ» показал сильную обратную взаимосвязь со снижением степени тяжести ВД $r = -0,891 \div -0,904$ ($p < 0,01$).

Исследование интенсивности кожного зуда по шкале (ВАШ) у не получающих АРТ представлены в табл. 51

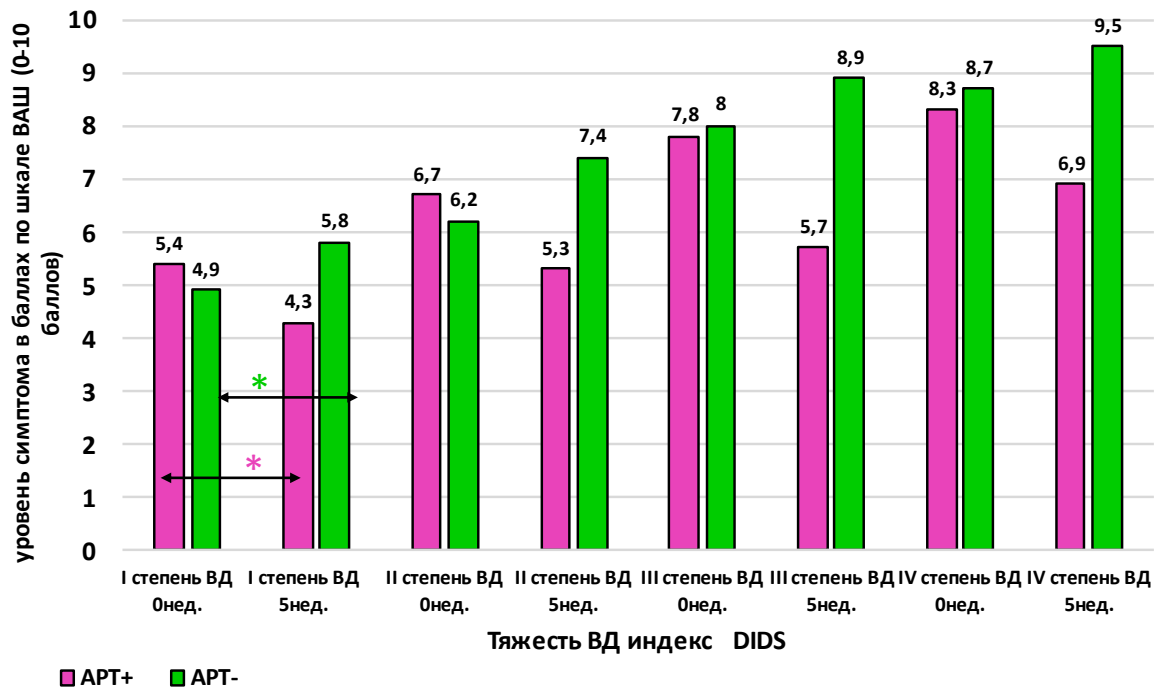
Таблица 51 - Показатели шкалы ВАШ (кожный зуд) в зависимости от тяжести воспалительных дерматозов (DIDS) у ВИЧ-инфицированных больных не получающих АРТ

Показатели выраженности кожного зуда (ВАШ)	Подгруппа I Б АРТ- (n=120)		Коэффициент корреляции - r	Уровень значимости – p
	M±m 0-я нед.	M±m 5-я нед.		
DIDS Ограниченная форма ВД (поражено до 5% поверхности кожи) (n=21)				
ВАШ	4,8±2,2	5,6±2,4		
Медиана	4,9	5,8	0,907	<0,01
DIDS Легкая степень ВД (поражено от 5% до 20% поверхности кожи) (n=42)				
ВАШ	5,9±3,6	6,8±2,9		
Медиана	6,2	7,4	0,895	<0,01
DIDS Умеренная степень ВД (поражено от 20% до 90%) (n=53)				
ВАШ	7,5±2,0	8,4±1,5		
Медиана	8,0	8,9	0,863	<0,01
DIDS Тяжелая степень ВД (поражено более 90%) (n=4)				
ВАШ	8,3±1,6	9,4±0,5		
Медиана	8,7	9,5	0,882	<0,01

Примечание: M±m – средние значения показателей ВАШ.

Анализ интенсивности кожного зуда по шкале «ВАШ» у ВИЧ-инфицированных пациентов без АРТ через 4 недели от момента наблюдения выявил сильную обратную взаимосвязь с нарастанием тяжести ВД (DIDS) ($r = 0,863; 0,907; p < 0,01$).

Взаимосвязь тяжести ВД (индекс DIDS) и интенсивности кожного зуда (по шкале «ВАШ») на 5-й неделе от начала наблюдения отображены на рис. 61



DIDS – (Dermatological Index of Disease Severity) Дерматологический Индекс Тяжести Заболевания, выделяют степени тяжести: 0- нет заболевания; I – поражения менее 5% кожи; II – поражено от 5% до 20%; III – от 20 – 90%; IV – поражено более 90% (или поражены ладони, стопы)
 Визуально-Аналоговая Шкала «ВАШ» 0- нет зуда; 10 – максимальный выраженный зуд кожи

**** $p < 0,01$**

Рисунок 61 - Взаимосвязь тяжести ВД (DIDS) и интенсивности кожного зуда («ВАШ») в динамике по признаку АРТ

Определено, что изменение интенсивности кожного зуда на 5-й неделе от начала наблюдения составило от 5% до 14% от первоначальных значений в зависимости от тяжести ВД. При этом у получающих АРТ отмечалось снижение интенсивности кожного зуда, а у не получающих - наоборот, нарастание.

Исследование показателя интенсивности «эритемы» по шкале «ВАШ» у получающих АРТ пациентов в зависимости от тяжести течения ВД представлено в табл. 52.

Таблица 52 - Показатели «эритемы» по шкале ВАШ в зависимости от тяжести воспалительных дерматозов (DIDS) у ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРТ

Показатели интенсивности эритемы (ВАШ)	Подгруппа I А АРТ+ (n=320)		Коэффициент корреляции - r	Показатель значимости - p
	M±m 0-я нед.	M±m 5-я нед.		
DIDS Ограниченная форма ВД (поражено до 5% поверхности кожи) (n=68)				
ВАШ	3,3±2,7	3,1±1,6		
Медиана	4,4	3,3	- 0,912	<0,01
DIDS Легкая степень ВД (поражено от 5% до 20% поверхности кожи) (n=105)				
ВАШ	6,2±3,3	5,1±3,2		
Медиана	6,7	5,1	- 0,908	<0,01
DIDS Умеренная степень ВД (поражено от 20% до 90%) (n=137)				
ВАШ	7,1±2,6	5,3±3,2		
Медиана	7,4	5,5	- 0,890	<0,01
DIDS Тяжелая степень ВД (поражено более 90%) (n=10)				
ВАШ	8,3±1,4	6,3±3,1		
Медиана	8,5	6,5	- 0,891	<0,01

Примечание: M±m – средние значения шкалы ВАШ.

Таким образом на 5-й неделе наблюдения показатель «ВАШ» (эритема) у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами на АРТ показал сильную обратную корреляционную взаимосвязь с тяжестью ВД ($r = -0,890; -0,912; p < 0,01$).

Исследование интенсивности эритемы по шкале (ВАШ) у больных без АРТ отражено в табл. 53.

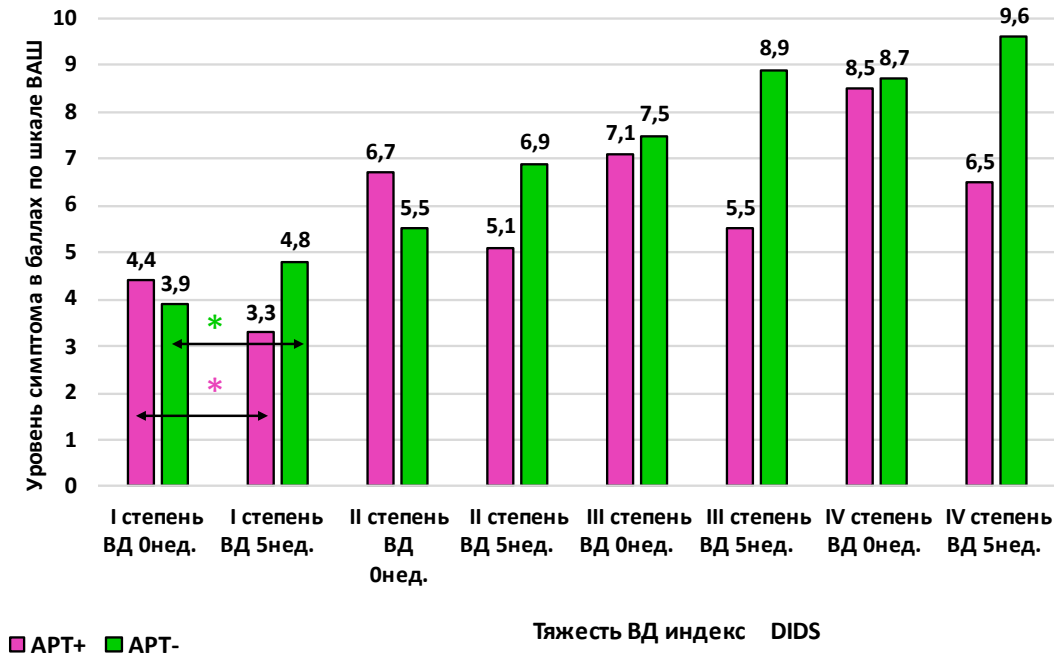
Таблица 53 - Показатели эритемы по шкале «ВАШ» в зависимости от тяжести воспалительных дерматозов (DIDS) у ВИЧ-инфицированных больных, не получающих АРТ

Показатели интенсивности эритемы (ВАШ)	Подгруппа I Б АРТ- (n=120)		Коэффициент корреляции - r	Показатель значимости - p
	M±m 0-я нед.	M±m 5-я нед.		
Ограниченная форма ВД (поражено до 5% поверхности кожи) (n=21)				
ВАШ	3,8±2,1	4,6±2,5		
Медиана	3,9	4,8	0,905	<0,01
Легкая степень ВД (поражено от 5% до 20% поверхности кожи) (n=42)				
ВАШ	5,1±3,2	6,8±2,7		
Медиана	5,5	6,9	0,895	<0,01
Умеренная степень ВД (поражено от 20% до 90%) (n=53)				
ВАШ	7,2±2,0	8,1±1,5		
Медиана	7,5	8,9	0,893	<0,01
Тяжелая степень ВД (поражено более 90%) (n=4)				
ВАШ	8,4±1,5	9,2±0,5		
Медиана	8,7	9,6	0,915	<0,01

Примечание: M±m – средние значения показателей ВАШ.

Таким образом на 5-й неделе от начала наблюдения, у пациентов, не получающих АРТ, показатель интенсивности эритемы по шкале «ВАШ» имело сильную прямую корреляционную взаимосвязь с тяжестью ВД ($r = 0,893; 0,915; p < 0,01$).

Зависимость тяжести ВД (индекс DIDS) и интенсивности эритемы (по шкале «ВАШ») через 4 недели от начала наблюдения отображены на рис. 62.



DIDS – (Ddermatological Index of Disease Severity) Дерматологический Индекс Тяжести Заболевания, выделяют степени тяжести **0- нет заболевания**; I – поражения менее 5% кожи; II – поражено от 5% до 20%; III – от 20 – 90%; IV – поражено более 90% (или поражены ладони, стопы)
 Визуально-Аналоговая Шкала «ВАС» 0- нет эритемы; 10 – максимальная эритема

**** $p < 0,01$**

Рисунок 62 - Взаимосвязь тяжести ВД (DIDS) и выраженности эритемы (по шкале «ВАС») в динамике по признаку АРТ

Определено, что изменения интенсивности эритемы (по шкале «ВАС») на 5-й неделе от начала наблюдения составили от 4% до 16% от первоначальных значений в зависимости от тяжести ВД. При этом у получающих АРТ отмечалось снижение интенсивности эритемы, а у не получающих – наоборот, нарастание.

Таким образом, индекс системного иммунного воспаления Sii и показатель «ВАС» продемонстрировали сильную прямую корреляцию с АРТ.

Для оценки особенностей течения себорейного дерматита, псориаза и атопического дерматита в подгруппах через 6 месяцев наблюдения применялись индексы, позволяющие оценить тяжесть конкретного ВД (SDASI – себорейный дерматит, PASI – псориаз и SCORAD – атопический дерматит).

Местная и системная терапия ВД в обеих подгруппах была сопоставима по объему и качеству.

Тяжесть течения СД в подгруппах отображена на рис. 63.

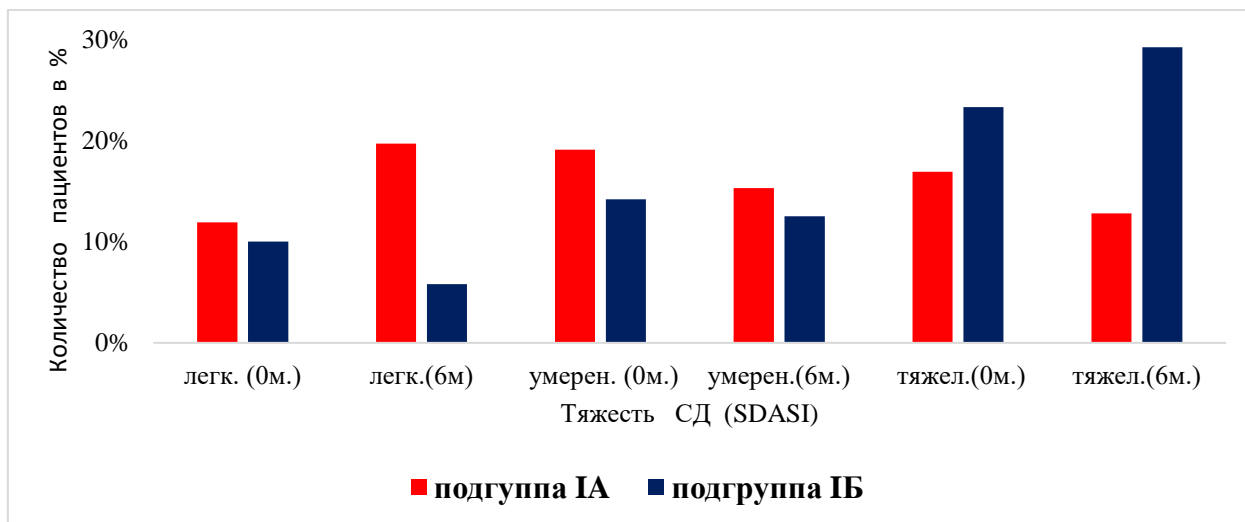


Рисунок 63 - Динамика тяжести течения СД в подгруппах IA и IB за 6 месяцев

Показано, что число пациентов с легким течением СД (SDASI 0-5,4 балла) на фоне АРТ увеличилось за 6 мес. с 11,9% до 19,7% ($p \leq 0,05$). В подгруппе не получающих АРТ их количество уменьшилось с 10,0% до 5,8% ($p \leq 0,05$).

В то же время, на фоне АРТ отмечалось снижение числа ВИЧ-инфицированных больных с тяжелым течением СД (SDASI >8,5 баллов) и увеличение числа - без АРТ.

При сборе катанеза 58 (18,1%) больных из подгруппы IA заявили, что через 6 мес. от начала АРТ перестали пользоваться какими-либо средствами для поддержания должного состояния кожи. Клинически у пациентов отмечалась незначительная эритема (0-1балл).

Результаты исследование влияния АРТ на тяжесть течения псориаза представлены на рисунке 64.

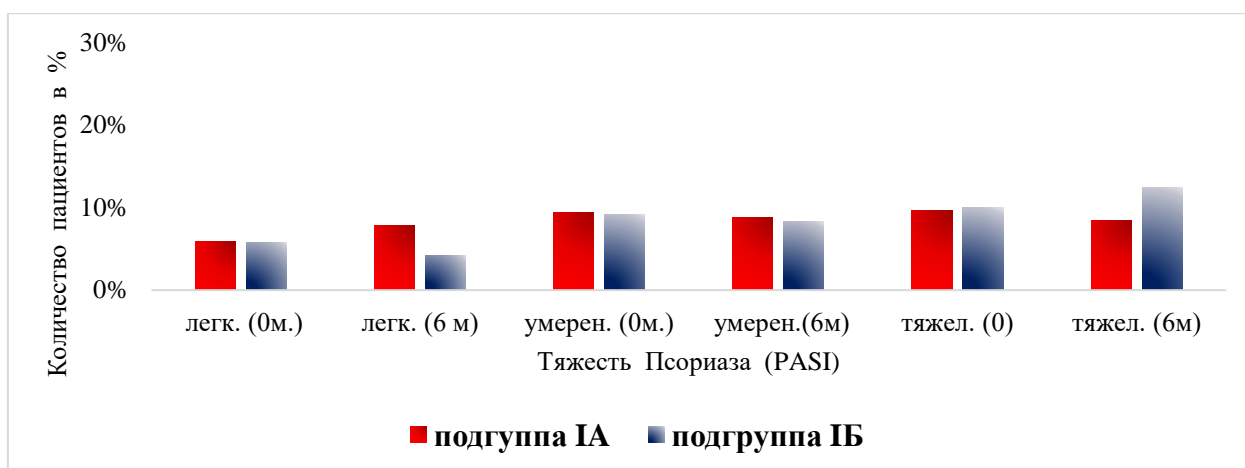


Рисунок 64 - Динамика тяжести Псориаза в подгруппах IA и IB в течение 6 мес

У ВИЧ-инфицированных больных с псориазом в подгруппе IA количество легких форм псориаза (PASI<10баллов) увеличилось с 5,9% до 10,2% ($p<0,05$), а количество тяжелых форм (PASI>20баллов) уменьшилось с 10,1% до 7,4% ($p<0,05$).

В подгруппе IB количество легких форм псориаза уменьшилось с 5,8% до 3,2% ($p\leq 0,1$), а количество тяжелых форм возрастало с 10,0% до 14,9% ($p<0,05$). Через 6 мес. от начала наблюдения 24 (7,5%) пациентов с легким течением псориаза отметили отсутствие обострений, регресс высыпаний на туловище и конечностях и сохранение «дежурных» бляшек до 3 см. на коже локтевых суставов или голове.

Динамика тяжести АтД (показатель SCORAD) у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от получения АРТ представлена на рисунке 65.

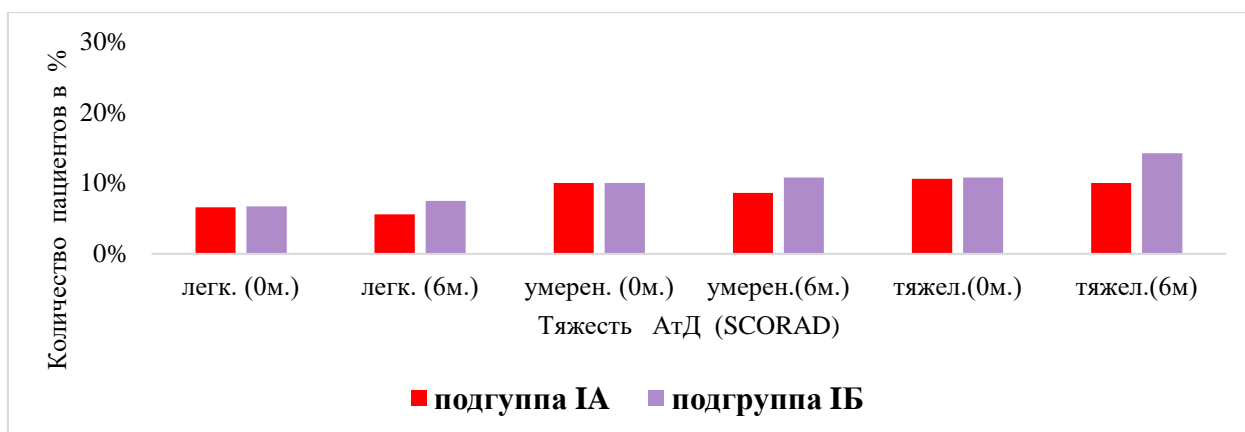


Рисунок 65 - Динамика степени тяжести АтД в подгруппах IA и IB в течение 6 месяцев

В подгруппе IA отмечалось снижение тяжести течения АД у больных на фоне получения АРТ. В динамике число больных с тяжелым течением АД (SCORSD>50 баллов) снизилось с 10,6% до 8,2%, а в подгруппе IB увеличилось с 10,8% до 14,25 ($p \leq 0,05$).

При опросе через 6 месяцев 12 (3,8%) больных АД в подгруппе IA заявили об отсутствии обострений заболевания, регрессе кожного зуда. При осмотре отмечалось сохранение умеренной лихенификации кожи, что было расценено, как наступление ремиссии.

Оценка степени выраженности наиболее распространенных симптомов ВД (эритема, шелушение, зуд) по баллам, где: 0-1 балл – легкая степень; 2 – умеренная и 3 – тяжелая, показала, что в группе на фоне АРТ чаще регистрировались легкие формы симптомов (эритема, шелушение), а в группе без АРТ – значимо чаще регистрировались тяжелые формы. Полученные результаты отображены в табл. 54.

Таблица 54 - Частота выраженности кожных симптомов у пациентов в зависимости получения АРТ

Показатели	Степень в баллах	подгруппа IA (АРТ+) (n=320)		подгруппа IB (АРТ-) (n=120)		p
		Абс.	%(95%ДИ)	Абс.	%(95%ДИ)	
эритема	легкая	114	35,6(28,4±42,8)*	23	19,1(17,2±21,0)*	$p \leq 0,05$
	умеренная	116	36,3(33,7±38,9)	38	31,7(28,5±34,9)	$p \leq 0,1$
	тяжелая	90	28,1(22,7±33,5)*	59	49,2(39,6±58,8)*	$p \leq 0,05$
шелушение	легкая	217	67,8(57,3±78,3)*	35	29,2(21,8±36,6)*	$p \leq 0,01$
	умеренная	78	24,4(19,6±29,2)	46	38,0(32,5±43,5)	$p \leq 0,1$
	тяжелая	25	7,8(5,2±10,4)*	39	32,6(27,2±38,0)*	$p \leq 0,001$
зуд	легкая	110	34,4(28,1±40,7)	35	29,2(23,5±34,9)	$p \leq 0,1$
	умеренная	115	35,9(27,7±44,1)	43	35,8(29,3±42,3)	$p \leq 0,1$
	тяжелая	95	29,7(21,9±37,5)	42	35,0(29,4±40,6)	$p \leq 0,1$

Таким образом у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД, получающих АРТ, чаще, по сравнению с не получающими АРТ, регистрировались легкие

формы симптомов поражения кожи (эритема, шелушение). Тяжелые формы значительно чаще встречались при отсутствии АРТ.

Влияние АРТ на течение воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных многие исследователи описывают, приводя клинические примеры, указывающие на выраженную взаимосвязь между получением специфического лечения ВИЧ и кожными изменениями [93,212,232,512]. Данные работы подчеркивают адекватность и важность полученных нами данных в аспекте значения АРТ для лечения воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

8.1.3 Особенности лабораторных показателей у ВИЧ-инфицированных больных с ВД на фоне АРТ

Показатели системного воспаления PLR; NLR; Sii способны выступить в роли «группировщика» данных об активности островоспалительных белков, интерлейкинов и других факторов системного воспаления [147,151,267,371,480,482].

Исследуя лабораторные показатели, мы оценили выраженность системного воспаления. Показатели PLR, NLR и значение индекса Sii в зависимости от АРТ на начало наблюдения и через 6 месяцев, отображены на рис. 66.

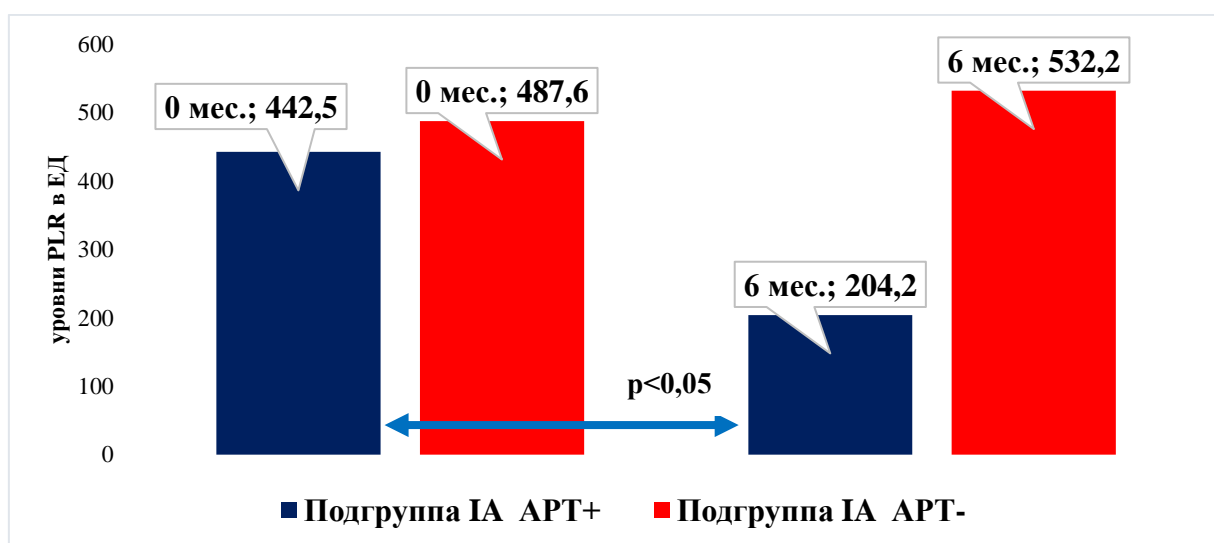


Рисунок 66 - 6-месячная динамика тромбоцитарно-лимфоцитарного показателя системного воспаления (PLR) в подгруппах IA и IB

Как видно на графике, в подгруппе получающих АРТ на 6-м месяце лечения отмечается выраженное снижение значений PLR от 442,5 до 204,2, а в подгруппе без АРТ наблюдается значимое увеличение этого показателя с 487,6 до 532,2 ($p<0,05$).

Анализ динамики нейтрофильно-лимфоцитарного показателя (NLR) в динамике за 6 месяцев наблюдения представлен на рис. 67.

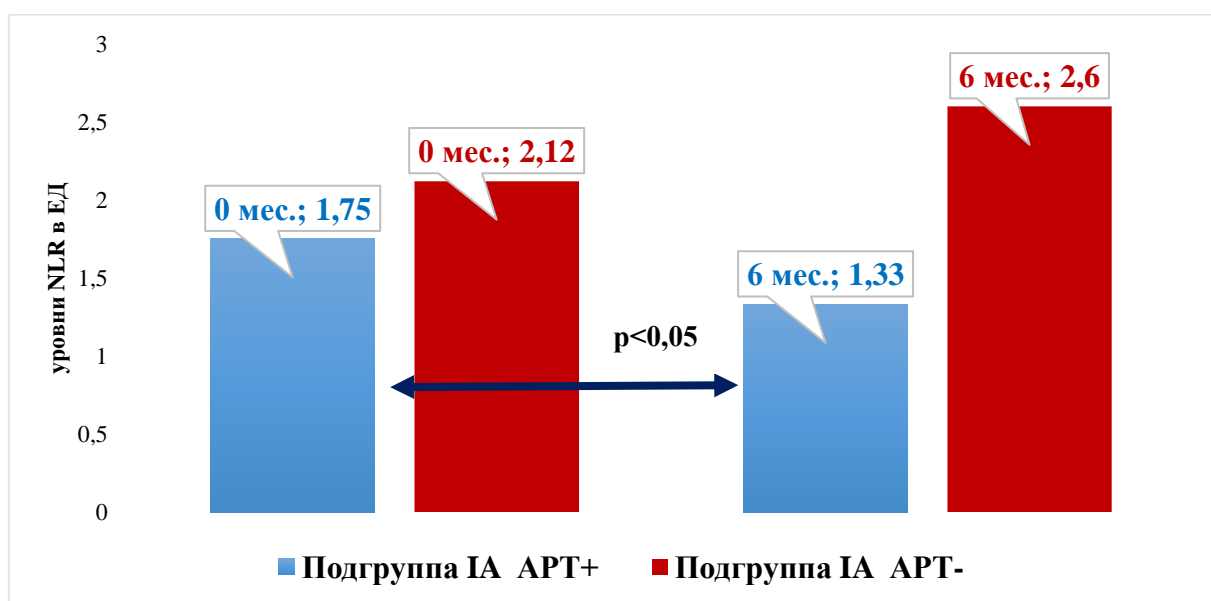


Рисунок 67 - 6-месячная динамика нейтрофильно-лимфоцитарного показателя (NLR) в подгруппах IA и IB

Отмечена схожая динамика показателя NLR на фоне АРТ со значимым снижением от 1,75 до 1,33 через 6 месяцев лечения, а в группе без АРТ – с увеличением от 2,12 до 2,6 ($p<0,05$).

Исследование динамики индекса системного иммунного воспаления (Sii) у больных в подгруппах сравнения позволило выявить аналогичные позитивные изменения, представленные на рис. 68.

Выявлено значимое снижение значения индекса системного иммунного воспаления Sii с - 509,5 до 434,4 за 6 месяцев наблюдения $p<0,05$.

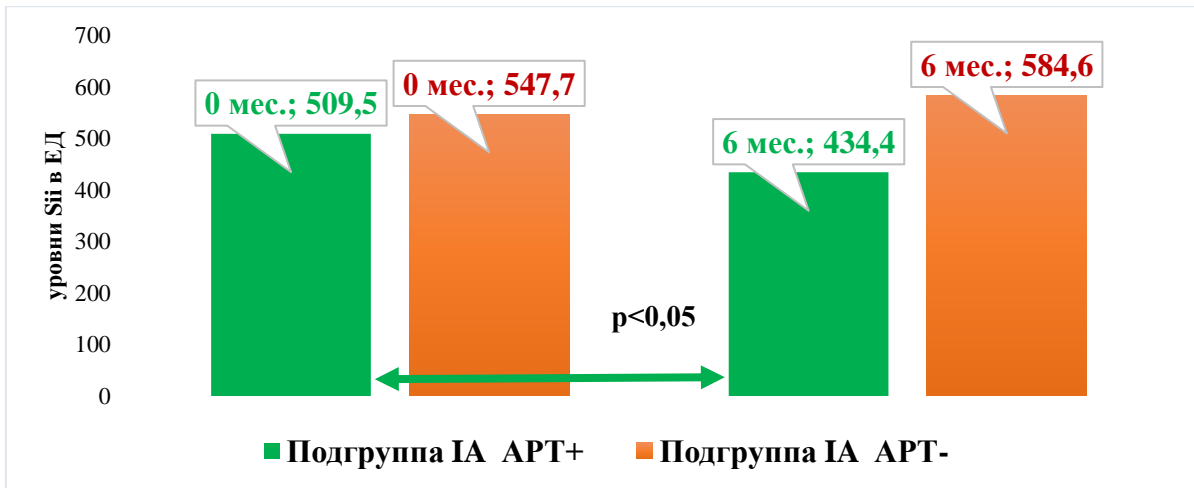


Рисунок 68 - 6-месячная динамика индекса системного воспаления Sii в подгруппах IA и IB

Таким образом исследование ART на течение воспалительных дерматозов установило, что медиана объединяющей компоненты психологического здоровья MH (VT+SF+RE+MH) составила 48,4 в подгруппе IA и 38,6 - в подгруппе IB.

Исследование количества обострений ВД в подгруппах по признаку получения пациентами ART установило, что редкие обострения 1-2 раза в год у получающих ART составили 49,7% , у не получающих - 7,5% ($p < 0,01$), Частые обострения ВД 5-7 раз в год у получающих ART составили 14,7%, а у не получающих - 28,3% ($p < 0,05$).

Тяжелое течение псориаза у получающих ART отмечалось в 49,4% случаев, у не получающих - в 66,7% ($p < 0,05$). Редкие обострения ВД у получающих ART на 2-й стадии ВИЧ отмечались у 11,6% , а у не получающих - у 2,5%, ($p < 0,05$); на 4-й стадии ВИЧ постоянные обострения ВД у получающих ART составили 5,9%, а у не получающих - 15,0% ($p < 0,01$).

Отмечалось преобладание ограниченных поражений и легких форм ВД у больных, принимающих ART: 47,2% и 40,9%, соответственно, по сравнению с таковыми без ART: 17,5% и 35,0% ($p < 0,01$). Обратная картина зависимости фиксировалась среди не получавших ART с умеренной и тяжелой степенью ВД: 11,3% и 0,6% - подгруппа IA и 44,2% и 3,3% - подгруппа IB, соответственно ($p < 0,01$).

При оценке течения СД в динамике за 6 мес. было установлено, что количество форм СД с легким течением у пациентов, получающих АРТ увеличилось с 11,9% до 19,7% ($p \leq 0,05$), в то время, как в подгруппе не получающих АРТ их количество уменьшилось с 10,0% до 5,8% ($p \leq 0,05$).

Исследование показателей системного воспаления, в частности тромбоцитарно-лимфоцитарного показателя PLR показало, что медиана значений PLR у получающих АРТ была на уровне 420,5 ЕД на начало исследования и 204,2 ЕД через 6 месяцев, у не получающих - 487,6 ЕД и 532,2 ЕД ($p < 0,05$) соответственно.

8.1.4 Алгоритм мониторинга и диагностики ВИЧ-инфекции и прогноза тяжести воспалительного дерматоза

Обобщение полученных результатов позволило разработать алгоритм мониторинга и диагностики ВИЧ-инфекции, а также прогноза тяжести воспалительного дерматоза. Полученный алгоритм отображен на рис. 69 .

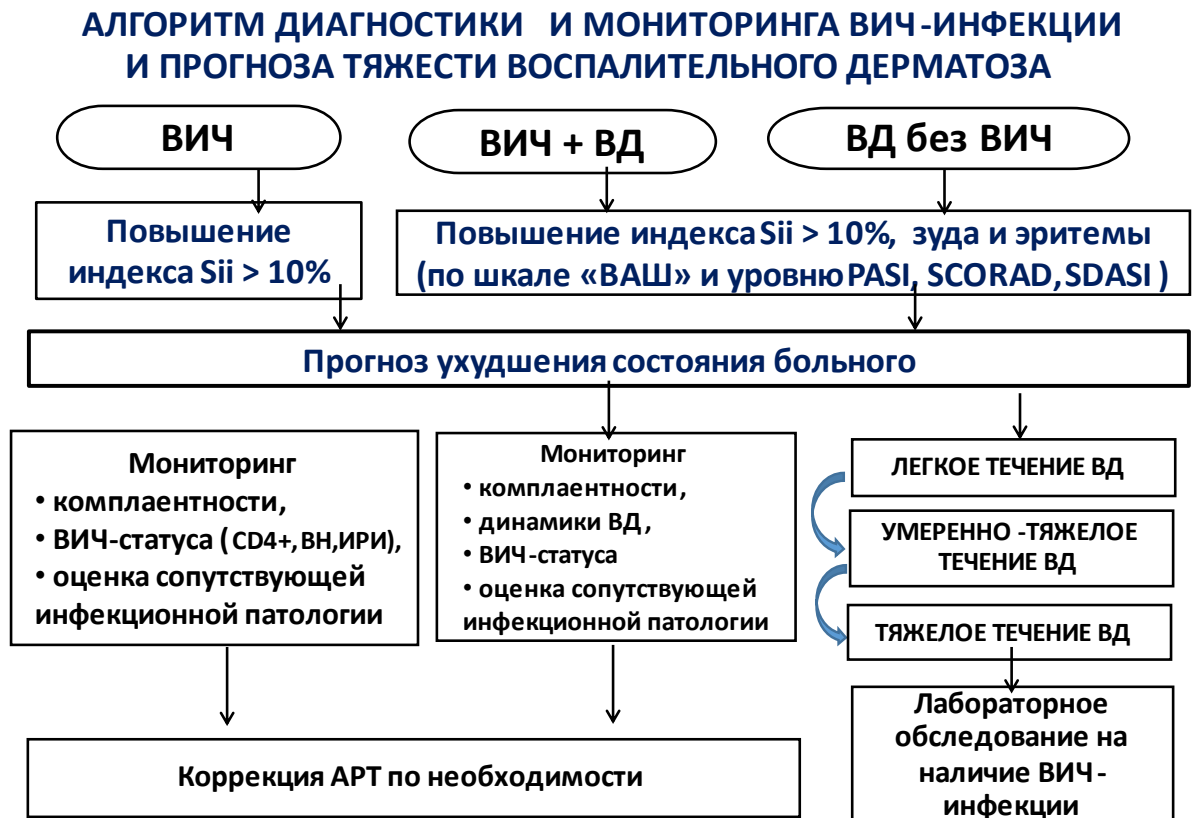


Рисунок 69 - Алгоритм диагностики и мониторинга ВИЧ-инфекции и прогноза тяжести воспалительного дерматоза

Разработанный алгоритм диагностики и мониторинга ВИЧ-инфекции и воспалительного дерматоза позволяет врачу-инфекционисту использовать изменение значений индекса системного воспаления (S_{ii}) для выявления отсутствия приверженности пациента с ВИЧ-инфекцией к АРТ либо оценки необходимости коррекции лечения самой ВИЧ-инфекции.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами по значению индекса системного воспаления и изменению кожных симптомов лечащий врач может прогнозировать утяжеление течения ВД или ухудшение ВИЧ-статуса, что требует выполнения мониторинга согласно алгоритму.

У пациентов с воспалительными дерматозами без ВИЧ-инфекции повышение индекса S_{ii} и усиление кожных проявлений свидетельствуют об утяжелении ВД, что требует пересмотра терапии ВД, а при впервые возникшем тяжелом воспалительном дерматозе - обязательное обследование на ВИЧ-инфекцию (см. алгоритм).

У ВИЧ-инфицированных больных АРТ оказывало положительное влияние на объединяющую психологическую компоненту (МН). У получающих АРТ медиана МН составляла 48,4 баллов, а у не получающих – 36,8.

Оценка частоты обострений СД показала, что редкие (1-2 раза в год) обострения фиксировалась чаще у получающих АРТ - 39,7%, а постоянные обострения СД преобладали у не получающих АРТ - 40,6%, ($p < 0,05$). На фоне АРТ преобладало средне-тяжелое течение СД (36,9%), а у пациентов без АРТ - тяжелое течение СД (55,1%) ($p < 0,05$).

Тяжелые формы псориаза среди получающих АРТ встречались в 49,4% случаев, а среди не получающих – 66,7% ($p < 0,05$).

Атопический дерматит значимо чаще протекал в тяжелой форме ($SCORAD > 50$ баллов) у пациентов без АРТ.

Исследование влияния АРТ на основные показатели ВИЧ-инфекции (стадия ВИЧ, вирусная нагрузка РНК ВИЧ и уровень CD4+-лимфоцитов)

показало, что среди получающих АРТ на 2-3-й стадии ВИЧ обострения ВД отмечались преимущественно с частотой 1-2 раза в год. У не получающих АРТ обострения фиксировались - 5-7 раз в год. На 4-й стадии ВИЧ преобладали постоянные обострения ВД, вне зависимости от факта получения АРТ.

Количество обострений ВД прямолинейно нарастало по мере увеличения вирусной нагрузки РНК ВИЧ. Обострения ВД 1-2 раза в год у получающих АРТ с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ $\log < 3$ составили 15,3%, а без АРТ (при той же вирусной нагрузке) – 5,0% ($p < 0,05$).

Частота обострений ВД так же зависела от уровня CD4+-лимфоцитов и получения АРТ. У не получающих АРТ постоянные обострения ВД составили 17,5% при количестве CD4+-лимфоцитов ≤ 199 кл./мл.

Анализ в динамике выраженности основных дерматологических симптомов по шкале ВАШ (эритема кожи и кожный зуд) и индекса системного иммунного воспаления (Sii) показал, что изменения данных параметров на 5-й неделе связаны с состоянием ВИЧ-инфицированных пациентов. При этом корреляционная взаимосвязь индекса Sii и индекса тяжести ВД (DIDS) показала сильную обратную взаимосвязь ($r = -0,823; -0,891; p < 0,01$) для получающих АРТ и сильную прямую взаимосвязь у пациентов без АРТ ($r = 0,897; 0,912; p < 0,01$).

Динамика значений медианы индекса Sii в каждой подгруппе (IA и IB) носила однонаправленный характер, и колебалась в пределах от 7% до 12% в зависимости от тяжести ВД.

Основные симптомы ВД, эритема и кожный зуд, показали в подгруппах аналогичную корреляцию. При оценке взаимосвязи уровня кожного зуда по шкале «ВАШ» и тяжести ВД (DIDS) установлено, что у получающих АРТ $r = -0,897; -0,904; p < 0,01$ и у не получающих АРТ $r = 0,863; 0,9071; p < 0,01$.

Эритема: в подгруппе IA ($r = -0,890; -0,912; p < 0,01$) и в подгруппе IB ($r = 0,893; 0,915; p < 0,01$) –. Динамика медианы симптомов (эритема и кожный зуд) по шкале «ВАШ» в каждой подгруппе (IA и IB) носила однонаправленный

характер, и была в пределах от 4% до 16% в зависимости от тяжести ВД. При этом основные симптомы ВД (шелушение, кожный зуд и эритема) значительно более тяжело протекали у ВИЧ-инфицированных пациентов без АРТ ($p < 0,05$). Ретроспективно установлено, что у 94 (29,4%) пациентов на фоне АРТ наступала ремиссия ВД.

Тяжесть течения ВД (СД., Пс., АтД.) зависела от получения пациентами АРТ. Нарастание тяжести течения ВД отмечалось через 6 месяцев у пациентов с тяжелыми формами дерматозов без АРТ ($p < 0,05$).

Тромбоцитарно-лимфоцитарный показатель (PLR), а так же нейтрофильно-лимфоцитарный показатель (NLR) зависели от АРТ и значительно снижались через 6 месяцев у получавших АРТ ($p < 0,05$).

Разработанный алгоритм мониторинга ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов позволяет по динамике значений индекса системного воспаления (Sii) и изменению кожных симптомов (эритема и кожный зуд) оценивать ухудшение ВИЧ-статуса или прогнозировать утяжеление течения ВД шкалы «ВАШ».

Глава 9. ОПТИМИЗАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Особенности терапии псориаза и атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных больных связаны с ограничением возможностей применения иммуносупрессивных препаратов (стероидов, метотрексата, циклоспорина) для системного действия.

Возможности использования ГИБП и селективных ингибиторов Янускиназ у ВИЧ-инфицированных пациентов, страдающих псориазом и атопическим дерматитом, обсуждается в медицинской литературе [17]. Развитие нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением ГИБТ, исследователи чаще отмечают при использовании блокаторов TNF- α [531], в тоже же время при использовании блокаторов IL-17 и IL23 системные реакции встречаются значительно реже [182].

9.1 Дизайн исследования

Для решения данной задачи исследовали эффективность и безопасность применения препарата «Нетакимаб», ингибитора интерлейкина IL-17A, у ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом.

Препарат «Нетакимаб», регистрационный номер в РФ ЛП-005686, вводился ВИЧ-инфицированным пациентам со средне-тяжелым и тяжелым псориазом подкожно согласно инструкции к препарату - 120 мг в виде 2 п/к инъекций по 1 мл (60 мг) препарата, 1 раз в неделю на 0, 1 и 2 неделях, затем 1 раз каждые 4 недели. У пациентов, получающих ГИБТ, контролировали вирусную нагрузку РНК ВИЧ, количество CD4+-лимфоцитов, стандартные биохимические параметры: СРБ, глюкозу крови, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ в лабораториях на основных базах.

Общая продолжительность лечения одного пациента в рамках исследования составляла 14 недель. Исследование выполнено в рамках диссертационной работы, согласно протоколу, одобренному Локальным

Этическим Комитетом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, а также на основании протокола ЛЭК ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ и решения ВК, подписанных лечащим врачом Горячевой Ю.А., зав. инфекционным отделением Груздевым Б.М., и зам. главного врача по клинико-экспертной работе Зюлковским В.Ч.

Набор пациентов осуществлялся с января по июнь 2021 года. Анализируемый этап (14 недель) был завершён последним участником в феврале 2022 года.

В исследование были включены 10 ВИЧ-инфицированных пациентов, с установленным диагнозом средне-тяжелого или тяжелого вульгарного псориаза и длительностью течения не менее 6 месяцев. Перед включением в исследование, все ВИЧ-инфицированные пациенты на своих базах прошли скрининговое обследование и получили разрешение на применение ГИБТ. После подписания добровольного согласия, пациенты были включены в исследование. «Нетакимаб» пациенты получали во время нахождения в отделении ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ.

Все пациенты продолжили прием АРТ терапии в ходе эксперимента (4 человека - Долутегравир 50 мг x 1 раз в день, Ламивудин 300 мг x 1 раз в день, Тенофовир 300 мг x 1 раз в день; 3-е больных - Регаст 600 мг x 1 раз в день, Тенофовир 300 мг x 1 раз в день, Ламивудин 300 мг x 1 раз в день; еще 3 пациента - Эфаверенз 300 мг x 1 раз в день, Ламивудин 300 мг x 1 раз в день, Тенофовир 300 мг x 1 раз в день), было запрещено использование других генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), глюкокортикостероидов (ГКС) и фототерапии. Исключением являлись местные ГКС со слабой и умеренной противовоспалительной активностью, которые допускались к применению на следующих областях: лице, подмышечных впадинах и половых органах. Пациенты могли использовать топические увлажняющие средства, масла, а также мази, содержащие салициловую кислоту, по потребности

(использование наружной терапии прекращалось за 24 часа до планируемого времени оценки эффективности терапии).

Критерии отбора в исследование. Ключевыми критериями отбора в исследование являлись наличие подписанного информированного согласия пациента, возраст от 20 до 45 лет, наличие вульгарного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени в течение последних 6 месяцев. Тяжесть псориаза подразумевала наличие на момент скрининга псориатических высыпаний, занимающих $\geq 10\%$ площади кожного покрова ($BSA \geq 10\%$), ≥ 10 баллов по индексу распространенности и тяжести псориаза ($PASI \geq 10$), ≥ 3 баллов по общей оценке тяжести псориаза врачом ($sPGA \geq 3$).

В исследование включались пациенты, которым была показана системная терапия псориаза, а также пациенты, не ответившие на проводившиеся у них ранее варианты системной терапии псориаза.

В исследование не включались пациенты с активными воспалительными заболеваниями, тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем, аутоиммунными заболеваниями и другими состояниями, которые могли бы повлиять на результаты исследования или создать избыточные риски для жизни и здоровья пациентов.

Параметры оценки. В рамках исследования анализировались эффективность, безопасность препарата нетакимаб у ВИЧ-инфицированных больных. . Оценку эффективности проведенного лечения проводили с применением индекса $PASI_{75}$, расчет выполняли по формуле:

$$PASI_{75} = \frac{[PASI \text{ до лечения} - PASI \text{ после лечения}]}{PASI \text{ до лечения}} \times 100\% \quad (\text{Psoriasis Area and Severity Index}).$$

В качестве конечных точек оценивались доли пациентов, достигших 75, 90 и 100 % улучшения индекса $PASI$. Оценивали интенсивность снижения индекса $PASI_{75} > 75\%$ от исходного, $PASI_{90} > 90\%$ и $PASI_{100} > 100\%$ [48,98,114].

Помимо индекса $PASI$, оценивали динамику индексов $sPGA$, $NAPSI$,

изменения зуда и боли по шкале ВАШ, а также изменения индекса DLQI.

Оценка псориатического артрита (ПсА) проводилась согласно оценке активности болезни (по мнению врача / мнению пациента), боли (по мнению пациента) с помощью шкалы «ВАШ», так же проводилась оценка концентрации маркеров воспаления (С-реактивный белок, СОЭ).

Ответившим на терапию «Нетакимабом», считался пациент, достигший минимум 50% уменьшения числа болезненных/припухших суставов и улучшение показателей: «ВАШ» (оценка боли пациентом); значение показателей СОЭ или С-реактивного белка. Аналогично ответ рассчитывался для 50 и 70 % улучшения. Эффективность «Нетакимаба» в отношении ПсА проводилась среди пациентов, имевших диагностированный ПсА на скрининге — 4 (40%) человека. Основной конечной точкой для оценки эффективности стала доля пациентов, достигших 75 % улучшения индекса PASI на 14 неделе.

Оценка безопасности: Безопасность ГИБП оценивалась у всех 10 (100%) пациентов и проводилась на основании оценки частот развития случаев нежелательных явлений (НЯ) у больных, случаев серьезных нежелательных явлений (СНЯ), случаев НЯ, связанных с терапией, случаев тяжелой токсичности (НЯ 3–4-й степени), случаев досрочного выбывания пациентов в связи с НЯ и случаев развития местных реакций на введение препарата. Классификация НЯ осуществлялась согласно общим терминологическим критериям для нежелательных явлений 5.0 пересмотра (СТСАЕ v. 5.0) [169].

Характеристика группы. В группу больных вошли пациенты, проживающие в Москве и Московской области, из которых мужчин было 9(90%) человек и 1(10%) женщина.

Исходные характеристики пациентов, получавших ГИБП представлены в табл. 55.

Таблица 55 - Исходные данные и клинические характеристики ВИЧ-инфицированных пациентов до терапии препаратом «Нетакимаб»

Показатели	Мужчины (n=9)	Женщины (n=1)
Возраст, лет	32,6 [29-39]	39
Масса тела, кг	73,4[62,5-98,6]	58,7
Рост, см	172,7[165-191]	167
Индекс массы тела (ИМТ)	24,5	21,0
Продолжительность псориаза (лет)	8,7 [1,2-12,6]	17
Площадь поражения кожи (BSA) %	21[15-38]	23
Значения индекса PASI (баллов)	16[13-35]	21
Значение индекса NAPSI (баллов)	75[25-160]	0
Оценка тяжести псориаза врачом (sPGA) в баллах	3[3-5]	4
Оценка качества жизни (DLQI) бал.	16[13-27]	21
Пациентов с псориатическим артритом (%)*	4 (40)	0
Оценка боли в суставах пациентом (ВАШ)	78[65-89]	0
Оценка активности артрита пациентом (ВАШ)	76,5[57-86]	0
Оценка активности артрита врачом (ВАШ)	73[51-86]	0
Стадия ВИЧ-инфекции	2А стадия - 1 чел. 3 стадия – 8 чел.	1 Б стадия – 1 чел.
Вирусная нагрузка РНК ВИЧ в log ₁₀	log ≤ 0-2	log ≤ 0-1,6
Количество CD4+-лимфоцитов клеток/мл.	498[403-682]	497

Примечание:* - псориатический артрит у 4-х пациентов был на фоне псориатических поражений кожных покровов и не выделялся как самостоятельное заболевание. Все ВИЧ-инфицированные больные находились в фазе компенсации на фоне АРТ.

В качестве предшествующей терапии у шестерых больных использовалось системное лечение: в/венное введение 1,5% раствора «Реамберин» 200-400 мл., ежедневно или через день, 6-8 введений на курс и внутримышечное введение раствора «Дексаметазон» 4 мг/мл 1-5мл ежедневно 3-7 дней. В 2-х случаях применялся раствор Тиосульфата натрия 300 мг/мл 20мл в/венно струйно 1 раз в день № 10. Местно на очаги использовались кремы и мази, содержащие ГКС. Двое больных до начала использования препарата «Нетакимаб» лечения псориаза не получали.

9.2 Параметры оценки качества терапии

Нами оценивалась эффективность и безопасность препарата – «Нетасимаб» у ВИЧ-инфицированных больных с вульгарным псориазом в дозах и способе применения, рекомендованных производителем.

С этой целью мы провели оценку различных индексов псориаза до и после проведенного лечения. Первым оценили индекс PASI до начала лечения (0-я неделя) и через 14 недель от начала терапии (PASI 75). Помимо этого изучали изменения индекса sPGA до лечения и на 14-й неделе.

9.3 Эффективность «Нетасимаба»

Разница PASI 75 на 14-й неделе относительно начальных значений составила 78,35 % при 95 % ДИ [64,25 %; 84,11 %] ($p < 0,001$, точный критерий Фишера). Результаты PASI 75 и sPGA представлены в таб. 56.

Таблица 56 - Оценка эффективности «Нетасимаба» у ВИЧ инфицированных больных через 14 недель, в зависимости от показателей индексов активности псориаза

Параметр	Медиана показателей		Показатель значимости p^*
	До начала терапии	Через 14 недель	
	1	2	
Индекс PASI (PASI ₇₅)	17[13-35]	3[1-5]	<0,001
Индекс NAPSI	75[25-160]	16[8-18]	<0,01
Оценка тяжести псориаза врачом (sPGA)	4[3-5]	1[0-1]	<0,01
Оценка боли в суставах пациентом (ВАШ)	78[65-89]	8[5-15]	<0,001
Оценка активности артрита пациентом (ВАШ)	76,5[57-86]	10[12-18]	<0,001
Оценка активности артрита врачом (ВАШ)	73[51-86]	8[0-17]	<0,001

Примечание*: Показатель значимости между столбиками 1 и 2 (до начала и через 14 недель).

У ВИЧ-инфицированных больных, получавших «Нетасимаб», отмечалось выраженное улучшение показателей индекса PASI, что свидетельствует о разрешении симптомов псориаза. У некоторых больных

отмечалось более существенное улучшение течения псориаза, относительно первоначальных значений. У 4-х больных позитивная динамика псориаза достигала PASI 90, улучшение достигало 91-94%, в сравнении с первоначальными значениями PASI. Сравнение индекса PASI на 0-й и на 14-й неделе (PASI 75; PASI 90; PASI 100) неделе показано на рисунке 70.

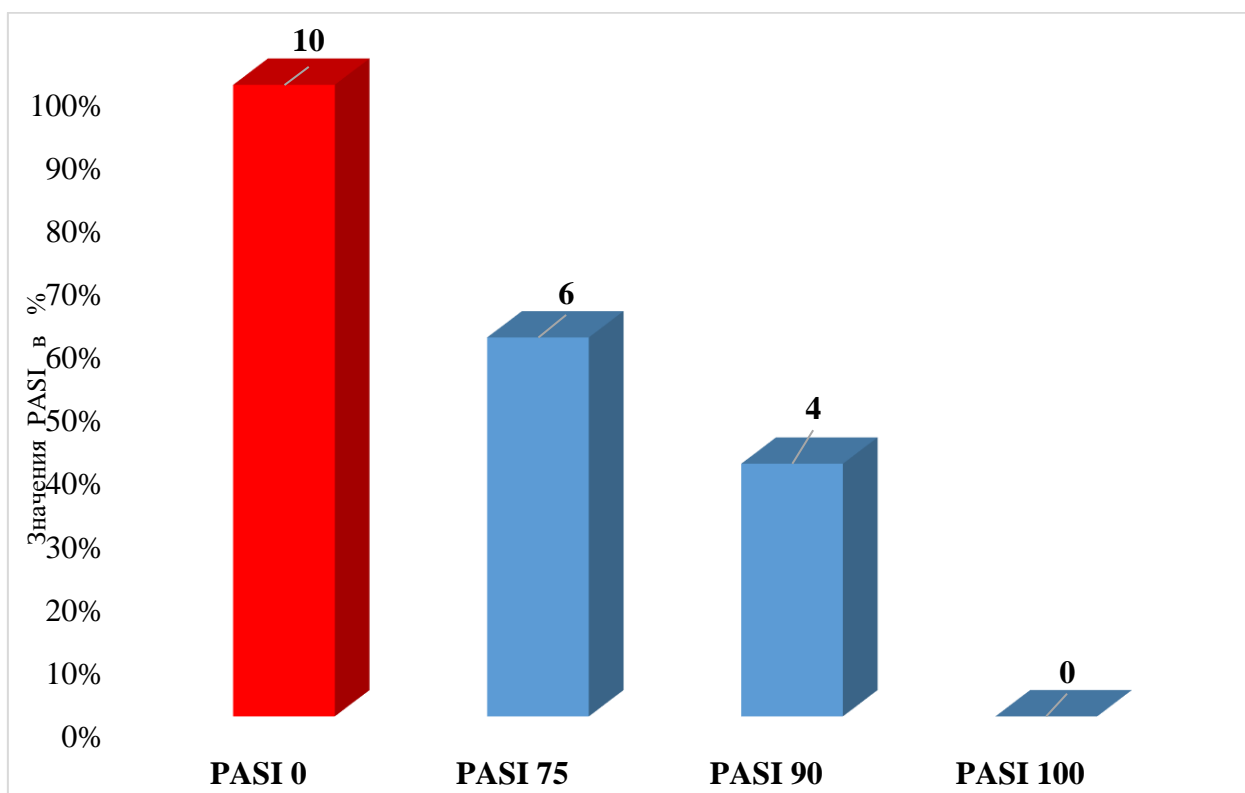


Рисунок 70 - Оценка эффективности терапии «Нетакимабом» у больных через 14 недель по индексу PASI

Улучшение показателей PASI на 2/3 от первоначальных значений отмечались у 6 (60%) больных, PASI 90 наблюдался у 4 (40%) больных, PASI100 – не регистрировалось. 7 (70%) пациентов на 0-й неделе отметили наличие кожного зуда различной интенсивности. Для оценки выраженности кожного зуда использовали шкалу «ВАШ», уменьшение интенсивности зуда регистрировали уже на 2-й неделе после первичного введения препарата «Нетакимаб». Динамика снижения кожного зуда нарастала к 14-й неделе исследования. Результаты представлены на рисунке 71.

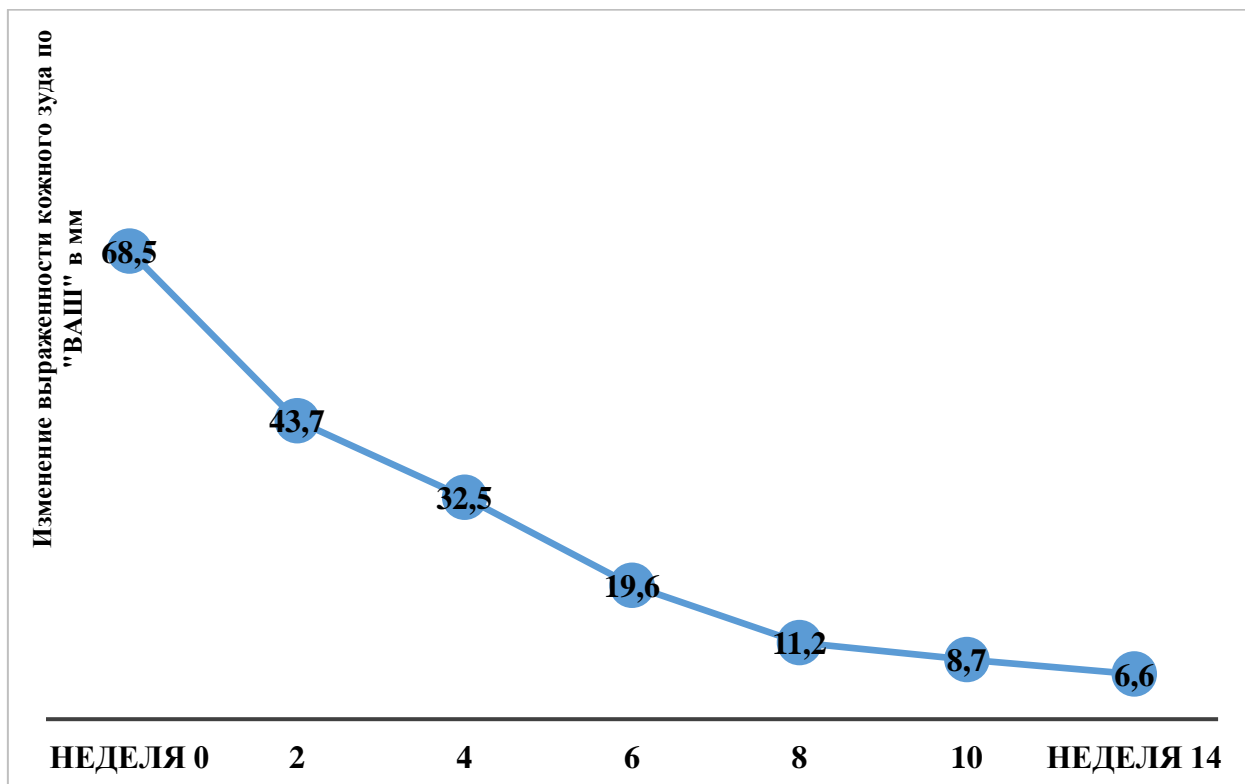


Рисунок 71 - Динамика интенсивности кожного зуда по шкале «ВАС» в мм. за период наблюдения больных

При оценке выраженности кожного зуда пациентом по шкале «ВАС» в миллиметрах, отмечается его 10-кратное уменьшение к 14-й неделе ($p < 0,01$).

Изменения ногтевых пластин кистей рук наблюдалось у 5 (50%) больных и у 6 (60%) человек отмечались поражения ногтевых пластин стоп. У всех больных было проведено лабораторное подтверждение отсутствия микотического поражения ногтевых пластин. Выраженность поражений ногтевых пластин проводили с помощью индекса NAPSI, его медиана до начала терапии составила 64,6 [20-160]. Через 14 недель, отмечалось существенное улучшение состояния ногтевых пластин. Индекс NAPSI составил 9,4 [2-20] Динамика изменений индекса представлена на рисунке 72.

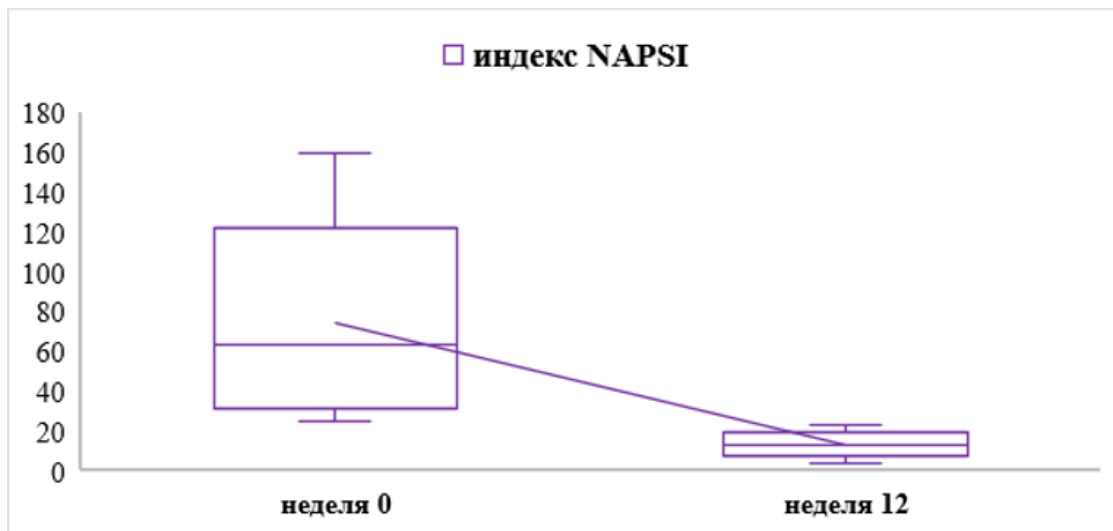


Рисунок 72 - Динамика индекса NAPI в течение 14 недель

На рисунке 72 отмечается выраженное снижение медианы индекса NAPI через 14 недель (64,6 на 0-й неделе и 9,4 на 14-й неделе) ($p < 0,01$).

Все больные, получающие терапию «Нетакимабом», отметили улучшение качества жизни, что подтвердилось снижением индекса DLQI (рис.73).

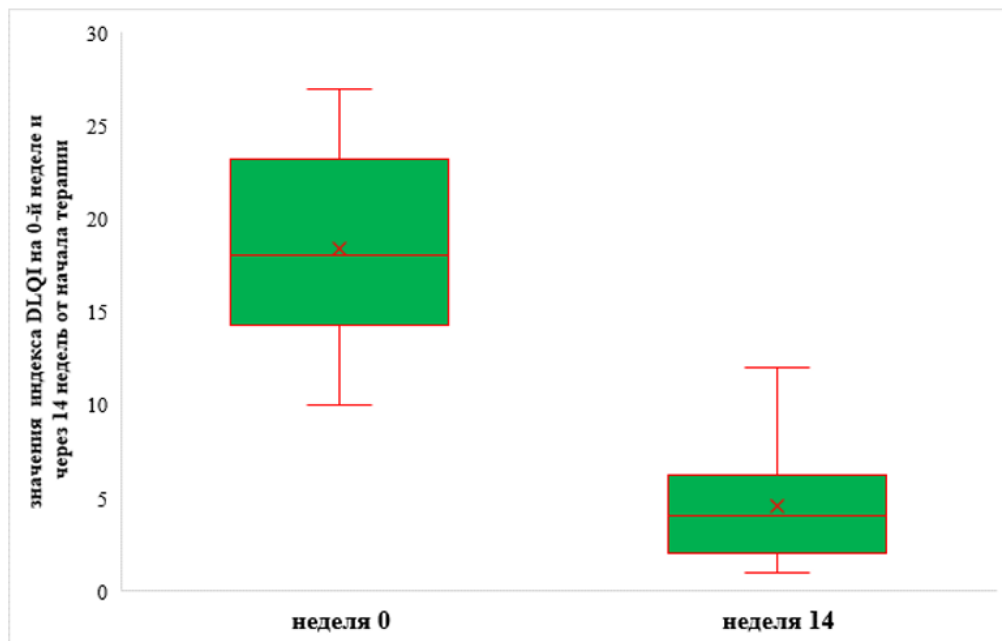


Рисунок 73 - Динамика индекса DLQI у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом на 0-й и 14 неделе

Согласно оценке индекса DLQI – «Нетакимаб» оказывает существенное влияние на качество жизни больных псориазом (17,5 на 0-й неделе и 5,0 на 14-й неделе) ($p < 0,01$).

В исследование были включены 4 (40%) пациента с сочетанием псориатического артрита (ПсА) и поражений кожи. Диагноз псориатического артрита у всех ВИЧ-инфицированных пациентов был подтвержден врачом-ревматологом до включения в исследование. При этом у 2-х (20%) человек были поражены коленные суставы и по одному плечевому суставу. У 2-х (20%) пациентов были поражены мелкие суставы кистей рук и стоп, связанные с припухлостью и деформацией суставов. Оценку динамики поражения суставов проводили клинически с использованием шкалы боли «ВАШ» на 0-й и 14-й неделях. Результаты представлены на рисунке 74.

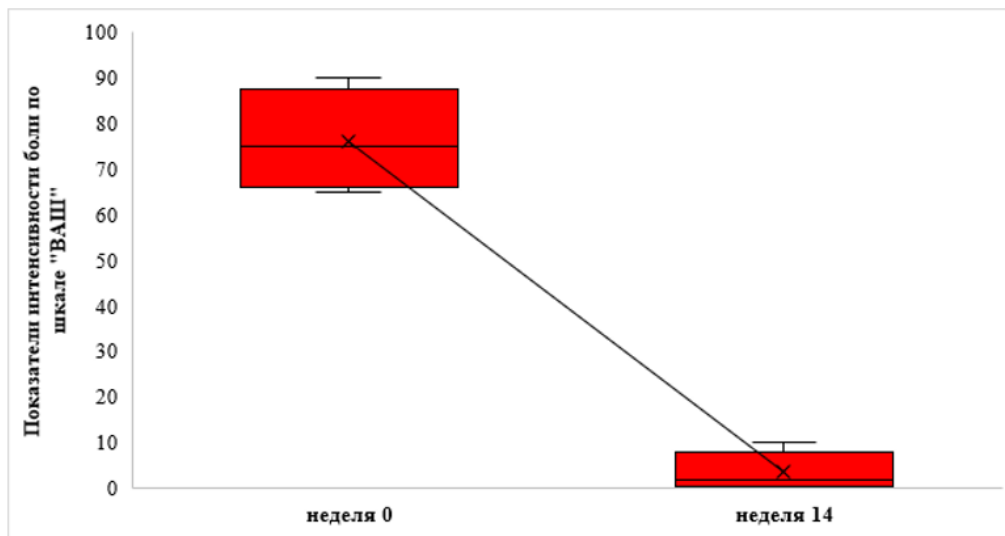


Рисунок 74 - Оценка пациентами боли и активности артрита по шкале «ВАШ»

Медиана боли на 0-й неделе составила 75,5 [64-93], на 14-й неделе - 1,5 [0-8] ($p < 0,001$). Таким образом, выраженная, положительная динамика индекса «ВАШ» свидетельствует о положительном влиянии «Нетакимаба» на болевой синдром у пациентов с поражением суставов.

Помимо оценки болевого синдрома по шкале «ВАШ», выполненной пациентом, нами проведен анализ оценки выраженности болевого синдрома врачом. Полученные результаты представлены в табл. 57.

Таблица 57 - Оценка активности артрита пациентом и врачом по шкале «ВАШ»

Параметр	Среднее значение показателей		Показатель значимости p*
	До начала терапии	Через 14 недель	
	1	2	
Оценка активности артрита пациентом (ВАШ)	76,5[57-86]	4[1-7]	<0,001
Оценка активности артрита врачом (ВАШ)	73[51-86]	2[0-4]	<0,001

Примечание: *- показатель значимости по шкале «ВАШ» между столбиками до и после проведенного исследования.

Таким образом по оценке как пациента, так и врача, у пациентов с псоритическим артритом на фоне «Нетакимаба», отмечается значимая, положительная динамика болевого синдрома, связанного с артритом.

Подтверждение клинического улучшения артрита по шкале «ВАШ» у ВИЧ-инфицированных пациентов с псориатическим артритом мы получили исследуя у них показатели острофазного С-реактивного белка. Концентрация СРБ на 0-й и 14-й неделе у больных отображены на рисунке 75.

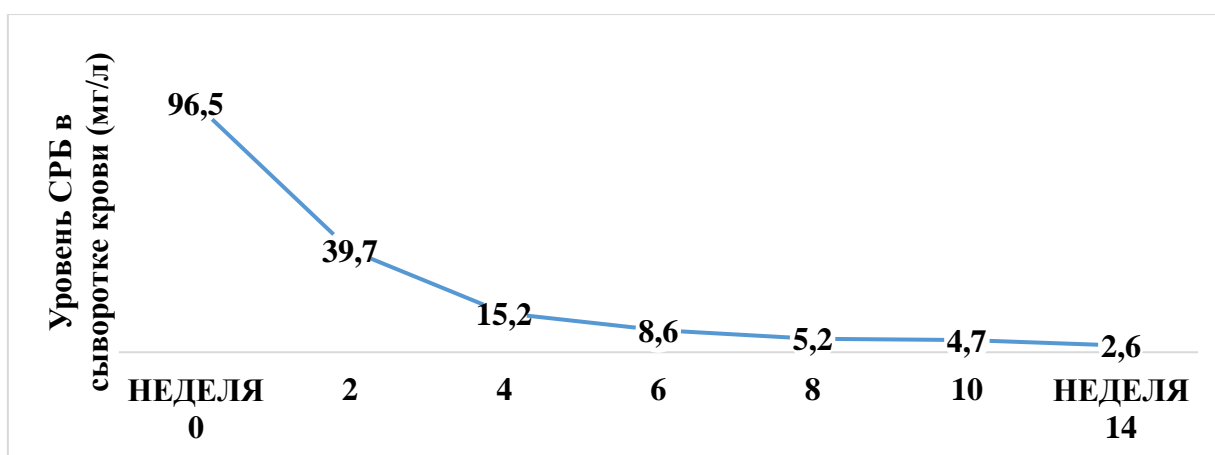


Рисунок 75 - Динамика концентрации СРБ у больных с артропатическим псориазом за период активной терапии

Значение медианы концентрации СРБ на момент начала терапии составило $17,8 \pm 9,4 [13-95,5]$, а через 14 недель - $3,4 \pm 1,2 [1,3-5]$ ($p < 0,01$), что совпадает с динамикой клинической оценки болевого синдрома при псориатическом артрите у ВИЧ-инфицированных больных.

Далее было проведено сравнение показателей системного воспаления PLR, NLR, Sii через 14 недель от начала наблюдения у 20 ВИЧ-инфицированных больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получающими АРТ. Из них - 10 пациентов получали АРТ и ГИБТ (среднее значение $PASI_0$ - 17,9; среднее значение $PASI_{75}$ через 14 недель - 5,2), а 10 человек получали АРТ и местное лечение псориаза с применением стероидных мазей (среднее значение $PASI_0$ - 18,4; среднее значение $PASI_{75}$ через 14 недель - 12,8). Полученные результаты отображены на рис. 76

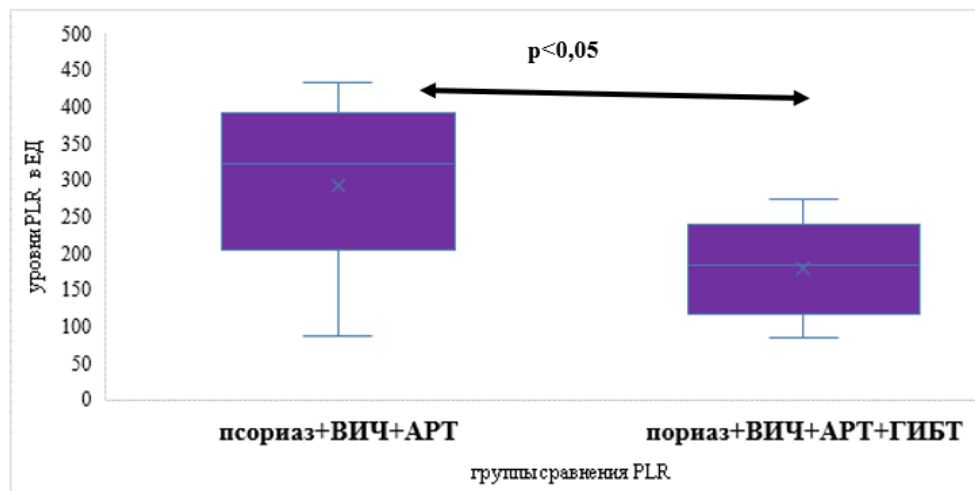


Рисунок 76 - Показатели PLR у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом получающими ГИБТ на фоне АРТ через 14 недель

Медиана PLR у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом, получающими ГИБТ, составила $207,1 (159,3 \pm 307,9)$; а у больных не получающими ГИБТ - $342,3 (181,7 \pm 442,9)$ ($p < 0,05$), таким образом препарат «Нетакимаб» оказывал значимое положительное влияние на показатель системного воспаления PLR у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом.

Исследование значений у этих же больных показатель системного воспаления NLR представлено на рис.77.

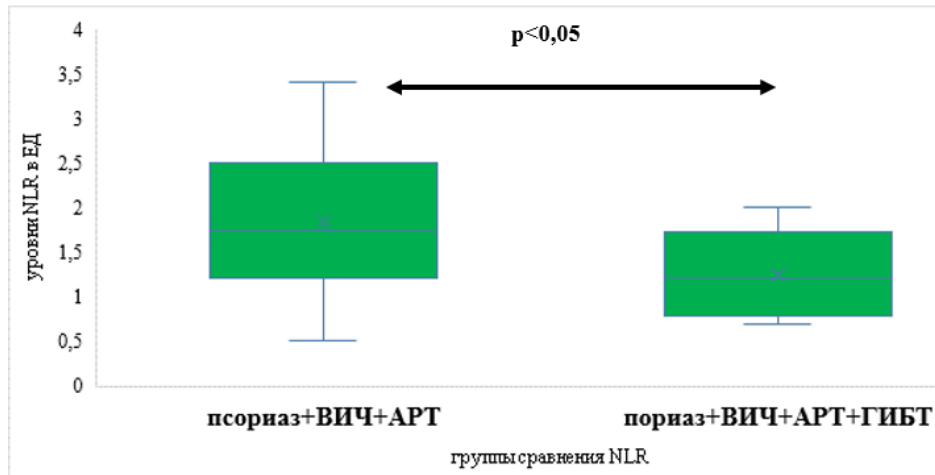


Рисунок 77 - Показатель NLR у ВИЧ инфицированных больных с псориазом получающими ГИБТ на фоне АРТ через 14 недель

Медиана NLR у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом получающими «Нетакимаб» составила $1,1(0,7 \pm 2,4(\text{ДИ}95\%))$, а у больных не получающими «Нетакимаб» - $1,8(0,9 \pm 3,5(\text{ДИ}95\%))$ ($p < 0,05$), что также указывает на позитивное влияние препарата «Нетакимаб».

Исследование индекса системного воспаления Sii у этих же больных представлено на рис.78.

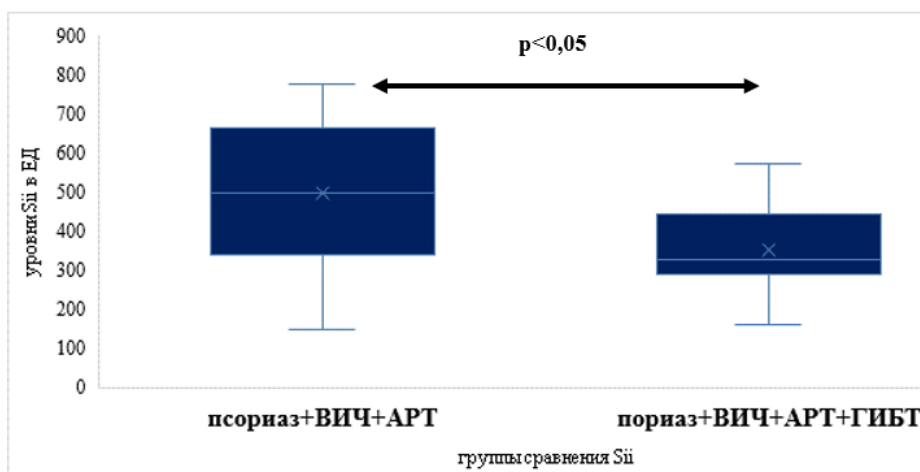


Рисунок 78 - Показатель Sii у ВИЧ инфицированных больных с псориазом получающими ГИБТ на фоне АРТ через 14 недель

Медиана Sii у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом на фоне ГИБТ составила 376,8 (269,5±584,1(ДИ95%)); а у больных без ГИБТ - 508,6 (157,4±789,8(ДИ95%)) (p<0,05).

Таким образом, на фоне АРТ, ГИБТ с применением препарата «Нетакимаб» у ВИЧ-инфицированных пациентов со средне-тяжелым и тяжелым псориазом оказывает выраженное позитивное влияние на показатели системного воспаления PLR, NLR, Sii.

Далее, у ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом была проведена оценка показателей цитокинов INF-γ, IL-17, IL-18, IL-21 до и через 14 недель от начала терапии «Нетакимабом». Полученные данные приведены в табл. 58.

Таблица 58 - Показатели концентрации INF-γ, IL-17, IL-18, IL-21 до начала терапии и через 14 недель у ВИЧ-инфицированных больных с вульгарным псориазом на фоне ГИБТ

Параметр	Среднее значение показателей		Показатель значимости p
	До начала терапии	Через 14 недель от начала	
Интерферон γ (пг/мл)	35±4,3 [2,5-430]	6,0±0,5[0-14]	<0,01
Интерлейкин 17 (пг/мл)	17,4±2,7[3,1-68,5]	9,2±1,4[4,2-36,3]	<0,05
Интерлейкин 18 (пг/мл)	95,7±24,4[9,2-368]	51,2±18,3[12,7-98,7]	<0,05
Интерлейкин 21 (пг/мл)	68,5±21,6[37,4-164,2]	34,8±18,8[21,9-97,2]	<0,05

Примечание:* - различия значимы при p<0,05; p<0,01.

Таким образом препарат «Нетакимаб» оказывал положительное влияние на клинические показатели при лечении псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов. что подтверждалось динамикой содержания островоспалительных белков (СРБ), и цитокинов. Изменение концентрации цитокинов в нашем исследовании согласуется с данными других исследователей [466].

Оценка влияния «Нетакимаба» на показатели ВИЧ-инфекции до начала исследования и через 14 недель показана в табл. 59.

Таблица 59 - Изменение параметров ВИЧ-инфекции через 14 недель от начала исследования

Показатели ВИЧ	До начала терапии	Через 14 недель от начала
Стадия ВИЧ	2 стадия - 2 чел. 3 стадия– 8 чел..	2 стадия - 2 чел. 3 стадия– 8 чел.
Вирусная нагрузка в log ₁₀	log ≤ не опр. [0-2]	log ≤ не опред.
Количество CD4+-лимфоцитов кл/мл.	498[403-682]	532[412-722]

Таким образом, у пациентов не выявлено ухудшение параметров течения ВИЧ-инфекции.

9.4 Оценка безопасности «Нетакимаба»

В рамках проведенного исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов с бляшечным псориазом, псориатическим артритом препарат «Нетакимаб» показал благоприятный профиль безопасности. Применение «Нетакимаба» характеризовалось хорошей переносимостью и продемонстрировало благоприятный профиль безопасности по спектру НЯ. В ходе анализируемого этапа исследования не зарегистрировано ни одного случая досрочного выбывания, случаев отмены терапии или переноса введения по причинам развития токсичности.

Все зарегистрированные нежелательные явления, связанные с подкожным введением препарата, имели легкую степень тяжести, определяемую по СТСАЕ v.5.0, и не требовали прекращения терапии. Летальных исходов, связанных с терапией препаратом Нетакимаб, в ходе исследования выявлено не было. Согласно инструкции к препарату «Нетакимаб», нежелательные реакции представлены в соответствии с *MedDRA* (Медицинский словарь нормативно-правовой деятельности).

Таблица 60 - Перечень нежелательных реакций, зарегистрированных у пациентов, получавших нетакимаб, имеющих определенную, вероятную или возможную связь с приемом препарата

Нежелательные реакции	Частота НЯ согласно инструкции	Частота НЯ в исследовании
Инфекции верхних дыхательных путей	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$	0
Инфекция дыхательных путей, пневмония, назофарингит, фарингит, синусит, инфекция мочевыводящих путей, кандидоз пищевода, конъюнктивит вирусный, простой герпес, стафилококковое импетиго, фурункул, туберкулезная инфекция	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	0
Боль в животе, диарея	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	0
Экзема, дерматит, сыпь, зуд, крапивница	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	0
Нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз;	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$	0
Тромбоцитопения, лимфопения	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	0
Нарушения работы иммунной системы по типу гиперчувствительности	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	0
Эписклерит	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	0
Головная боль, головокружение, парестезия, поражение лицевого нерва	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	2
синусовая брадикардия, блокада левой ножки пучка Гиса	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	0
Гипертензия, гипертонический криз.	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	0
Гипергликемия	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	0
Протеинурия	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	0
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), положительный результат исследования на комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ;	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$	2
Повышение гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение уровня холестерина в крови, увеличение веса.	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	0
Головокружение во время процедуры	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	1
Инфицированный невус	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	0
Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	0

Примечание: Частота НЯ указана с учетом следующих критериев: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($\leq 1/10000$).

Зарегистрированные НЯ имели легкую и умеренную степень (1–2) по критериям STCAE 5.0. Так головную боль через 1-2 часа после подкожного введения нетакимаба отметили 2 человека, интенсивность боли была незначительной, приема анальгетиков не потребовалось, к утру следующего дня боль самостоятельно разрешилась. У двоих пациентов, в контрольном анализе крови после нулевой недели было отмечено повышение АЛТ и АСТ на 10-15 Ед. выше верхней границы нормальных значений. При дальнейшем наблюдении у конкретных пациентов, подобных отклонений не отмечалось. Одна пациентка отметила появление головокружения в момент введения нетакимаба, которое самостоятельно разрешилось через 30 мин., без дополнительных пособий.

Таким образом, анализ данных, полученных в ходе 14 недель исследования показал, что «Нетакимаб» в дозе 120 мг, для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в течение 14 недель обладает благоприятным профилем безопасности.

Клинический пример:

Под нашим наблюдением находился больной К. 39 лет, поступивший для стационарного обследования и лечения в отделение ВИЧ-инфекции ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ.

Основной диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 3, субклиническая.

Сопутствующий диагноз: Распространенный вульгарный псориаз, псориазическая эритродермия. Псориазическая артропатия. Псориазическое поражение ногтей.

ВИЧ-инфекция впервые выявлена в октябре 2020г. терапия АРТ с марта 2021г. (Тенофовир 300мг х 1 раз в сутки, Долутегравир 50 мг х 1 раз в сутки, Ламивудин 300 мг х 1 раз в сутки).

Псориаз с 2016 г. с проявлениями в виде единичных бляшек на коже наружной поверхности обоих локтевых суставов. Лечение по поводу псориаза не получал. Обострение псориаза в январе 2021 г. Осмотрен врачом-

дерматовенерологом КОИП ЦНИИ эпидемиологии. После подписания добровольного согласия на участие в исследовании «Применение нетакимаба у ВИЧ инфицированных больных с вульгарным псориазом» пациент был включен в исследование.



Рисунок 79 - Больной К. 0-я неделя

Локальный статус перед включением в исследование: Кожные изменения носят генерализованный характер, представлены тотальной (до 90% поверхности кожных покровов) эритемой, инфильтрацией кожи, выраженным средне-крупнопластинчатым шелушением кожи.

Из субъективных жалоб – постоянный умеренно–выраженный кожный зуд.

Жалобы на: выраженная слабость, нарушение сна, раздражительность, повышение температуры до 38,3°

Лабораторное обследование: Общий анализ крови: гемоглобин – 120 г/л; эритроциты $4,2 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты $26,0 \times 10^9$ /л; нейтрофилы $18,9 \times 10^9$ /л; лимфоциты $4,4 \times 10^9$ /л; тромбоциты 578×10^9 /л; моноциты $1,8 \times 10^9$ /л; эозинофилы $0,5 \times 10^9$ /л; базофиллы $0,0 \times 10^9$ /л. СРБ – 221,1 мг/л. Показатели

системного воспаления на 0-й неделе составили: Тромбоцитарно-лимфоцитарный показатель (PLR) – 131,4 Ед.; Нейтрофильно-лимфоцитарный показатель (NLR) – 4,3 Ед; Индекс системного иммунного воспаления (Sii) – 2482,8 Ед.

Через 14 недель показатели системного воспаления составили: Тромбоцитарно-лимфоцитарный показатель (PLR) – 133,3 Ед.; Нейтрофильно-лимфоцитарный показатель (NLR) – 1,3 Ед; Индекс системного иммунного воспаления (Sii) – 462,8 Ед.

Иммунный статус: Т-хелперы (CD45/CD3+/CD4+) - 642 клеток/мкл. (21%) Т-цитотоксические (CD45/CD3+/CD8+) – 1686 клеток/мкл.; индекс CD4/CD8 – 0,38

Общий анализ мочи: удельный вес 1021, лейкоциты до 20 в п/зр., белок и глюкоза отрицательные. Кал на скрытую кровь отрицательный.

Биохимическое исследование крови: белок общий 70,2 г/л, альбумин 38,6 г/л, триглицериды 3,21 ммоль/л, холестерин общий 5,3 г/л, глюкоза 5,76 ммоль/л, амилаза 75 ЕД/л, креатинин 103 мкмоль/л, общий билирубин 6,5 мкмоль/л, аспаргатаминотрансфераза (АСТ) 17 ЕД/л, АЛТ 20 ЕД/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 85 ЕД/л. Анализы крови на HBs-Ag и anti-HCV – отрицательные. Микобактерии – не обнаружены.

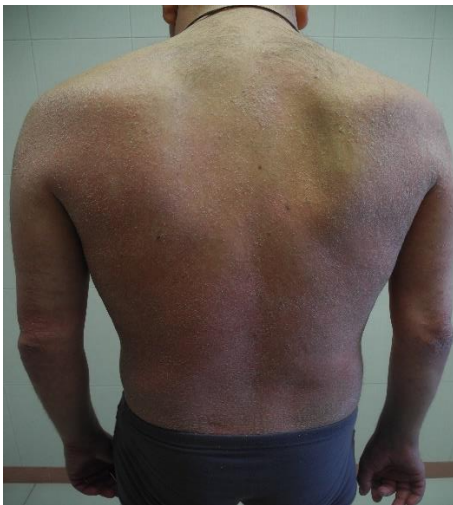


Рисунок 80 - Пациент К 6-я нед.



Рисунок 81 - Пациент К 6-я нед.



Рисунок 82 - Пациент К. 6-я нед.



Рисунок 83 - Пациент К. 6-я нед.



Рисунок 84 - Пациент К 14-я нед.

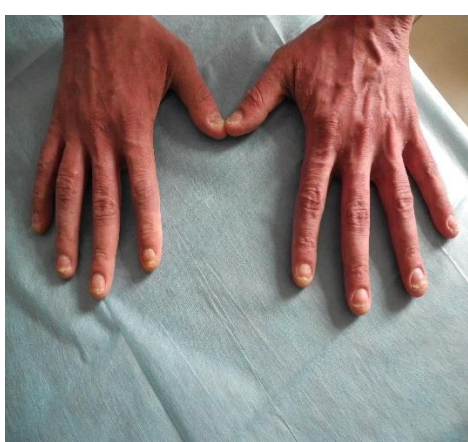


Рисунок 85 - Пациент К. 14-я нед.



Рисунок 86 - Пациент К 14-я нед.

Таким образом, препарат «Нетакимаб» у ВИЧ-инфицированных пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением псориаза, показал выраженное позитивное влияние на кожный статус. Вначале исследования медиана индекса тяжести псориаза PASI составила 17 [13-35], через 14 недель - 3 [1-5] ($p < 0,001$). У 60% пациентов улучшение индекса PASI составило более 75%, у 40% - более 90%.

Качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом существенно улучшилось, позитивная динамика показателя DLQI составила 17,5 баллов на 0-й неделе и 5 баллов на 14 неделе ($p < 0,01$), значение медианы болевых ощущений у пациентов с артропатическим псориазом по шкале «ВАШ» на 0-й неделе составило 75,5 [64-93], на 14-й неделе - 1,5 [0-8] ($p < 0,001$). Лабораторные показатели также показали позитивную динамику, концентрация СРБ на момент начала терапии составила $17,8 \pm 9,4$ [13-95,5] мг/л., а через 14 недель - $3,4 \pm 1,2$ [1,3-5] мг/л. ($p < 0,01$).

Сравнение показателей системного воспаления PLR, NLR и Sii у пациентов, получающих АРТ и генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ), и не получающих ГИБТ также показало позитивное влияние «Нетакимаба». Медиана PLR у получивших ГИБТ составила 207,1 ($159,3 \pm 307,9$); а у не получивших ГИБТ - 342,3 ($181,7 \pm 442,9$) ($p < 0,05$). Медиана NLR у получивших «Нетакимаб» составила 1,1 ($0,7 \pm 2,4$ (ДИ95%)), у не получивших - 1,8 ($0,9 \pm 3,5$ (ДИ95%)) ($p < 0,05$), Sii на фоне ГИБТ составил 376,8 ($269,5 \pm 584,1$ (ДИ95%)), а без ГИБТ - 508,6 ($157,4 \pm 789,8$ (ДИ95%)) ($p < 0,05$). Концентрация цитокинов INF- γ , IL-17, IL-18, IL-21 также показала позитивную динамику на фоне ГИБТ.

Исследование основных показателей ВИЧ-инфекции, выявило, что изменений в стадии ВИЧ и нарастании вирусной нагрузки у пациентов не наблюдалось. При этом увеличилось содержание Т-хелперов, количество CD4+-лимфоцитов повысилось с 498 [403-682] кл./миллилитр на 0-й неделе до 532 [412-722] кл./миллилитр на 14-й неделе.

Оценка безопасности «Нетакимаба» характеризовалась хорошей переносимостью благоприятным профилем безопасности по спектру НЯ. В ходе анализируемого этапа исследования не зарегистрировано ни одного случая досрочного выбывания, случаев отмены терапии или переноса введения по причинам развития токсичности. Не значительные побочные эффекты не потребовали вмешательства врача и медикаментозной корректировки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У ВИЧ-инфицированных пациентов воспалительные дерматозы относятся к одним из самых распространенных кожных заболеваний, связанных между собой схожими иммунологическими изменениями [31,157,376]. В связи с этим, возникает ряд вопросов – на сколько степень тяжести воспалительного дерматоза и звенья его патогенеза зависят от показателей ВИЧ-инфекции, и вызывают ли ВД системные изменения у ВИЧ-инфицированных пациентов.

В большинстве работ по исследованию корреляционных взаимосвязей тяжести ВД и ВИЧ-инфекции, описывают связь с содержанием Т-хелперов. При этом, в отдельных исследованиях, начальным фактором развития ВД называют выявление ВИЧ-инфекции у пациентов [58]. Косвенно данный факт нашел подтверждение в наших исследованиях. Оно основано на том, что у 20% больных с легким течением воспалительных дерматозов наступает ремиссия воспалительных дерматозов на фоне получения пациентами только АРТ.

Ведущие российские исследователи ВД, отмечают нарастание «расплывчатости» основных симптомов воспалительных дерматозов за последние десятилетия и возникшие в связи с этим диагностические трудности [85,204].

С целью выявления особенностей себорейного дерматита, псориаза, атопического дерматита, устранения диагностических сложностей, упрощения оценки прогностических связей ВИЧ-инфекции с воспалительными дерматозами мы оценили течение ВД, симптоматику ВД в зависимости от показателей ВИЧ-инфекции. Кроме того, для анализа влияния ВД на общее состояние ВИЧ-инфицированных пациентов, были оценены концентрации отдельных цитокинов и их связь с показателями системного воспаления PLR, NLR, Sii. Показатели PLR, NLR, Sii, были выбраны в связи со своей диагностической простотой и возможностью использования для прогноза течения заболеваний. Роль данных показателей описана при многих состояниях у пациентов [480,482,483].

Исследование пересекающихся иммунологических звеньев ВД и ВИЧ-инфекции, мы считаем важным, поскольку это может позволить по динамике клинической картины воспалительных дерматозов прогнозировать развитие значимых для жизни пациентов состояний и своевременно вносить коррективы в терапию больных.

Современная антиретровирусная терапия, способна довести продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов до средне популяционных показателей. Поэтому у лиц, живущих с ВИЧ, значимым аргументом становится качество жизни, которое определяет ощущение полноценности гражданами. По этой причине, влияние заболеваний кожи на качество жизни сложно недооценить.

В связи с этим, нами было спланировано и проведено исследование, цель которого посвящена оптимизации и подбору диагностических критериев у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами, в зависимости от основных показателей ВИЧ-инфекции. Помимо этого, было проведено пилотное исследование современных вариантов лечения средне-тяжелых и тяжелых форм псориаза ГИБП «Нетакимаб». Достижение заданной цели осуществлялось в несколько этапов, на каждом из которых решались поставленные задачи.

На начальном этапе в исследование были включены данные 4816 ВИЧ-инфицированных пациентов и данные 3632 больных с заболеваниями кожи без ВИЧ инфекции. Из всего этого массива в дальнейшем были сформированы три группы сравнения: ВИЧ-инфицированные пациенты с ВД, ВИЧ-инфицированные пациенты без ВД (набранные методом подбора пары к первой группе) и пациенты с ВД без ВИЧ-инфекции. Среди ВИЧ-инфицированных больных было проведено исследование частоты встречаемости себорейного дерматита, псориаза и атопического дерматита.

Полученные результаты показали, что у госпитализированных в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ ВИЧ-инфицированных пациентов частота себорейного дерматита составила 32,2%, псориаза - 2,9% и атопического дерматита - 3,9%.

В то же время, было установлено, что количество ВД, выявленных врачом-дерматовенерологом, отличается от количества ВД, учтённых в историях болезни. Для устранения обнаруженной погрешности, нами была проведена разработка коэффициента осмотра врача – КОВ. –. Расчет коэффициента проводился за весь период наблюдения и составил для СД – 0,78; для псориаза, и атопического дерматита - 0,9. Данный факт мы считаем важным, в связи с тем, что количество ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД значительно чаще нуждаются в терапии ВД. Это связано с рекомендациями по терапии ВД, основанными на показателях международно-признанного индекса DLQI (критичное значение - 10 баллов и выше).

В нашем исследовании с применением данного индекса у больных с воспалительными дерматозами, было установлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов относительно пациентов без ВИЧ-инфекции фиксируется более чем двукратное превышение нуждаемости в лечении ВД – 28,8% против 14,1%. Это важно при планировании медикаментозного обеспечения ВИЧ-инфицированных пациентов.

На этом же этапе с учетом функциональной взаимосвязи инфекционных заболеваний кожи и ВИЧ-инфекции, а также роли инфекционной компоненты в развитии себорейного и атопического дерматитов, было проведено исследование по выявлению частоты сопутствующих инфекционных заболеваний кожи у ВИЧ-инфицированных больных с ВД.

Установлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД чаще регистрируется сочетанная инфекционная патология кожи с нарастанием типов инфекционных возбудителей относительно группы ВИЧ-инфицированных без ВД. Кроме того, нарастание инфекционных поражений кожи связано с утяжелением течения ВД. Сочетанное инфекционное поражение кожи у ВИЧ-инфицированных больных с ВД составило 41,7% в то время, как у ВИЧ-инфицированных без ВД – 29,7% ($p < 0,05$), при этом смешанные поражения кожи регистрировались чаще, чем моно-инфекционные - 25,7%, против 16,3%.

При оценке показателей системного воспаления у пациентов в группах ВИЧ+ВД и ВИЧ, с целью мониторинга влияния ВД на данные показатели было установлено, что медиана PLR в группе ВИЧ+ВД проходила на уровне 317,53 ЕД., а в группе ВИЧ без ВД - на уровне 148,84 ЕД. ($p \leq 0,05$). Значения показателя NLR в группе ВИЧ+ВД составили 2,72 ЕД. , а в группе ВИЧ без ВД - 1,65 ЕД. ($p \leq 0,05$) Данное наблюдение указывает на то, что воспалительные дерматозы значительно влияют на системные изменения в организме пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Далее была проведена оценка качества жизни пациентов в группах, у ВИЧ-инфицированных больных дополнительно учитывалось получение/не получение АРТ. Было установлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечается депрессивность объединяющих показателей физической и психологической компонент - РН и МН, согласно шкалам опросника SF-36. При этом более выраженное угнетение отмечалось со стороны психологической компоненты. Так корреляционная взаимосвязь с психологической компонентой у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД составила $r=0,712$ ($p < 0,05$).

Одновременно с этим было показано, что по мере утяжеления ВД, его негативное воздействие на качество жизни нарастает. Более значимое влияние на качество жизни оказывали тяжелые формы псориаза и атопического дерматита и менее выраженное воздействие оказывали легкие формы себорейного дерматита.

Установлено, что прием препаратов АРТ влияет на качество жизни ВИЧ-инфицированных больных. Даже непродолжительный период АРТ связан с выраженным психогенным эффектом у ВИЧ-инфицированных пациентов, на что указывают позитивные изменения объединяющих компонент физического и психологического здоровья (РН и МН).

Как было отмечено выше, ВИЧ-инфицированные пациенты с ВД чаще нуждаются в терапии воспалительных дерматозов относительно пациентов без ВИЧ-инфекции. Исследование с использованием индекса DLQI установило,

что показатели индекса прямо коррелировали со стадиями ВИЧ-инфекции и обратно - с количеством Т-хелперов. При этом они практически не зависели от величины вирусной нагрузки РНК ВИЧ.

Получение пациентами АРТ позитивно сказывалась на показателях индекса DLQI. У 24,2% пациентов, не получавших АРТ, отмечали повышенные значения DLQI (21-30 баллов), в то время как у получающих АРТ - лишь у 5,0%. У 47,5% получавших АРТ, регистрировалось слабое влияние дерматоза на качество жизни (1-5 баллов), в то время как у не получающих АРТ этот показатель составил 19,2%.

Кроме того, проведенная оценка эффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД, в ходе катamnестического наблюдения пациентов позволила установить, что в подгруппе получающих АРТ у 94 (29,4%) человек выявлен регресс кожных изменений ВД, из которых у 58 (18,1%) - был диагностирован СД, у 24 (7,5%) - псориаз и у 12 (3,8%) - атопический дерматит.

Исследование особенностей себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных пациентов, показало, что СД у них чаще встречается в виде генерализованных форм. Соотношение распространенных форм в подгруппах ВИЧ+СД и СД составило 19,0% к 4,3% ($p < 0,05$). Изолированные поражения (кожа волосистой части головы, лицо), чаще встречались у больных СД без ВИЧ- 38,1% и реже у пациентов ВИЧ+СД - 30,6% ($p < 0,05$).

При исследовании взаимосвязи показателей ВИЧ-инфекции и распространенности СД установило: на 4-й стадии ВИЧ у пациентов чаще регистрируются генерализованные формы - 14,8% против ограниченных 3,8%. На ранних стадиях ВИЧ, чаще отмечаются изолированные формы - 12,4% (поражения кожи лица) и 12,9% (кожа головы, лица). Схожая зависимость регистрировалась при оценке связи клинических форм СД и количества Т-хелперов.

При исследовании взаимосвязи тяжести СД у ВИЧ-инфицированных пациентов с показателями ВИЧ-инфекции выявили, что легкое течение СД

реже отмечалось у больных ВИЧ+СД (24,3%) и чаще - у больных СД (75,2%) ($p<0,05$). Тяжелое течение СД чаще наблюдали у больных ВИЧ+СД -39,5% и реже у пациентов с СД - 5,2% ($p<0,05$). Тяжелое течение СД фиксировалось на продвинутых стадиях ВИЧ, более легкое - на начальных стадиях ВИЧ. Аналогичная, но обратная пропорциональная зависимость наблюдалась у больных СД и в связи с количеством CD4+-лимфоцитов.

Исследование связи симптомов СД с основными показателями ВИЧ-инфекции (эритема, шелушение и кожный зуд) установило их нарастание в относительно группы СД без ВИЧ. Среднее значение показателя эритемы при легкой степени симптома в подгруппе ВИЧ+СД составило - $29,5\pm 5,2\%$; в подгруппе СД - $75,7\pm 6,1\%$. Тяжелые проявления эритемы в подгруппе ВИЧ+СД наблюдались у $30,5\pm 3,8\%$, в подгруппе СД - у $5,2\pm 0,8\%$ ($p<0,05$). Схожая зависимость регистрировалась при исследовании симптомов шелушения кожи и кожного зуда.

Динамика обострений СД у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от основных параметров ВИЧ-инфекции напоминала выше приведенные результаты. Редкие обострения (1-2 раза в год) фиксировались у 49,2% больных СД без ВИЧ и постоянные - у 9,7%. В то время у больных ВИЧ+СД редкие обострения составил 11,4%, а постоянные - 37,3% ($p<0,05$).

С целью понимания взаимосвязи клинической картины СД у ВИЧ-инфицированных пациентов и изменений лабораторных показателей, был проведен ряд исследований. Иммуногистохимическое исследование количества CD4+- CD8+-лимфоцитов в коже, выявило, что иммунорегуляторный индекс (ИРИ) в коже у больных СД составил 1,7, против 0,6 - у больных ВИЧ+СД. При этом количество CD4+- и CD8+-лимф. в коже у больных СД составило 50% и 30%, у ВИЧ-инфицированных – 35% и 55%, соответственно ($p<0,05$).

Исследование показателей системного воспаления выявило, что показатель PLR в группе ВИЧ+СД был выше, чем в группе СД и нарастал по мере утяжеления СД в обеих группах. Соотношение значений медианы PLR в

группах ВИЧ+СД и СД при легком течении СД составило 158,4 ЕД. и 147,1ЕД, а при тяжелом - 257,7 ЕД. и 227,5 ЕД, соответственно.

Аналогичная картина отмечалась и при оценке показателя NLR. Медиана при легком течении СД проходила на уровне 1,65 ЕД. у ВИЧ-инфицированных и на уровне 1,5 ЕД. - у больных без ВИЧ. При тяжелом течении СД этот показатель составил 3,17 ЕД. - у ВИЧ- больных и 1,85 ЕД. - у больных без ВИЧ-инфекции. Такая же динамика отмечалась при изучении индекса Sii.

Концентрация IFN- γ в группе ВИЧ+СД регистрировалась в диапазоне от 1,3 до 286,8 пг/мл [24,3 \pm 3,5пг/мл.], в группе ВИЧ без СД– в диапазоне от 0,8 до 265,1 пг/мл [21,15 \pm 3,52], а в группе СД без ВИЧ – в диапазоне от 0 до 24,2 пг/мл. [10,1 \pm 2,2пг/мл].

Исследование концентрации IFN- γ в зависимости от основных показателей ВИЧ-инфекции выявило, что концентрация IFN- γ растет при нарастании стадии ВИЧ-инфекции и повышении вирусной нагрузки и уменьшается, вместе со снижением количества Т-хелперов.

Таким образом СД, являясь зависимым от ВИЧ-инфекции, в то же время может влиять на течение ВИЧ-инфекции. Клинические изменения СД могут служить прогностическим маркером ухудшения ВИЧ-инфекции, что отражают изменения показателей системного воспаления (PLR, NLR и Sii).

У пациентов с псориазом оценивали те же изменения клинико-лабораторных показателей, что и у больных с СД., Псориаз у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще, чем в группе сравнения, встречался в виде «тяжелых» форм. Псориагическая эритродермия выявлена у 6,4% больных.

Псориагическая артропатия регистрировалась у больных с кожными проявлениями псориаза, при этом в группе ВИЧ+Пс. артропатия составила 22,7%, а группе Пс. - лишь у 7,3%($p < 0,05$). Значения медианы показателей PLR, NLR и Sii у ВИЧ-инфицированных больных с псориагической эритродермией составили: PLR - 307,1 ЕД. остальные формы псориаза – 212,3 ЕД.; для NLR- 3,2 ЕД. и 1,7 ЕД.; для Sii – 506,8 ЕД. и 218,6 ЕД, соответственно.

Данные указывают на выраженную связь псориатической эритродермии с показателями системного воспаления.

При оценке взаимосвязи тяжести течения псориаза (индекс PASI) с показателями PLR, NLR и Sii установлено, что у ВИЧ-инфицированных больных значения индекса PASI прямо пропорционально зависели от параметров системного воспаления. Так при легком течении псориаза показатель PLR у ВИЧ-инфицированных пациентов составил $225,7 \pm 28,2$ ЕД., при тяжелом - $370,9 \pm 35,2$ ЕД. Среди больных псориазом без ВИЧ эти показатели составили $220,4 \pm 25,3$ ЕД и $280,4 \pm 28,6$ ЕД ($p < 0,05$), соответственно. Показатель NLR при легком течении псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов составил $3,3 \pm 0,7$ ЕД. и при тяжелом - $8,5 \pm 1,1$ ЕД., а у больных без ВИЧ-инфекции - $3,4 \pm 0,6$ ЕД. и $6,3 \pm 0,8$ ЕД., соответственно.

Индекс Sii у ВИЧ-инфицированных пациентов при легком течении псориаза составил - $250,5 \pm 24,3$ ЕД., при тяжелом - $457,6 \pm 38,7$ ЕД. .У больных без ВИЧ эти показатели составили $248,6 \pm 25,5$ ЕД. и $350,8 \pm 34,5$ ЕД. ($p < 0,05$) соответственно.

Показатели PLR, NLR и Sii у ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом, оказались существенно выше, чем у ВИЧ-инфицированных больных без ВД и нарастали по мере утяжеления псориаза, что указывает на негативное воздействие псориаза на системные изменения у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Динамика изменений течения псориаза была взаимосвязана с изменением концентрации цитокинов. Так концентрация интерлейкинов IL-18, IL-17 и INF- γ у больных ВИЧ+Пс., значимо повышались по мере нарастания тяжести псориаза и были значительно выше, чем у больных без ВИЧ-инфекции.

Оценка соотношений количества CD4⁺- CD8⁺-лимфоцитов в коже, выполненная иммуногистохимическим методом, и расчет индекса ИРИ , показали, что у больных псориазом индекс ИРИ составил $1,3$ ЕД. и у больных ВИЧ+псориаз – $0,5$ ЕД. При этом количество CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов в

коже у больных псориазом составило 60% и 55%, а у ВИЧ-инфицированных – 30% и 45% соответственно.

Таким образом, псориаз оказывал выраженное влияние на показатели системного воспаления и продукцию интерлейкинов IL-17, IL-18, IL-21 и INF- γ у ВИЧ-инфицированных пациентов, что необходимо учитывать при выявлении различных клинических форм псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Диагностическая сложность атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных пациентов связана с повышением сухости кожи и наличием различных степеней тяжести кожного зуда.

В проведенном нами исследовании у ВИЧ-инфицированных пациентов, АтД несколько чаще выявлялся у женщин относительно мужчин – 52,5% и 47,5%, соответственно, что соответствует данным международных исследований. При этом, прямой причинно-следственной связи развития АтД с выявлением ВИЧ-инфекции у пациентов выявить не удалось. Исследование вопроса взаимосвязи ВИЧ-инфекции с частотой обострений АтД установило, что коэффициент корреляции для этих параметров составил $r=0,718$ и значимо отличался от частоты обострений у больных АтД без ВИЧ ($p<0,05$).

Помимо этого, чаще отмечались обострения АтД на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции и при существенном снижении количества Т-хелперов. Так на 4-й стадии ВИЧ редкие обострения АтД (1-2 раза в год) встречались у 3,6% пациентов, обострения 5 и более раз в год - у 36,3% ($p<0,001$). По мнению Singh F. [471], возможной причиной такой взаимосвязи может служить преобладание цитокинов Th2 на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции.

При исследовании частоты встречаемости различных клинических форм АтД у ВИЧ-инфицированных пациентов было установлено, что распространенная и диффузная формы АтД выявляются у 31,7% и 30,8%, соответственно, а у больных без ВИЧ-инфекции – у 23,3% и 16,7%, соответственно ($p<0,05$). Помимо этого было установлено, что более тяжелые

клинические формы АтД чаще регистрируются на продвинутых стадиях ВИЧ и при существенном снижении количества CD4+-лимфоцитов. Так на 2-й стадии ВИЧ-инфекции диффузная форма АтД выявляется у 3,6%, в то время как на 4-й стадии эта же форма фиксируется у 16,3% $p < 0,05$. Обратная пропорциональная динамика клинических форм отмечалась при снижении количества CD4+-лимфоцитов.

Оценка тяжести течения АтД у ВИЧ-инфицированных больных позволила установить, что более тяжелое течение АтД регистрировалось у 45,0% ВИЧ-инфицированных пациентов и у 25,8% ($p < 0,05$) больных АтД без ВИЧ. Легкое течение АтД наблюдали у 25,8% ВИЧ-инфицированных пациентов и значительно чаще у пациентов без ВИЧ - 46,7% ($p < 0,05$).

Анализ тяжести АтД у ВИЧ-инфицированных пациентов установил прямо пропорциональную связь тяжести течения АтД с нарастанием стадий ВИЧ и увеличением вирусной нагрузки РНК ВИЧ.

Зависимость тяжести течения АтД от количества CD4+-лимфоцитов была обратно пропорциональной. При анализе тяжести симптомов АтД было установлено, что более тяжелое проявление кожных симптомов фиксировалось у ВИЧ-инфицированных пациентов относительно пациентов с АтД без ВИЧ-инфекции.

Оценка лабораторных параметров у ВИЧ-инфицированных пациентов с АтД установила, что индекс ИРИ в коже у ВИЧ-инфицированных пациентов составил 0,6 ЕД, в то время как у больных АтД без ВИЧ-инфекции - 1,25 ЕД.

Исследование показателей системного воспаления PLR, NLR и Sii установило, что их значения были повышены у ВИЧ-инфицированных пациентов относительно больных без ВИЧ, и зависели от тяжести АтД, а также от стадии ВИЧ-инфекции и количества CD4+- лимфоцитов. Концентрация INF γ и общего IgE у ВИЧ-инфицированных пациентов была значимо выше, чем в группе сравнения и коррелировала с тяжестью АтД.

Таким образом, у ВИЧ-инфицированных пациентов атопический дерматит тесно связан с течением ВИЧ-инфекции и оказывает влияние на

течение самой ВИЧ-инфекции. Данный факт подтверждают выявленные клинико-лабораторные изменения.

Вопрос влияния АРТ на течение ВД на сегодняшний день остается дискуссионным. Изучение нами данной проблемы позволило показать, необходимость АРТ в качестве первой линии терапии воспалительных дерматозов.

Оценка связи обострений ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов и факта получения АРТ, установила, что количество обострений ВД снижается у получающих АРТ, но сохраняется связь со стадией ВИЧ-инфекции. Такая же картина отмечалась и при изучении зависимости обострений ВД от вирусной нагрузки РНК ВИЧ.

Была установлена обратно пропорциональная зависимость обострений ВД от количества CD4⁺-лимфоцитов.

Исследование роли АРТ у больных с воспалительными дерматозами определило ее важность. Так, помимо основного воздействия на ВИЧ-инфекцию, существенное влияние АРТ оказывала на психогенную компоненту качества жизни пациентов (опросник SF-36 «оценка качества жизни»), которая влияет на течение ВД.

Исследование обострений ВД в зависимости от получения больными АРТ установило, что на фоне АРТ снижается количество рецидивов дерматозов. Редкие рецидивы себорейного дерматита отмечали у 49,7% АРТ пациентов и лишь у 7,5% АРТ «-». Постоянные обострения СД фиксировались у 6,6% АРТ«+» пациентов и у 46,7% АРТ«-». Легкая форма течения псориаза наблюдалась у 20,5% пациентов, получающих АРТ и у 7,4% не получающих АРТ. Тяжелые формы псориаза чаще фиксировались у не получающих АРТ.

Изучение роли АРТ у ВИЧ-инфицированных больных с АтД, установило, что в легкой форме АтД протекал у 29,2% принимавших АРТ и у 12,5% не принимавших АРТ. При этом тяжелое течение АтД фиксировалось у 40,6% пациентов принимавших АРТ и у 62,5% не принимавших АРТ.

С целью оценки влияния АРТ на тяжесть воспалительных дерматозов, нами использовался *Дерматологический индекс для оценки степени тяжести воспалительных кожных заболеваний (DIDS)*, позволяющий сравнивать тяжесть течения различных дерматозов между собой. Это позволило установить связь тяжелого течения ВД и не получение больными АРТ.

При изучении динамики тяжести ВД через 6 месяцев, с использованием индексов тяжести себорейного дерматита (SDASI), псориаза (PASI) и атопического дерматита (SCORAD) было установлено, что индекс SDASI у больных СД показывал более выраженное снижение тяжести СД среди получающих АРТ со средне-тяжелым течением дерматоза. В подгруппе не получающих АРТ и подгруппах среднего и тяжелого течения СД отмечалось значительное ухудшение показателей SDASI.

У больных псориазом, получавшим АРТ, при оценке показателей индекса PASI, количество средне-тяжелого течения псориаза уменьшилось с 10% до 4%, в то время, как среди не получающих АРТ, количество тяжелых форм нарастало в 1,5 раза.

Значения индекса SCORAD у больных АтД так же подтвердили выявленную тенденцию, при этом наиболее выраженное ухудшение отмечалось у больных с тяжелом течением АтД, не принимающих АРТ.

Исследование основных симптомов ВД (эритема, шелушение и кожный зуд) выявило, что симптомы легче протекали среди больных, получавших АРТ. Так легкое течение эритемы чаще фиксировалось на фоне АРТ (35,6%) по сравнению с не получавшими АРТ (19,1%). Тяжелое течение реже регистрировалась у получающих АРТ (28,1%), по сравнению с не получавшими АРТ (49,2%).

Такая же картина наблюдалась при исследовании зависимости симптомов шелушения кожи и кожного зуда от факта получения АРТ.

Исследование в течении 4-х недель взаимосвязи выраженности кожных симптомов «кожный зуд» и «эритема» от факта получения/не получении АРТ, а также значений индекса системного иммунного воспаления (Sii), позволило

установить сильную прямую корреляцию этих параметров у не получающих АРТ и сильную обратную зависимость у получающих АРТ ($r = - 0,823 \div - 0,915$ ($p < 0,01$)). Анализ динамики данных показателей позволил предложить алгоритм диагностики и мониторинга ВИЧ-инфекции и прогноза тяжести воспалительного дерматоза.

Завершая исследование влияния АРТ на течение ВД, мы проанализировали динамику индексов системного воспаления у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами за 6 месяцев наблюдения. В результате была выявлена более выраженная позитивная динамика в подгруппе IA (получавших АРТ) по сравнению с подгруппой не получавших АРТ. В подгруппе IA медианы первоначальных показателей PLR составили 442,5 ЕД. и через 6 мес. 204,2 ЕД., у не получающих – 487,6 ЕД. и через 6 мес. 532,2 ЕД. ($p < 0,05$). Схожие изменения установили при анализе показателя NLR и индекса системного воспаления Sii. Снижение значений NLR на фоне АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД было значимо относительно не получавших АРТ. Показатели Sii у получающих АРТ составили 509,5 ЕД., а через 6 мес. - 434,2 ЕД. У не получавших АРТ они составили 547,7 ЕД. и 584,6 ЕД. соответственно.

Анализ концентрации цитокинов IL-17, IL-18 IL-21 установил, что она была значимо выше в подгруппе ВИЧ-инфицированных больных с ВД, не получавших АРТ, по сравнению с получавшими АРТ.

Убедительно показано, что АРТ благотворно сказывается на течении ВД и способствует снижению тяжести их течения что более заметно при легких формах. Получение АРТ приводит также в снижению тяжести кожной симптоматики и более выраженному регрессу показателей системного воспаления по сравнению с не получающими АРТ ВИЧ-инфицированными пациентами.,

Диагностические особенности воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных пациентов связаны с тем, что у них чаще выявляются выраженные клинические изменения ВД (кожная симптоматика),

рецидивирования дерматозов носят более частый характер и при этом фиксируется нарастание вторичного инфицирования кожных покровов, ассоциированное с утяжелением ВД.

В результате проведенной научной работы был предложен алгоритм клинической диагностики и мониторинга ВИЧ-инфекции по течению воспалительного дерматоза.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией по индексу системного воспаления врач-инфекционист может установить отсутствие приверженности больного к лечению, либо неэффективность АРТ. У ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами по динамике кожной симптоматики и значению индекса системного воспаления лечащий врач может прогнозировать утяжеление течения ВД или ухудшение ВИЧ-статуса, а у пациентов с впервые развившимся тяжелым течением ВД проводить обязательное обследование на ВИЧ-инфекцию.

Учитывая особенности течения ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов, взаимосвязь с ВИЧ-инфекцией, системного воздействия воспалительного дерматоза, нами был рассмотрен вопрос о терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза у ВИЧ-инфицированных больных. За рубежом существующие клинические рекомендации по лечению псориаза допускают применение антицитокиновых препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов [320]. На начало исследования, среди опубликованных работ, мы не нашли статей по применению блокаторов интерлейкинов у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами в РФ. Нами было проведено пилотное исследование по применению ГИБТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом во время их нахождения на стационарном лечении и обследовании в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ.

Исследовалась возможность использования препарата «Нетакимаб» у больных с вульгарным псориазом (артропатическим псориазом), согласно прилагаемой к препарату инструкции, прямых запретов на использование «Нетакимаба» у ВИЧ-инфицированных пациентов нет. Перед проведением

исследования все пациенты прошли должное обследование для установления соответствия критериям включения и исключения, а также требованиям инструкции к препарату. Все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании. В исследование вошли 10 ВИЧ-инфицированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, длительностью дерматоза не менее 6 месяцев. Все пациенты на момент начала терапии указанными препаратами получали АРТ и продолжили ее прием весь период наблюдения. По поводу псориаза, пациенты на момент включения в исследование получали местную мазевую терапию, при необходимости продолжали ее использование. Эффективность применения «Нетакимаба» у пациентов проводили по оценке тяжести течения дерматозов до получения и через 14 недель после получения препарата. Также у всех пациентов исследовалась безопасность «Нетакимаба» согласно критериям СТСАЕ v. 5.0.

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов с псориазом было 9 мужчин (средний возраст 32,6 лет) и одна женщина – 39 лет. Распределение по стадиям ВИЧ-инфекции: 2-я стадия ВИЧ-инфекции - у 2-х пациента и 3-я стадия - у 8 пациентов. Средняя вирусная нагрузка РНК ВИЧ $\log \leq$ не опред.; количество CD4+-лимфоцитов клеток/мл. 498[403-682]. Ухудшения указанных параметров через 14 недель от начала лечения не отмечалось.

Клиническая эффективность «Нетакимаба» представлена в таблице 56. У 4-х больных на 14-й неделе улучшение достигало 94%, (PASI₉₀) относительно первоначальных значений. Помимо выраженного клинического улучшения отмечалось улучшение лабораторных показателей. Так концентрация островоспалительного белка СРБ у больных с псориатической артропатией в начале исследования составляли 96,5 мг/л и к 14-й неделе снижались до 2,6 мг/л. ($p < 0,05$). Клинически, у пациентов с псориатической артропатией, болевой синдром в области суставов разрешился полностью.

При исследовании НЯ у пациентов получающих «Нетакимаб», тяжелых побочных эффектов, связанных с крайне негативным воздействием препарата выявлено не было. При этом, у 2-х человек после ведения препарата

«Нетакимаб» отмечалась непродолжительная головная боль, у 1 человека легкое, непродолжительное головокружение, и в двух случаях - некритичное повышение ферментов АДТ и АСТ.

Исследование соотношений показателей системного воспаления у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом, позволило установить более выраженное снижение показателей системного воспаления на фоне АРТ+ГИБТ, относительно больных только на фоне АРТ. Среднее значение показателей PLR у ВИЧ-инфицированных больных со средне-тяжелым и тяжелым псориазом, получавших АРТ, составило 245,5 ЕД., у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших АРТ и ГИБТ, - 117,2 ЕД. Схожая динамика фиксировалась и при сравнении показателя NLR. Наблюдали его более выраженное снижение на фоне АРТ+ГИБТ по сравнению с только АРТ - 1,1 ЕД. и 1,7 ЕД. , соответственно. Индекс системного воспаления у получающих ГИБТ был ниже относительно не получающих – 343,8 ЕД. и 499,3 ЕД. соответственно.

Оценка влияния «Нетакимаба» на основные показатели ВИЧ-инфекции не выявила негативного воздействия. У пациентов через 14 недель от начала терапии ВД, отмечалась позитивная динамика, связанная с отсутствием повышения вирусной нагрузки РНК ВИЧ и снижением количества CD4+-лимфоцитов.

Таким образом исследование применения «Нетакимаба» у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом, показало его безопасность и эффективность. В связи выраженным влиянием средне-тяжелых и тяжелых форм ВД на течение ВИЧ-инфекции, мы считаем обязательным проведение таким больным системной генно-инженерной биологической терапии для снижения вероятности утяжеления течения ВД и формирования предпосылки развития СВИ.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что воспалительные дерматозы (себорейный дерматит – 32,2%, псориаз – 2,9% и атопический дерматит - 3,9%) регистрируют у 39% ВИЧ-инфицированных больных, из которых у 42% отмечаются сопутствующие инфекционные поражения кожи. Показана статистически значимая взаимосвязь степени тяжести воспалительных дерматозов с количеством сопутствующих инфекционных поражений кожи: инфекционные поражения трех и более кожных локусов регистрировали у 18% ВИЧ-инфицированных с тяжелым течением ВД.

2. У ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами установлена значимость психологического фактора в прогрессировании воспаления кожи. Определено значимое снижение качества жизни, связанного со здоровьем ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами за счет объединяющей психологической компоненты качества жизни (по опроснику SF-36): 38,3 баллов по сравнению с 50,1 и 77,6 баллами в группах ВИЧ без ВД и ВД без ВИЧ, соответственно. Установлена прямая связь стадии ВИЧ-инфекции с качеством жизни ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами. Так, на 2-ой стадии ВИЧ-инфекции большое и чрезвычайно большое влияние на качество жизни (DLQI 11-30 баллов) отметили 32,3% больных, а на 4-й стадии - 61,4%.

3. У 14% ВИЧ-инфицированных больных первичное проявление себорейного дерматита совпадает с выявлением ВИЧ-инфекции. Тяжелое течение себорейного дерматита встречается у 39,5% ВИЧ-инфицированных пациентов. Установлена прямая выраженная корреляционная связь кожных проявлений себорейного дерматита со стадией ВИЧ-инфекции ($r=0,778$, $p<0,01$). При сравнительном анализе у ВИЧ-инфицированных больных с себорейным дерматитом отмечается значимое повышение концентрации ИФН- γ относительно пациентов с СД без ВИЧ (29,8 пкг/мл и 10,1 пкг/мл соответственно).

4. У 20% пациентов с первичным развитием псориаза выявлена ВИЧ-инфекция. Показано, что у ВИЧ-инфицированных больных диагностируют клинически «тяжелые» формы псориаза в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции. На 4-й стадии ВИЧ в 2 раза чаще наблюдали генерализованный пустулезный псориаз, пустулез ладонный и подошвенный, акродерматит стойкий [Аллопо], псориаз артропатический. Тяжелое течение псориаза (PASI > 20 баллов) в 17,3% случаев.

5. Иммунологические особенности псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуются значимым повышением уровней IL-18; INF- γ в сыворотке крови на фоне достоверно сниженной концентрации IL-21. Иммуногистохимической особенностью псориаза у ВИЧ-инфицированных по сравнению с пациентами без ВИЧ является снижение в коже иммунорегуляторного индекса в 2,5 раза.

6. Тяжелое течение атопического дерматита выявлено у 45% ВИЧ-инфицированных пациентов. Частота обострений атопического дерматита имеет прямую корреляционную взаимосвязь со стадией ВИЧ-инфекции ($r=0,614$) и обратную - с уровнем Т-хелперов ($r= - 0,627$).

7. Показано, что значение медианы тромбоцитарно-лимфоцитарного показателя (PLR) у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами в 2,1 раза выше, чем у ВИЧ-инфицированных без ВД, а индекс системного иммунного воспаления (Sii) у ВИЧ-инфицированных больных коррелировал со стадией ВИЧ-инфекции: на 2-й стадии ВИЧ медиана Sii составила 458,5ЕД., а на 4-й - 634,8ЕД ($p<0,05$).

8. Определено благотворное влияние антиретровирусной терапии на течение воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных, сопровождающееся улучшением объединяющей психологической компоненты МН на 30% (опросник SF-36) в 35% случаев и ремиссией (до 12 мес) у 20% пациентов с легким течением ВД на фоне АРТ.

9. Оптимизация мониторинга и диагностики воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных пациентов связана с возможностью

оценки кожных симптомов воспалительных дерматозов по шкале «ВАШ» и индекса системного иммунного воспаления (Sii) в динамике. Изменение этих показателей на 10% и более может служить маркером ухудшения общего состояния ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД и требует коррекции тактики ведения.

10. Научно обосновано использование препарата генно-инженерной биологической терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами и доказана клиническая эффективность препарата «Нетакимаб» в терапии среднетяжелых и тяжелых форм псориаза у ВИЧ инфицированных больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

▪ Для диагностики, мониторинга ВИЧ-инфекции и прогноза тяжести течения воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных рекомендуется динамическая оценка выраженности основных кожных симптомов по шкале «ВАШ» и показателю системного воспаления Sii. Увеличение этих параметров на 10% на 5-й неделе наблюдения указывает на ухудшение состояния пациента и требует контроля приверженности к АРТ, а также коррекции тактики ведения ВИЧ-инфицированного больного.

▪ Любые изменения течения воспалительного дерматоза (нарастание выраженности отдельных кожных симптомов и/или учащение обострений дерматозов) должны настораживать лечащего врача в плане изменения течения ВИЧ-инфекции и тактики ведения пациента.

▪ Повышение показателей системного воспаления PLR, NLR и Sii на 10% у ВИЧ-инфицированных больных с воспалительными дерматозами является фактором прогноза неблагоприятного течения как ВД, так и ВИЧ-инфекции.

▪ Увеличение количества локусов с инфекционным поражением кожи у ВИЧ-инфицированного больного с воспалительными дерматозами может указывать на утяжеление течения ВД и стадии ВИЧ-инфекции.

▪ У ВИЧ-инфицированных пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза целесообразно использовать препарат генно-инженерной биологической терапии «Нетакимаб», показавший высокую эффективность без выраженных побочных эффектов на течение ВИЧ-инфекции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Заложенные в диссертационном исследовании идеи взаимовлияния ВИЧ-инфекции и воспалительных дерматозов, а также определение роли АРТ на течение воспалительных дерматозов и на качество жизни ВИЧ-инфицированных больных нуждаются в дальнейшей разработке. Необходим мониторинг выраженности в динамике основных кожных симптомов по шкале «ВАШ» и показателя системного воспаления Sii для прогноза тяжести течения ВИЧ-инфекции и воспалительных дерматозов. Требуется оценка эффективности различных схем терапии ВИЧ инфекции на течение ВД. Необходимо совершенствовать подходы к профилактике обострений и прогрессирования ВД у ВИЧ-инфицированных больных для улучшения качества жизни пациента.

Нуждаются в дальнейшем изучении аспекты патогенеза ВД у ВИЧ-инфицированных. Особый интерес в этом отношении вызывают наследственные факторы, эпигенетические причины, иммунно-гистохимические изменения клеток кожи и клинико-иммунологические особенности ВД у ВИЧ-инфицированных при наличии сопутствующей инфекционной патологии.

Представляет интерес продолжение исследований по клинической эффективности препаратов генно-инженерной биологической терапии для различных воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированного, что является актуальным направлением практической медицины и организации здравоохранения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРТ – антиретровирусная терапия

АтД – атопический дерматит

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВД – воспалительные дерматиты

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГИБП – генно-инжегерные биологические препараты

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

КОВ – Коэффициент осмотра врача

РФ - Российская Федерация

СД – себорейный дерматит

ССС – сердечно-сосудистая система

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

IL 17 - 23 – интерлейкины 17 - 23

INF α – интерферон α

INF γ – интерферон γ

IgE – общий иммуноглобулин E

PLR – показатель системного воспаления (отношение абсолютных величин тромбоцитов к лимфоцитам)

NLR - показатель системного воспаления (отношение абсолютных величин нейтрофилов к лимфоцитам)

Sii - Индекс системного иммунного воспаления (отношение произведения абсолютных величин тромбоцитов и нейтрофилов к лимфоцитам)

CD4+-лимфоциты – Т-хелперы

CD8+-лимфоциты – Т-супрессоры

IgA - иммуноглобулин A

IgM - иммуноглобулин M

IgG - иммуноглобулин G

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В.П. Адаскевич. – М.: Изд. Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 352 с.
2. Анализ индекса качества жизни DLQI (the dermatology life quality index) у пациентов с различными дерматологическими нозологиями / Е. Н. Ефанова, Е. А. Васильева, Н. В. Кобылянская, М. А. Калинин // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21. – № 6. – С. 22-26. – DOI 10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-6-22-26.
3. Анализ эффективности различных схем применения метотрексата / Л. С. Круглова, Е. С. Пониц, А. В. Осина, Н. В. Грязева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13. – № 3. – С. 662-668.
4. Ассоциация полиморфных вариантов генов Toll-подобных рецепторов с атопическим дерматитом в Республике Башкортостан / Г. Ф. Гималова, А. С. Карунас, Ю. Ю. Федорова [и др.] // Молекулярная биология. – 2014. – Т. 48. – № 2. – С. 265. – DOI 10.7868/S0026898414020062.
5. Атопический дерматит и пищевая аллергия: особенности ведения больных в России и других странах (Европы, США и Японии), школа атопического дерматита как основа успешного лечения детей / А. В. Кудрявцева, Р. Пакалне, Е. Рыжий [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 4. – С. 173-180. – DOI 10.24110/0031-403X-2018-97-4-173-180.
6. Атопический дерматит и экзематозные расстройства / У. Абрамовитс, А. Акхаван, Д. Альтчек [и др.] ; под редакцией Д. Рудикоффа [и др.] ; перевод с английского под редакцией Н. Н. Потеева, А. Н. Львова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 380 с.
7. Атопический дерматит: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов», Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России», при участии Союза «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend (дата обращения:01.12.2021).
8. Барцевич, И. Г. Комплексная оценка эффективности медицинской помощи в дерматологии / И. Г. Барцевич, Г. И. Заборовский // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 1(39). – С. 126-131.
9. Батыршина, С. В. Глюкокортикостероиды для местного применения в современной стратегии терапии воспалительных дерматозов в педиатрической практике / С. В. Батыршина // Практическая медицина. – 2014. – № 9(85). – С. 94-102.
10. Бейсебаева, У. Т. Влияние распространенности кожного процесса на Дерматологический Индекс Качества Жизни больных псориазом / У. Т. Бейсебаева, Л. Т. Альменова, А. Б. Хабижанов // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 3. – С. 457-459.
11. Биологическое лечение псориаза при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Л.С. Круглова, Н.О. Переверзина, Н.С. Руднева [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. - 29 (специальный выпуск). С. 1381-1387. - DOI 10.32687/0869-866X-2021-29-s2-1381-1387.

12. Боева, Е.В. Синдром восстановления иммунитета / Е.В. Боева, Н.А. Беляков // Инфекция и иммунитет. - 2018. - Т. 8. - № 2. - С. 139–149. - DOI: 10.15789/2220-7619-2018-2-139-149.
13. Вирусные бородавки: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация "Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2020.
14. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 46 / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова. - М.,- 2021. – 81 с. - URL: <http://www.hivrussia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij/> (дата обращения 28.03.2022).
15. Влияние уровня стресса на качество жизни дерматовенерологических больных / А. Р. Усманова, Е. В. Файзуллина, Л. К. Бунакова, Р. Г. Кузнецова // Практическая медицина. – 2013. – Т. 1. – № 1-2(69). – С. 120-123.
16. Возможности коррекции когнитивно-аффективных расстройств у больных дерматитом с помощью регуляторного пептида селанка / Л. С. Круглова, Л. А. Новикова, Е. В. Донцова [и др.] // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2020. – № 3. – С. 84-89. – DOI 10.21626/vestnik/2020-3/10.
17. Возможности применения антицитокиновых препаратов при воспалительных дерматозах у ВИЧ-позитивных пациентов / Е. Ю. Евдокимов, Ж. Б. Понежева, Е. В. Свечникова, А. В. Сундуков // Фарматека. – 2021. – Т. 28. – № 10. – С. 69-73. – DOI 10.18565/pharmateca.2021.10.69-73.
18. Ганиев, А. Г. Выявление наличия специфических антител к суперантигенам *Staphylococcus aureus* у детей с инфицированным атопическим дерматитом / А. Г. Ганиев, А. А. Абдурашидов, А. Б. Санакулов // Евразийский союз ученых. – 2020. – № 6-5(75). – С. 33-37.
19. Горбунцов, В. В. Диагностика кожных болезней. Клиническая лекция. Часть первая. Синдромный подход при диагностике заболеваний кожи / В. В. Горбунцов, А. Д. Дюдюн // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2014. – № 1-4. – С. 139-148.
20. Горелов, А. И. Прогностическое значение воспалительных индексов LMR, PLR и NLR у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря / А. И. Горелов, Д. А. Журавский, А. А. Горелова // Урологические ведомости. – 2021. – Т. 11. – № 4. – С. 285-294. – DOI 10.17816/uroved83815.
21. Группы крови и болезни человека (обзор литературы) / Ф. Н. Гильмиярова, Н. А. Колотьева, В. И. Кузьмичева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65. – № 4. – С. 216-221. – DOI 10.18821/0869-2084-2020-65-4-216-221.
22. Дерматологические аспекты ВИЧ-инфекции (собственные наблюдения) / И. В. Кулешов, В.Н. Лин, Г.Л. Кругленко [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2007. - 1-4 (10). – С. 330-331.
23. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. / К. Вольф [и др.] ; под общ. ред. А. А. Кубановой [и др.] ; науч. ред. пер. В. П. Адаскевич, А. Н. Львов ; пер. с англ. В. П. Адаскевич, М. В. Гантман. – Москва : Изд-во Панфилова : Изд-во БИНОМ, 2012. – 868 с..
24. Дерматопатология / В. Кемпф, Х. Кутцнер, М. Ханчке; ред. Н.П. Базеко, Ф.И. Плешков; пер. с нем. В.П. Адаскевич, О. Мяделец. - М: Мед. лит., 2015. — 304 стр. - ISBN 978-5-89677-180-7.

25. Донецкая, Э.Г.-А. Клиническая микробиология: руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики / Э. Г.-А. Донецкая. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 474 с. : ил.; 21 см. - (Библиотека врача-специалиста. Лабораторная диагностика); ISBN 978-5-9704-1830-7.
26. Евдокимов, Е. Ю. Иммунологические и клинические особенности псориаза у ВИЧ-инфицированных больных / Е. Ю. Евдокимов, А. В. Сундуков, Е. А. Горелова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2018. – № 4. – С. 82-91. – DOI 10.18565/epidem.2018.4.82-91.
27. Евдокимов, Е. Ю. Псориаз у ВИЧ-инфицированных больных: клинико-лабораторная оценка, подходы к терапии / Е. Ю. Евдокимов, А. В. Сундуков // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20. – № 4. – С. 227-231. – DOI 10.18821/1560-9588-2017-20-4-227-231.
28. Евдокимов, Е. Ю. Роль кожной и кишечной микробиоты у ВИЧ-инфицированных больных в патогенезе некоторых заболеваний кожи / Е. Ю. Евдокимов, А. В. Сундуков, Е. А. Горелова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 107-114. – DOI 10.18565/epidem.2019.9.1.107-14.
29. Евдокимов, Е. Ю. Себорейный дерматит у ВИЧ-инфицированных больных / Е. Ю. Евдокимов, А. В. Сундуков, Е. В. Свечникова // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18. – № 6. – С. 728-734. – DOI 10.17116/klinderma201918061728.
30. Живица, Д. Г. Влияние степени иммуносупрессии и высокоактивной антиретровирусной терапии на сывороточные показатели ил-17 и ил-10 у больных ВИЧ-инфекцией / Д. Г. Живица // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2013. – Т. 21. – № 3. – С. 65-69.
31. Жиемурадова, Г. К. Иммунологические механизмы защиты кожи / Г. К. Жиемурадова, Г. У. Жанабаева, С. С. Отекеева // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6. – № 5. – С. 147-152. – DOI 10.33619/2414-2948/54/18.
32. Заболеваемость псориазом в зависимости от региона Российской Федерации / Ж. В. Гудинова, В. А. Охлопков, Е. И. Полещук, Г. Н. Жернакова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2018. – Т. 21. – № 2. – С. 85-89. – DOI 10.18821/1560-9588-2018-21-2-85-89.
33. Ибрагимова, Ш. Г. Изменение цитокинового статуса у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с оппортунистическими заболеваниями / Ш. Г. Ибрагимова, А. А. Кадырова, Г. М. Насруллаева // Биомедицина (Баку). – 2010. - №2. – С. 12-14.
34. Иммунологические особенности воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных / Е. Ю. Евдокимов, Ж. Б. Понежева, А. В. Сундуков, Е. А. Горелова // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С. 74-80. – DOI 10.20953/1729-9225-2019-3-74-80.
35. Иммунопатологическое значение интерлейкина-17 при псориазическом артрите / Л. Н. Шилова, Н. Н. Паньшина, А. С. Чернов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 54.
36. Иоанниди, Е. А. Клиническая характеристика саркомы Капоши у больных ВИЧ/СПИД на фоне антиретровирусной терапии с учетом особенностей иммунного статуса / Е. А. Иоанниди, И. В. Макарова, А. В. Осипов // Вестник Волгоградского

- государственного медицинского университета. – 2018. – № 1(65). – С. 91-93. – DOI 10.19163/1994-9480-2018-1(65)-91-93.
37. Калькулятор индекса PASI. – URL: <https://pasi.corti.li/> (дата обращения: 12.12.2019).
 38. Клинико-иммунологические особенности вульгарного псориаза у ВИЧ-инфицированных больных / Е. Ю. Евдокимов, Ж. Б. Понежева, Е. В. Свечникова, А. В. Сундуков // Медицинский совет. – 2021. – № 21-2. – С. 94-101. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-21-2-94-101.
 39. Клиническая характеристика себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных / Е.Ю. Евдокимов, Ж.Б. Понежева, Е.А. Горелова, А.В. Сундуков // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. – 2020. – 10(1). – С. 41-47. – DOI: <https://dx.DOI.org/10.18565/epidem.2020.10.1.41-7>.
 40. Клинические и микробиологические особенности атопического дерматита у ВИЧ-позитивных пациентов (обзор литературы) / Е. Ю. Евдокимов, Ж. Б. Понежева, А. В. Сундуков, Е. В. Свечникова // Фарматека. – 2020. – Т. 27. – № 8. – С. 18-23. – DOI 10.18565/pharmateca.2020.8.18-23.
 41. Колесова, Н. С. Обеспечение права на охрану здоровья: демографические и институциональные индикаторы / Н. С. Колесова // Труды Института государства и права Российской академии наук. – 2017. – Т. 12. – № 3. – С. 124-143.
 42. Комплексный лабораторный мониторинг использования методов местной озонотерапии в практике дерматолога / О. В. Гречканева, О. А. Биткина, С. А. Соколов [и др.] // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5. – № 3. – С. 114-116.
 43. Контагиозный моллюск: клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2019.
 44. Корнишева, В. Г. Себорейный дерматит (обзор) / В. Г. Корнишева, Е. Ю. Могилева // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 14. – № 3. – С. 3-11.
 45. Ксензова, Л. Д. Атопический марш. Риск развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом / Л. Д. Ксензова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – № 4(55). – С. 25-30.
 46. Кубанов, А. А. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю "дерматовенерология" в Российской Федерации. Итоги 2018 года / А. А. Кубанов, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95. – № 4. – С. 8-23. – DOI 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23.
 47. Кубанов, А. А. Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010-2019 гг / А. А. Кубанов, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96. – № 5. – С. 7-18. – DOI 10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18.
 48. Кунгуров, Н. В. Псориатическая болезнь / Н. В. Кунгуров, Н.Н. Филимонкова, И. А. Тузанкина. - Екатеринбург: Изд. Ураль-ского университета, 2002. - 193 с.
 49. Кусаинова, А. Ж. Приверженность - как ключевой элемент в успешности антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции / А. Ж. Кусаинова, Ж. С. Нугманова // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 584-589.

50. Леонова, О. Н. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов / О. Н. Леонова, Е. В. Степанова, Н. А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9. – № 1. – С. 55-64. – DOI 10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-64.
51. Лещенко, В. М. Грибковые заболевания кожи / В.М. Лещенко; В кн.: Кожные и венерические болезни (руководство для врачей); под ред. Ю. К. Скрипкина, В. Н. Мордовцева. - М., 1999. - Т. 1. - С. 257–311.
52. Матушевская, Е.В. Кожные проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта / Е.В. Матушевская, И.А. Комиссаренко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2019. - №6(166). – С. 86-92.
53. Мельниченко, О. О. Современные подходы к терапии тяжелых форм псориаза / О. О. Мельниченко // Медицинский совет. – 2017. – № 11. – С. 208-211. – DOI 10.21518/2079-701X-2017-11-208-211.
54. Микозы кожи головы, туловища, кистей и стоп: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2020.
55. Мишина, О. С. Своевременная оценка степени влияния хронического дерматоза на жизнь пациента как инструмент повышения качества медико-социальной помощи / О. С. Мишина, А. А. Мартынов, А. В. Власова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2020. – № 3-4. – С. 35-45. – DOI 10.26347/1607-2502202003-04035-045.
56. Мозговой, С.И. Разработка высоковалидной предикторной панели биомаркеров для биопсийной диагностики атрофического гастрита / С. И. Мозговой, А. Г. Шиманская, А. Н. Назаров, А. В. Кононов // Естественные и технические науки. – 2015. – № 11(89). – С. 209-215.
57. Некрасова, Н. В. Пробиотики в лечении атопического дерматита у детей. Клинический опыт / Н. В. Некрасова, Е. Р. Спиркина, П. В. Некрасова // Медицинский совет. – 2020. – № 1. – С. 145-150. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-1-145-150.
58. Немчанинова, О. Б. Псориаз у ВИЧ-инфицированных пациентов: особенности течения / О. Б. Немчанинова, А. А. Бугримова // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. – С. 25.
59. Немчанинова, О. Б. Хронические дерматозы у ВИЧ-инфицированных: особенности клиники и течения / О. Б. Немчанинова, А. А. Бугримова // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 6. – С. 41.
60. Объединённая программа Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИД (UNAIDS): сайт. - URL: unaids.org (дата обращения 02.06.2020).
61. Овсянников, Д. Ю. Дифференциальная диагностика инфекционных и неинфекционных экзантем в детском возрасте / Д. Ю. Овсянников // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95. – № 2. – С. 160-167.
62. Олейник, А. Ф. Значение коморбидности при ВИЧ-инфекции / А. Ф. Олейник, В. Х. Фазылов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1(18). – С. 101-108.

63. Опоясывающий герпес: клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020.
64. Опросник SF – 36. – URL: massage-sport.ru/sf_36/ (дата обращения 12.03.2019).
65. Опыт использования дискриминантного анализа для диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированной пациентки / И. А. Разуванова, Е. Л. Красавцев, В. Н. Бондаренко [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 1(19). – С. 110-113.
66. Османов, Э. М. Тенденции заболеваемости псориазом в Тамбовской области в 2010-2016 гг / Э. М. Османов, Ю. В. Агафонова // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – Т. 22. – № 6-2. – С. 1530-1534. – DOI 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1530-1534.
67. Особенности и тенденции заболеваемости и распространенности псориаза в субъектах Российской Федерации за период 2009-2017 гг / Н. В. Кунгуров, М. М. Кохан, Т. А. Сырнева [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – № 8. – С. 9-15. – DOI 10.17513/mjpf.13255.
68. Особенности клиники и лечения поражений кожи при ВИЧ-инфекции / М. В. Нагибина, Н. Н. Мартынова, О. А. Преснякова [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 2. – С. 83.
69. Особенности личностного профиля больных с ВИЧ-ассоциированным псориазом / А. В. Моррисон, С. Р. Утц, А. В. Давыдова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. – № 3. – С. 552-556.
70. Особенности течения вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции у детей / О. В. Борисова, Е. А. Бородулина, Е. П. Еременко [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – № 2(57). – С. 29-36. – DOI 10.24411/2500-1175-2019-00010.
71. Оценка эффективности применения циклоспорина при псориазе / Л. С. Круглова, Е. С. Пониц, А. В. Осина, Н. В. Грязева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13. – № 3. – С. 673-678.
72. Паткин, Е. Л. Эпигенетические механизмы предрасположенности к комплексным патологиям человека / Е. Л. Паткин, Квинн Джон // Экологическая генетика. – 2010. – Т. 8. – № 4. – С. 44-56.
73. Пашинян, А. Г. Эффективность лечебно-косметических средств по уходу за кожей у пациентов с хроническими дерматозами / А. Г. Пашинян, Д. Г. Джаваева, Т. Ю. Муликова // Лечебное дело. – 2014. – № 2. – С. 13-17.
74. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – 3-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2015. – 216 с. – ISBN 978-5-9704-3373-7.
75. Пинегин, Б. В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза / Б. В. Пинегин, О. Л. Иванов // Иммунология. – 2012. – Т. 33. – № 4. – С. 213-219.
76. Пинегин, Б. В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза / Б. В. Пинегин, О. Л. Иванов, В. Б. Пинегин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 3. – С. 19-25.

77. Пидермии: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2020.
78. Плоскирева, А. А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: клиника, диагностика и терапия : специальность 14.01.09 "Инфекционные болезни" : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Плоскирева Антонина Александровна. – Москва, 2016. – 22 с.
79. Подымова, А. С. Влияние иммунодефицита и системного применения антиретровирусных препаратов на структуру заболеваний кожи и слизистых оболочек у больных ВИЧ-инфекцией / А. С. Подымова, С. В. Прожерин, Е. П. Рямова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 1. – № 5(111). – С. 40-45.
80. Покровский, В.В. Две пандемии: громкая и тихая /В.В. Покровский // Медицинская газета. - 2022. - № 23. – URL: <http://www.mgzr.ru/23-ot-17-iyulya-2022g/dve-pandemii-gromkaya-i-tikhaya> (дата обращения:20.08.2022).
81. Приказ МЗ РФ № 464н "Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований". от 18 мая 2021г. Зарегистрирован 01.06.2021 № 63737.
82. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения N 61 "Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией" от 17 марта 2006 г.
83. Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии N 554-ст. «Об утверждении национального стандарта» от 18 декабря 2008 г.
84. Проценко, О. А. Подходы к лечению ВИЧ-ассоциированных дерматозов на различных клинических стадиях ВИЧ-инфекции / О.А. Проценко // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2008. - 1-2(11). – С. 211-214.
85. Психосоматические аспекты атопического дерматита / Н. Потеев, И. Данилин, И. Корсунская [и др.] // Врач. – 2018. – Т. 29. – № 2. – С. 18-21.
86. Псориаз у больного ихтиозом / М. М. Тлиш, О. А. Катханова, Ж. Ю. Наатыж [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – Т. 18. – № 2. – С. 34-39.
87. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии / А. Л. Бакулев, Т. В. Фитилева, Е. А. Новодережкина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94. – № 3. – С. 67-76. – DOI 10.25208/0042-4609-2018-94-3-67-76.
88. Псориаз: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация "Российское общество дерматовенерологов и косметологов", 2020. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend (дата обращения: 01.03.2021).
89. Псориаз как маркер тяжести псориаза и сопутствующей коморбидности / Ю. С. Ковалева, А. А. Ведлер, Е. А. Субботин, Г. В. Грибова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – № 4(46). – С. 51-57. – DOI 10.34822/2304-9448-2020-4-51-57.
90. Пустулезный псориаз и артропатия у больного ВИЧ-инфекцией. Клинический случай / Е. Г. Некрасова, В. В. Дубенский, В. В. Дубенский [и др.] // Российский журнал

- кожных и венерических болезней. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 151-160. – DOI 10.17816/dv63949.
91. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ / В. В. Покровский, О. Г. Юрин, А. В. Кравченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – Т. 9. – № S4. – С. 1-87.
 92. Рычкова, И. В. Эффективность устекинумаба в терапии больных псориазом с метаболическими нарушениями / И. В. Рычкова, О. А. Притуло // Медицинский совет. – 2019. – № 12. – С. 128-131. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-12-128-131.
 93. Себорейный дерматит, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией: новые концепции и гипотезы / А. А. Хрянин, М. В. Русских, В. К. Бочарова, А. П. Надеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 98-107. – DOI 10.22328/2077-9828-2020-12-4-98-107.
 94. Себорейный дерматит: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация "Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2020. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend (дата обращения: 03.03.2021).
 95. Сергеев, А. Ю. Руководство по лабораторной диагностике онихомикозов / А.Ю. Сергеев. - М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. - 154 с.
 96. Сидлярова, А. Д. Коморбидность при псориазе. Клинический случай / А. Д. Сидлярова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8. – № 10. – С. 470-471.
 97. Силина, Л. В. Актуализация вопросов эффективной наружной терапии микробной экземы: описание клинических случаев / Л. В. Силина // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 3. – С. 112-118. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-3-112-118.
 98. Солятова, А.П. Оптимизция терапии псориаза с учетом изменений липидной пленки кожи в окологодовом ритме: специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Солятова Валерия Михайловна. – Новосибирск, 2009. – 23 с.
 99. Сормолотова, И. Н. Полиморфизм генов цитокинов и гена биотрансформации ксенобиотиков в группах больных atopическим дерматитом и здоровых детей Забайкальского края / И. Н. Сормолотова, А. С. Бишарова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – Т. 18. – № 5. – С. 45-48.
 100. Сравнительный анализ частоты колонизации больных atopическим дерматитом и здоровых детей представителями вида *Staphylococcus aureus*, содержащих гены токсинов, обладающих свойствами суперантигенов / Т. А. Тихомиров, О. А. Дмитренко, А. А. Тихомиров [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 2. – С. 86-93. – DOI 10.24110/0031-403X-2018-97-2-86-93.
 101. Стукова, Е. И. Современные особенности клинического течения atopического дерматита, осложненного вторичной инфекцией. Выбор тактики терапии / Е. И. Стукова, Ю. В. Кениксфест, Н. П. Торопова // Практическая медицина. – 2018. – № 9. – С. 119-125.
 102. Сулейманова, Р. Р. Современные методы лечения atopического дерматита / Р. Р. Сулейманова, М. А. Иванов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – Т. 9. – № 11. – С. 517.

103. Тамразова, О. Б. Значение "малых" признаков в диагностике атопического дерматита / О. Б. Тамразова, С. П. Селезнев, А. В. Тамразова // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 235-243. – DOI 10.15690/vsp.v19i3.2120.
104. Тлиш, М. М. Особенности клинического течения псориаза у больных хроническими вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией / М. М. Тлиш, Т. Г. Кузнецова, Ж. Ю. Наатыж // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 765-769.
105. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. тромбоциты как участники иммунных реакций / Н. Б. Серебряная, С. Н. Шанин, Е. Е. Фомичева, П. П. Якуцени // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 9-20. – DOI 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20.
106. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток / Н. Б. Серебряная, С. Н. Шанин, Е. Е. Фомичева, П. П. Якуцени // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – № 6. – С. 785-796. – DOI 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796.
107. Турсунов, Р. А. Влияние ВИЧ-инфекции на качество жизни людей, живущих с ВИЧ/СПИД / Р. А. Турсунов // Вестник Авиценны. – 2013. – № 1(54). – С. 138-148.
108. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит / Н. И. Ильина, О. М. Курбачева, К. С. Павлова, С. А. Польшер // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 43-53.
109. Федотов, В. П. Кожные проявления при ВИЧ-инфекции (клиническая лекция) / В.П. Федотов // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2010. - № 3-4. – С. 125-147.
110. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 347 с.
111. Фролова, В. И. Психопатологические механизмы аутоагрессивного поведения в дерматологии (дерматозойный бред и ограниченная ипохондрия) / В. И. Фролова // Архивь внутренней медицины. – 2016. – Т. 6. – № S1. – С. 78-79.
112. Эволюция биологической терапии псориаза: реалии и перспективы / Е. В. Файзуллина, А. Р. Марсина, И. М. Хисматулина, Г. М. Зинатулина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т. 23. – № 6. – С. 395-401. – DOI 10.17816/dv61931.
113. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин; М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 752с. – С. 190-231.
114. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis / C.S. Carlin, S.R. Feldman, J.G. Krueger [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2004. - №50(6). – P. 859-66. - DOI 10.1016/j.jaad.2003.09.014.
115. A Case of Ostraceous Psoriasis with Psoriatic Arthritis in an AIDS Patient / M. Park, M.J. Park, M.S. Choi [et al.] // Indian J Dermatol. – 2018. - 63(6). – P. 512–514. – DOI 10.4103/ijd.IJD_157_17.

116. A Cytokine Pattern That Differentiates Preseroconversion From Postseroconversion Phases of Primary HIV Infection / L. Pastor, E. Parker, J. Carrillo [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2017. - 74(4). – P. 459–466. – DOI 10.1097/QAI.0000000000001272.
117. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1 / Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, A. Strange, F. Capon [et al.] // *Nat Genet.* – 2010. - 42(11). – P. 985-990. – DOI 10.1038/ng.694.
118. A role for nociceptive, myelinated nerve fibers in itch sensation / M. Ringkamp, R.J. Schepers, S.G. Shimada [et al.] // *J Neurosci.* – 2011. - 31(42). – P. 14841-14849. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.3005-11.2011.
119. A study of clinicopathological correlation of pruritic papular eruptions in HIV patients / D. Chopra, S. Kumari, R.K. Kundal [et al.] // *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* – 2018. - 39(1). – P. 44-49. - DOI 10.4103/ijstd.IJSTD_10_17.
120. A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells / S.L. Friend, S. Hosier, A. Nelson [et al.] // *Exp Hematol.* – 1994. - 22(3). - 321-328.
121. Abdel-Hameed, E.A. HIV-Induced Epigenetic Alterations in Host Cells / E.A. Abdel-Hameed, H. Ji, M.T. Shata // *Adv Exp Med Biol.* – 2016. – 879. – P. 27-38. - DOI 10.1007/978-3-319-24738-0_2.
122. Absence of CD4 or CD8 lymphocytes changes infiltration of inflammatory cells and profiles of cytokine expression in skin wounds, but does not impair healing / L. Chen, N.D. Mehta, Y. Zhao, L.A. DiPietro // *Exp Dermatol.* – 2014. - №23(3). – P. 189–194. - DOI:10.1111/exd.12346.
123. Agache, P. Assessment of Erythema and Pallor. In: P. Humbert, F. Fanian, H. Maibach, P. Agache (eds). *Agache's Measuring the Skin.* Springer, Cham, 2017. - DOI 10.1007/978-3-319-32383-1_89.
124. Akhmedjanova, Z.I. Influence of histamine on the immunoregulation of HIV-Infected patients / Z.I. Akhmedjanova, M.V. Zalyalieva, R.R. Begisheva // *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine and Public Health.* - 2012. - №4. – P.1084-1091.
125. Alpalhão, M. Psoriasis in HIV infection: an update / M. Alpalhão, J. Borges-Costa, P. Filipe // *Int J STD AIDS.* - 2019. - №30(6). – P. 596-604. DOI 10.1177/0956462419827673.
126. Alsaad, K.O. My approach to superficial inflammatory dermatoses / K.O. Alsaad, D. Ghazarian // *J Clin Pathol.* – 2005. - 58(12). – P. 1233-1241. DOI 10.1136/jcp.2005.027151.
127. Altered Gut Microbiome under Antiretroviral Therapy: Impact of Efavirenz and Zidovudine / S. Ray, A. Narayanan, C.G. Giske [et al.] // *ACS Infect Dis.* – 2021. - 7(5). – P.1104-1115. – DOI 10.1021/acsinfecdis.0c00536.
128. Altman, K. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus: a clinical update / K. Altman, E. Vanness, R.P. Westergaard // *Curr Infect Dis Rep.* – 2015. - № 17(3). – P. 464. – DOI 10.1007/s11908-015-0464-y.
129. Ameen, M. Cutaneous markers of HIV infection and progression / M. Ameen // *Curr HIV Res.* – 2010. - №8(6). – P. 450-455. – DOI 10.2174/157016210793499349.

130. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis / J.A. Adalsteinsson, S. Kaushik, S. Muzumdar [et al.] // *J. Exp Dermatol.* – 2020. - 29(5). – P. 481-489. - DOI 10.1111/exd.14091.
131. Analysis of psoriasis-relevant gene expression and exon usage alterations after silencing of SR-rich splicing regulators / E. Szlavicz, P. Olah, K. Szabo [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2018. - 27(6). – P. 656-662. – DOI 10.1111/exd.13530.
132. Analysis of Th1/Th2 response pattern for erythrodermic psoriasis / P. Zhang, H.X. Chen, Y.Q. Duan [et al.] // *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* – 2014. - 34(4). – P. 596-601. – DOI 10.1007/s11596-014-1322-0.
133. Anuurad, E. Human immunodeficiency virus and highly active antiretroviral therapy-associated metabolic disorders and risk factors for cardiovascular disease / E. Anuurad, A. Semrad, L. Berglund // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2009. - №7(5). – P. 401-10. - DOI 10.1089/met.2008.0096.
134. Arnett, F.C. Psoriasis and psoriatic arthritis associated with human immunodeficiency virus infection / F.C. Arnett, J.D. Reveille, M. Duvic // *Rheum Dis Clin North Am.* – 1991. - №17. – P.59-78.
135. ART Regimen and Other Sociodemographics Do Not Affect Cytokine Expression in HIV Patients in Ghana / S. Essien-Baidoo, D. Obiri-Yeboah, Y.K. Opoku [et al.] // *Can J Infect Dis Med Microbiol.* – 2019. - V.2019 – Article ID 2730370. - DOI 10.1155/2019/2730370.
136. Assessment of Anti-TNF- α Activities in Keratinocytes Expressing Inducible TNF- α : A Novel Tool for Anti-TNF- α Drug Screening / S. Udommethaporn, T. Tencomnao, E.M. McGowan, V. Boonyaratanakornkit // *PLoS One.* – 2016. - 11(7). – P. e0159151. - DOI 10.1371/journal.pone.0159151.
137. Association between IL-4, IL-6, IL-18 polymorphisms and atopic dermatitis risk: a meta-analysis / Y. Yang, Q. Wang, X. Song J. [et al.] // *Clin. Exp. Med.* – 2017. - 10(5). – P. 7375-7386.
138. Association between the cytokine storm, immune cell dynamics, and viral replicative capacity in hyperacute HIV infection / D.M. Muema, N.A. Akilimali, O.C. Ndumnego [et al.] // *BMC Med.* – 2020. - 18(1). – P. 81. – DOI 10.1186/s12916-020-01529-6.
139. Association between the interleukin 6 genotype at position -174 and atopic dermatitis / M. Gharagozlou, E. Farhadi, M. Khaledi [et al.] // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2013. - 23(2). – P. 89–93.
140. Atar-Snir, V. Atopic Dermatitis / V. Atar-Snir/ - in: E. Tur, H. Maibach (eds). *Gender and Dermatology;* - Springer, Cham, 2018. - DOI 10.1007/978-3-319-72156-9_19.
141. Atopic dermatitis / S. Weidinger, L.A. Beck, T. Bieber [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – 4(1). – P.1. – DOI 10.1038/s41572-018-0001-z.
142. Auditory system involvement in psoriasis / F. Borgia, F. Ciodaro, F. Guarneri [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica.* - 2018. - №98(7). – P. 655–659. - DOI 10.2340/00015555-2937.
143. Balak, D.M. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives / D.M. Balak, E. Hajdarbegovic // *Psoriasis (Auckl).* – 2017. - №7. – P. 87-94. – DOI 10.2147/PTT.S126727.
144. Baliwag, J. Cytokines in psoriasis / J. Baliwag, D.H. Barnes, A. Johnston // *Cytokine.* – 2015. - №73(2). – P. 342–350. – DOI 10.1016/j.cyto.2014.12.014.

145. Barker, D.J. A new model for the origins of chronic disease / D.J. Barker // *Med Health Care Philos.* – 2001. - №4(1). – P.31-35. – DOI 10.1023/a:1009934412988.
146. Basavaraj, K.H. Quality of life in HIV/AIDS / K.H. Basavaraj, M.A. Navya, R. Rashmi // *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* – 2010. - №31(2). – P. 75–80. – DOI 10.4103/0253-7184.74971.
147. Batmaz, S.B. Simple Markers for Systemic Inflammation in Pediatric Atopic Dermatitis Patients / S.B. Batmaz // *Indian J Dermatol.* – 2018. - №63(4). – P. 305-310. – DOI 10.4103/ijd.IJD_427_17.
148. Berkhout, B. Towards improved shRNA and miRNA reagents as inhibitors of HIV-1 replication / B. Berkhout, Y.P. Liu // *Future Microbiol.* – 2014. - №9(4). – P. 561-571. – DOI 10.2217/fmb.14.5.
149. Bidirectional relationship between atopic dermatitis and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis / H. Lee, J.H. Lee, S.J. Koh, H. Park // *J Am Acad Dermatol.* – 2020. - 83(5). – P.1385-1394. - DOI 10.1016/j.jaad.2020.05.130.
150. Biologic Therapies in HIV-infected Patients with Psoriasis: An Italian Experience / F. Bardazzi, M. Magnano, A. Campanati [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2017. - №97(8). – P. 989-990. – DOI 10.2340/00015555-2698.
151. Biologic therapy improves psoriasis by decreasing the activity of monocytes and neutrophils / K. Yamanaka, Y. Umezawa, A. Yamagiwa [et al.] // *J Dermatol.* – 2014. – 41. – P. 679-685. – DOI 10.1111/1346-8138.12560.
152. Borda, L.J. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review / L.J. Borda, T.C. Wikramanayake // *J Clin Investig Dermatol.* – 2015. - №3(2). – P. 10.13188/2373-1044.1000019. – DOI 10.13188/2373-1044.1000019.
153. Buchness, M.R. Treatment of skin diseases in HIV-infected patients / M.R. Buchness // *Dermatol Clin.* – 1995. - №13(1). – P. 231-8.
154. Bugaut, H. Major Role of the IL17/23 Axis in Psoriasis Supports the Development of New Targeted Therapies / H. Bugaut, S. Aractingi // *Front Immunol.* – 2021. - №12. – P. 621956. – DOI 10.3389/fimmu.2021.621956.
155. Bunyasi, E.W. Relationship between socioeconomic status and HIV infection: findings from a survey in the Free State and Western Cape Provinces of South Africa / E.W. Bunyasi, D.J. Coetzee // *BMJ Open.* – 2017. – 7. – P. e016232. - DOI 10.1136/bmjopen-2017-016232.
156. CD49a expression defines tissue-resident CD8(+) T cells poised for cytotoxic function in human skin / S. Cheuk, H. Schlums, I. Gallais Serezal [et al.] // *Immunity.* -2017. - 46(2). P. 287-300. - DOI 10.1016/j.immuni.2017.01.009.
157. Cellular Senescence and Inflammaging in the Skin Microenvironment / Y.I. Lee, S. Choi, W.S. Roh [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. - 22(8). – P. 3849. - DOI 10.3390/ijms22083849.
158. Chan, S. A cutaneous clue to HIV infection / S. Chan, P. Aronowitz // *Cleve Clin J Med.* – 2021. – №88(3). – P.145-146. - DOI 10.3949/ccjm.88a.20042.
159. Chang, J. J. Role of Toll-Like Receptor (TLR) Signaling in HIV-1-Induced Adaptive Immune Activation / J. J. Chang, M. Altfeld. - in book: *Humanized Mice for HIV Research.* - Springer New York, 2014. - pp. 275-287.

160. Chang, J.J. Immune activation and the role of TLRs and TLR agonists in the pathogenesis of HIV-1 infection in the humanized mouse model / J.J. Chang, M. Altfeld // *J Infect Dis.* – 2013. – 208 (Suppl 2). – P. S145-S149. – DOI 10.1093/infdis/jit402.
161. Cianferoni, A. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target / A. Cianferoni, J. Spergel // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2014. – 10(11). – P. 1463-1474. – DOI 10.1586/1744666X.2014.967684.
162. Clinical characteristics of HIV-1-infected patients with high levels of plasma interferon- γ : a multicenter observational study / D. Watanabe, T. Uehira, S. Suzuki [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2019. – 19(1). – P.11. – DOI 10.1186/s12879-018-3643-2.
163. Clinical determinants associated with quality of life for people who live with HIV/AIDS: a Meta-analysis / H. Ghiasvand, K.M. Wayne, M. Noroozi [et al.] // *BMC Health Serv Res.* – 2019. – 19(1). – P. 768. – DOI 10.1186/s12913-019-4659-z.
164. Clinical Diversity of Atopic Dermatitis: A Review of 5,000 Patients at a Single Institute / H. Chu, J.U. Shin, C.O. Park [et al.] // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2017. – 9(2). – P. 158–168. – DOI 10.4168/air.2017.9.2.158.
165. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing alphabeta T cell clones / T.R. Matos, J.T. O'Malley, E.L. Lowry [et al.] // *J Clin Invest.* – 2017. – 127(11). – P. 4031–41. DOI 10.1172/JCI93396.
166. Clinicopathological Features of Pruritic Papular Eruption of HIV Patients seen in Benin-City, Nigeria / O. Ekpe, A.N. Onunu, G.D. Forae, B. Okwara // *West Afr J Med.* – 2020. – 37(1). – P. 53-57.
167. Clinicopathological Features of Seborrheic-Like Dermatitis in HIV-Infected Adults: A Single Institutional Descriptive Cross-Sectional Study / G.M. Mahlangeni, B.M. Tod, H.F. Jordaan, J.W. Schneider // *Am J Dermatopathol.* – 2021. – 43(1). – P.27-34. – DOI 10.1097/DAD.0000000000001670.
168. Coates, S.J. What's new in HIV dermatology? / S.J. Coates, K.S. Leslie // *F1000research.* – 2019. – Vol.8. – DOI: 10.12688/f1000research.16182.1.
169. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. US Department of Health and Human Services, 2017. – – URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (дата обращения: 01.08.2019).
170. Comorbidities Among US Patients With Prevalent HIV Infection-A Trend Analysis / J. Gallant, P.Y. Hsue, S. Shreay, N. Meyer // *J Infect Dis.* – 2017. – Vol.216,Is.12. – P. 1525-1533. – DOI 10.1093/infdis/jix518.
171. Complete resolution of erythrodermic psoriasis in an HIV and HCV patient unresponsive to antipsoriatic treatments after highly active antiretroviral therapy (Ritonavir, Atazanavir, Emtricitabine, Tenofovir) / A. Chiricozzi, R. Saraceno, M.V. Cannizzaro [et al.] // *Dermatology.* – 2012. – 225(4). – P. 333–337. – DOI 10.1159/000345762.
172. Concomitant Infections with Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Human T-Lymphotropic Virus Types 1 and 2 / A. Araujo, N. Sheehy, H. Takahashi [et al.]; in: K.A. Brogden, J.M. Guthmiller, editors. *Polymicrobial Diseases*. Washington (DC): ASM Press; 2002. Chapter 5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2493/> (дата обращения: 05.02.2020).

173. Connor, C.J. Management of the psychological comorbidities of dermatological conditions: practitioners' guidelines / C.J. Connor // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2017. - №10. – P. 117-132. – DOI 10.2147/CCID.S111041.
174. Conrad, C. Psoriasis: from pathogenesis to targeted therapies / C. Conrad, M. Gilliet // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2018. - 54(1). - P. 102–13. – DOI 10.1007/s12016-018-8668-1.
175. Consensus on the Clinical Approach to Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Spain: A Delphi Survey / J. Sastre, E.S. Baldrich, J.C. Armario Hita [et al.] // *Dermatol Res Pract.* – 2020. – 2020. – P.1524293. – DOI 10.1155/2020/1524293.
176. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I / A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* - 2018 May. - 32(5). – P. 657-682. - DOI 10.1111/jdv.14891. - Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. - 33(7). - P. 1436.
177. Control of Viremia Enables Acquisition of Resting Memory B Cells with Age and Normalization of Activated B Cell Phenotypes in HIV-Infected Children / D.M. Muema, G.N. Macharia, A.S. Hassan [et al.] // *J Immunol.* – 2015. - 195(3). – P.1082-1091. – DOI 10.4049/jimmunol.1500491.
178. Coondoo, A. The role of cytokines in the pathomechanism of cutaneous disorders / A. Coondoo // *Indian J Dermatol.* – 2012. - 57(2). – P. 90-96. – DOI 10.4103/0019-5154.94272.
179. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection / S.D. Blackburn, H. Shin, W.N. Haining [et al.] // *Nat Immunol.* – 2009. - 10(1). – P. 29-37. – DOI 10.1038/ni.1679.
180. Correlation between Oxidative Stress and Transforming Growth Factor-Beta in Cancers / J. Chung, M.N. Huda, Y. Shin [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. - 22(24). – P. 13181. - DOI 10.3390/ijms222413181.
181. Cox, M.A. Cytokines and the inception of CD8 T cell responses / M.A. Cox, L.E. Harrington, A.J. Zajac // *Trends Immunol.* – 2011. - 32(4). – P. 180-186. – DOI 10.1016/j.it.2011.01.004.
182. Current biological therapies for use in HIV-positive patients with psoriasis: case report of gesulkumab used and review / G. Bartos, A. Cline, K. Beroukhim [et al.] // *Dermatol Online J.* – 2018. - №24(11). – P. 13030/qt3db748cg. – DOI 10.5070/D32411041999.
183. Current Developments in the Immunology of Psoriasis / F. Grän, A. Kerstan, E. Serfling [et al.] // *Yale J Biol Med.* – 2020. - 93(1). – P. 97-110.
184. Cutaneous manifestations of HIV—a detailed study of morphological variants, markers of advanced disease, and the changing spectrum / B. Vasudevan., A. Sagar., A. Bahal., A.P. Mohanty // *Medical Journal Armed Forces India.* – 2012. - Vol.68, is.1. - P.20-27. - DOI 10.1016/S0377-1237(11)60122-6.
185. Cytokine patterns in a prospective cohort of HIV-infected patients with cryptococcal meningitis following initiation of antifungal and antiretroviral therapy / D.J. Mora, K. Ferreira-Paim, L.E. Andrade-Silva [et al.] // *PLoS One.* – 2017. - 12(5). – P. e0176304. – DOI 10.1371/journal.pone.0176304.
186. Cytokine RNA In Situ Hybridization Permits Individualized Molecular Phenotyping in Biopsies of Psoriasis and Atopic Dermatitis / A. Wang, A.L. Fogel, M.J. Murphy [et al.] // *JID Innovations.* – 2021. - Vol.1, Issue 2. – P. 100021. - DOI 10.1016/j.xjidi.2021.100021.

187. Cytokines and T-Cell Homeostasis in HIV Infection / M.L. Freeman, C.L. Shive, T.P. Nguyen [et al.] // *J Infect Dis.* – 2016. – 214 (Suppl 2). – P. S51-S57. – DOI 10.1093/infdis/jiw287.
188. Czerwińska, J. The Role of the Neutrophilic Network in the Pathogenesis of Psoriasis / J. Czerwińska, A. Owczarczyk-Saczonek // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2022. – 23(3). – P. 1840. – DOI 10.3390/ijms23031840.
189. Dainichi, T. Classification of inflammatory skin diseases: A proposal based on the disorders of the three-layered defense systems, barrier, innate immunity and acquired immunity / T. Dainichi, S. Hanakawa, K. Kabashima // *Journal of Dermatological Science.* – 2014. – Vol.76(2). – P81-89. – DOI 10.1016/j.jdermsci.2014.08.010.
190. Davarpanah, M.A. Dermatological Manifestations of HIV/AIDS Individuals in Shiraz, South of Iran / M.A. Davarpanah, N. Motazedian, F. // *Jowkar J Glob Infect Dis.* – 2018. – 10(2). – P. 80-83. – DOI 10.4103/0974-777X.233000
191. David Boothe, W. Atopic Dermatitis: Pathophysiology / W. David Boothe, J.A. Tarbox, M.B. Tarbox // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – 1027. – P. 21-37. – DOI 10.1007/978-3-319-64804-0_3.
192. De Alcantara, C.C. Cytokines in psoriasis / C.C. de Alcantara, E.M.V. Reiche, A.N.C. Simão // *Adv Clin Chem.* – 2021. – 100. – P. 171-204. – DOI: 10.1016/bs.acc.2020.04.004.
193. Del Rosso, J.Q. Adult seborrheic dermatitis: a status report on practical topical management / J.Q. Del Rosso // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2011. – 4(5). – P. 32-38.
194. Deleanu, D. Biological therapies for atopic dermatitis: An update / D. Deleanu, I. Nedelea // *Exp Ther Med.* – 2019. – 17(2). – P. 1061-1067. – DOI:10.3892/etm.2018.6989.
195. Demirdal, U.S. The effect of concomitant fibromyalgia in HIV infected patients receiving antiretroviral therapy: a prospective cross-sectional study / U.S. Demirdal, N. Bilir, T. Demirdal // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* – 2019. – 18(1). – P. 31. – DOI: 10.1186/s12941-019-0330-0.
196. Depression and mortality in a longitudinal study: 1952-2011 / S.E. Gilman, E. Sucha, M. Kingsbury [et al.] // *CMAJ.* – 2017. – 189(42). – P. E1304-E1310. – DOI 10.1503/cmaj.170125.
197. Dermatological findings correlated with CD4 lymphocyte counts in a prospective 3 year study of 1161 patients with human immunodeficiency virus disease predominantly acquired through intravenous drug abuse / M.A. Muñoz-Pérez, A. Rodriguez-Pichardo, F. Camacho, M.A. Colmenero // *British Journal of Dermatology.* – 1998. – 139(1). – P.33-39. – DOI 10.1046/j.1365-2133.1998.02310.x.
198. Dermatological lesions among people living with HIV in Turkey / K. Mustafayev, B. Mete, Z. Kutlubay, A. Tanakol [et al.] // *Int J STD AIDS.* – 2022. – 33(1). – P. 55-62. – DOI 10.1177/09564624211043711.
199. Dermatological manifestations in HIV-infected patients at a tertiary care hospital in a tribal (Bastar) region of Chhattisgarh, India / H. Singh, P. Singh, P. Tiwari [et al.] // *Indian J Dermatol.* – 2009. – 54(4). – P.338–341. – DOI 10.4103/0019-5154.57609.
200. Dermatology Quality of Life Impairments among Newly Diagnosed HIV-Infected Patients in the University of Ilorin Teaching Hospital, Ilorin, Nigeria / R.O. Shittu, L.O.Odeigah,

- A.O. Mahmoud, [et al.] // *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. – 2016. - Vol.15(4). – P.328-331. - DOI 10.1177/2325957413488207.
201. Differential regulation of surface receptor expression, proliferation, and apoptosis in HaCaT cells stimulated with interferon- γ , interleukin-4, tumor necrosis factor- α , or muramyl dipeptide / E. El Darzi, S. Bazzi, S. Daoud [et al.] // *Int J Immunopathol Pharmacol*. – 2017. - 30(2). – P. 130-145. - DOI 10.1177/0394632017707611.
 202. Diffuse HIV-associated seborrheic dermatitis - a case series / A.K. Forrestel, C.L. Kovarik, A. Mosam [et al.] // *Int J STD AIDS*. – 2016. - 27(14). – P. 1342-1345. – DOI 10.1177/0956462416641816.
 203. Dinarello, C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity / C.A. Dinarello // *Immunol Rev*. – 2018. - 281(1). – P. 8–27. - DOI:10.1111/imr.12621.
 204. Disease Burden and Treatment Patterns of Psoriasis in Russia: A Real-World Patient and Dermatologist Survey / A. A. Kubanov, A. L. Bakulev, T. V. Fitileva [et al.] // *Dermatology and therapy*. - 2018. - 8(4). – P. 581–592. - DOI 10.1007/s13555-018-0262-1.
 205. Distinct SPINK5 and IL-31 polymorphisms are associated with atopic eczema and non-atopic hand dermatitis in Taiwanese nursing population / C.C. Lan, H.P. Tu, C.S. Wu [et al.] // *Exp Dermatol*. – 2011. - 20(12). – P. 975-979. – DOI 10.1111/j.1600-0625.2011.01374.x.
 206. Distribution of allergens in children with different atopic disorders in central Taiwan / H.W. Huang, K.H. Lue, R.H. Wong [et al.] // *Acta Paediatr Taiwan*. – 2006. - 47(3). – P.127-134.
 207. Dlova, N.C. Inflammatory noninfectious dermatoses of HIV / N.C. Dlova, A. Mosam // *Dermatol Clin*. – 2006. - 24(4). – P. 439-vi. – DOI 10.1016/j.det.2006.06.002.
 208. Dogra, S. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring / S. Dogra, R. Mahajan // *Indian Dermatol Online J*. – 2016. - 7(6). – P. 471-480. – DOI 10.4103/2229-5178.193906.
 209. Donninelli, G. Interplay between HIV-1 and Toll-like receptors in human myeloid cells: friend or foe in HIV-1 pathogenesis? / G. Donninelli, S. Gessani, M. Del Cornò // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2016. – 99. – P. 97-105. – DOI 10.1189/jlb.4VMR0415-160R.
 210. Dotterud, L.K. Atopic dermatitis and respiratory symptoms in Russian and northern Norwegian school children: a comparison study in two arctic areas and the impact of environmental factors / L.K. Dotterud, J. Odland, E.S. Falk // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2004. - 18(2). – P. 131-6. - DOI 10.1111/j.1468-3083.2004.00794.x.
 211. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques / X. Jin, D.E. Bauer, S.E. Tuttleton [et al.] // *J Exp Med*. – 1999. - 189(6). – P. 991-998. – DOI 10.1084/jem.189.6.991.
 212. Dunic, I. Oral candidiasis and seborrheic dermatitis in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy / I. Dunic, S. Vesic, D.J. Jevtovic // *HIV Med*. – 2004. - 5(1). – p. 50-4. - DOI 10.1111/j.1468-1293.2004.00185.x. PMID: 14731170.
 213. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis in patients living with HIV: a case series / K.B. Nusbaum, B.H. Kaffenberger, M.M. Paradiso Bs [et al.] // *Int J Dermatol*. – 2021. - 60(9). – P. e344-e346. – DOI 10.1111/ijd.15471.
 214. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis:

- analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2 / M.J. Cork, L. Eckert, E.L. Simpson [et al.] // *J Dermatolog Treat.* – 2020. – 31(6). – P. 606-614. – DOI 10.1080/09546634.2019.1612836.
215. Dynamics and Consequences of IL-21 Production in HIV-Infected Individuals: A Longitudinal and Cross-Sectional Study / A. Iannello, M.-R. Boulassel, S. Samarani [et al.] // *The Journal of Immunology.* – 2010. – №184 (1). – P. 114-126. – DOI 10.4049/jimmunol.0901967.
 216. Dynamics of Transforming Growth Factor (TGF)- β Superfamily Cytokine Induction During HIV-1 Infection Are Distinct From Other Innate Cytokine / M. Dickinson, A.E. Kliszczak, E. Giannoulatou [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2020. – 11. – P. 596841. – DOI 10.3389/fimmu.2020.596841.
 217. Early evolution of plasma soluble TNF-alpha p75 receptor as a marker of progression in treated HIV-infected patients / P. Morlat, E. Pereira, P. Clayette [et al.] // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2008. – 24(11). – P. 1383-1389. – DOI 10.1089/aid.2007.0293.
 218. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference / M.E. Schram, P.I. Spuls, M.M. Leeflang [et al.] // *Allergy.* – 2012. – 67. – P. 99–106. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2011.02719.x.
 219. Effectiveness of methotrexate in moderate to severe psoriasis patients: real-world registry data from the Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (SDNTT) / M. Drach, K. Papageorgiou, J.T. Maul [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2019. – 311(10). – P. 753-760. – DOI 10.1007/s00403-019-01945-6.
 220. Efficacy and Safety of Netakimab, A Novel Anti-IL-17 Monoclonal Antibody, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Results of A 54-Week Randomized Double-Blind Placebo-Controlled PLANETA Clinical Trial / L. Puig, A.L. Bakulev, M.M. Kokhan [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2021. – 11(4). – P. 1319-1332. – DOI 10.1007/s13555-021-00554-4.
 221. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study / A. Cömert, N. Bekiroglu, O. Gürbüz, T. Ergun // *Am J Clin Dermatol.* – 2007. – 8(4). – P. 235-8. – DOI 10.2165/00128071-200708040-00005.
 222. Eisenstat, B.A. Seborrheic dermatitis and butterfly rash in AIDS / B.A. Eisenstat, G.P. Wormser // *The New England Journal of Medicine.* – 1984. – 311. – P. 189. – DOI: 10.1056/NEJM198407193110312.
 223. Eisman, S. Pruritic papular eruption in HIV / S. Eisman // *Dermatol. Clin.* – 2006. – 24. – P. 449-57. – DOI 10.1016/j.det.2006.06.005.
 224. Emerging Methods to Objectively Assess Pruritus in Atopic Dermatitis / M.P. Smith, K. Ly, Q. Thibodeaux [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2019. – 9. – P. 407-420 – DOI 10.1007/s13555-019-0312-3.
 225. Epidemiology and management of atopic dermatitis in England: an observational cohort study protocol / S. de Lusignan, H. Alexander, C. Broderick [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – 10(9). – P. e037518. – DOI: 10.1136/bmjopen-2020-037518.
 226. Epidermal expression of 65 and 72 kd heat shock proteins in psoriasis and AIDS-associated psoriasiform dermatitis / L. Puig, M.T. Fernandez-Figueras, C. Ferrandiz [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1995. – 33. – P. 985–989. – DOI 10.1016/0190-9622(95)90291-0.

227. Epidermal tight junctions in health and disease / J.M. Brandner, M. Zorn-Kruppa, T. Yoshida [et al.] // *Tissue Barriers*. – 2015. – №3(1-2). – P. e974451. – DOI 10.4161/21688370.2014.974451.
228. Erythroderma: a comparison between HIV positive and negative patients / N. Morar, N. Dlova, A.K. Gupta [et al.] // *Int J Dermatol*. – 1999. – 38(12). – P. 895-900. – DOI 10.1046/j.1365-4362.1999.00846.x.
229. Erythrodermic psoriasis and human immunodeficiency virus: association and therapeutic challenges / F. Valenzuela, J. Fernández, M. Sánchez, A. Zamudio // *An Bras Dermatol*. – 2018. – 93(3). – P. 438-440. – DOI 10.1590/abd1806-4841.20187387.
230. Etiology and risk factors associated with a pruritic papular eruption in people living with HIV in India / T.T. Farsani, S. Kore, P. Nadol [et al.] // *J Int AIDS Soc*. – 2013. – 16(1). – P. 17325. – DOI 10.7448/IAS.16.1.17325.
231. Expansion of FOXP3+ CD8 T cells with suppressive potential in colorectal mucosa following a pathogenic simian immunodeficiency virus infection correlates with diminished antiviral T cell response and viral control / P. Nigam, V. Velu, S. Kannanganat [et al.] // *J Immunol*. – 2010. – 184(4). – P. 1690-1701. – DOI 10.4049/jimmunol.0902955.
232. Facial Seborrheic Dermatitis in HIV-Seropositive Patients: Evaluation of the Efficacy and Safety of a Non-Steroidal Cream Containing Piroctone Olamine, Biosaccharide Gum-2 and Stearyl Glycyrhethinate – A Case Series / C. Cortés-Correa, J. Piquero-Casals, D. Chaparro-Reyes [et al.] // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. – 2022. – 15. – P. 483-488. – DOI 10.2147/CCID.S344807
233. Factors Associated With Plasma IL-6 Levels During HIV Infection / Á.H. Borges, J.L. O'Connor, A.N. Phillips [et al.] // *J Infect Dis*. – 2015. – №212(4). – P. 585-595. – DOI 10.1093/infdis/jiv123.
234. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study) / A.K. Sullivan, D. Raben, J. Reekie [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – 8(1). – P. e52845. – DOI:10.1371/journal.pone.0052845.
235. Features of the Skin Microbiota in Common Inflammatory Skin Diseases / I. Ferček, L. Lugović-Mihić, A. Tambić-Andrašević [et al.] // *Life (Basel)*. – 2021. – 11(9). – P. 962. – DOI 10.3390/life11090962.
236. Fenini, G. Potential of IL-1, IL-18 and Inflammasome Inhibition for the Treatment of Inflammatory Skin Diseases / G. Fenini, E. Contassot, L.E. French // *Front Pharmacol*. – 2017. – 8. – P. 278. – DOI 10.3389/fphar.2017.00278.
237. Finlay, A.Y. Quality of life assessments in dermatology / A.Y. Finlay // *Semin Cutan Med Surg*. – 1998. – 17(4). – P. 291-296. – DOI 10.1016/s1085-5629(98)80026-6.
238. Flohr, C. Putting the burden of skin diseases on the global map / C. Flohr, R. Hay. – 2021. – *Br J Dermatol*. – №184. – P. 189-190. – DOI 10.1111/bjd.19704.
239. Forkhead box protein 3 (FOXP3) hypermethylation is associated with diesel exhaust exposure and risk for childhood asthma. Brunst KJ, Leung YK, Ryan PH, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):592-4.e43. DOI:10.1016/j.jaci.2012.10.042
240. Foster, J.R. The functions of cytokines and their uses in toxicology / J.R. Foster // *Int J Exp Pathol*. – 2001. – 82(3). – P. 171-192. – DOI 10.1046/j.1365-2613.2001.iep0082-0171-x.

241. Foxp3 occupancy and regulation of key target genes during T-cell stimulation / A. Marson, K. Kretschmer, G.M. Frampton [et al.] // *Nature*. - 2007. - 445(7130). - P. 931-5. - DOI 10.1038/nature05478.
242. Foxp3⁺ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin / H.J. Bovenschen, P.C. van de Kerkhof, P.E. van Erp [et al.] // *J Invest Dermatol*. - 2011. - №131(9). - P. 1853-60. - DOI 10.1038/jid.2011.139.
243. Fragoulis, G.E. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis / G.E. Fragoulis, I.B. McInnes, S. Siebert // *Rheumatology (Oxford)*. - 2019. - 58(Suppl 1). - P. i43-i54. - DOI 10.1093/rheumatology/key276.
244. Frazier, W. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment / W. Frazier, N. Bhardwaj // *Am Fam Physician*. - 2020. - 101(10). - P. 590-598.
245. Fredriksson, T. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid / T. Fredriksson, U. Pettersson // *Dermatologica*. - 1978. - 157(4). - P. 238-244. - DOI 10.1159/000250839.
246. Frequency of *Malassezia* spp in HIV/AIDS patients with seborrheic dermatitis in the scalp / A. Merino-Ruisanchez, R. Arenas, R. Fernández-Martínez [et al.] // *Med Int Mex*. - 2021. - 37(2). - P. 182-187.
247. Fujita, H. The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases / H. Fujita // *J Dermatol Sci*. - 2013. - 72(1). - P. 3-8. - DOI 10.1016/j.jdermsci.2013.04.028.
248. Garcia, M. S. Seborrea capitis. Dermatitis seborreica / M.S. Garcia // *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. - 2021. - T. 28. - №. 5. - C. 295-299.
249. Garg, T. Inflammatory dermatoses in human immunodeficiency virus / T. Garg, S. Sanke // *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. - 2017. - 38(2). - P. 113-120. - DOI 10.4103/ijstd.IJSTD_22_17.
250. Gary, G. Optimizing treatment approaches in seborrheic dermatitis / G. Gary // *J Clin Aesthet Dermatol*. - 2013. - 6(2). - P. 44-49.
251. Genetic background of psoriasis / H.A. Alshobaili, M. Shahzad, A. Al-Marshood [et al.] // *Int J Health Sci (Qassim)*. - 2010. - №4(1). - P. 23-29.
252. Genetic epidemiology and nonsyndromic structural birth defects: from candidate genes to epigenetics / C.A. Hobbs, S. Chowdhury, M.A. Cleves [et al.] // *JAMA Pediatr*. - 2014. - 168(4). - P. 371-377. - DOI 10.1001/jamapediatrics.2013.485.
253. Genetic susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: implications for therapy / H.L. Hébert, F.R. Ali, J. Bowes [et al.] // *Br J Dermatol*. - 2012. - 166(3). - P. 474-482. - DOI 10.1111/j.1365-2133.2011.10712.x.
254. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance / M. Løset, S.J. Brown, M. Saunes, K. Hveem // *Dermatology*. - 2019. - 235(5). - P. 355-364. - DOI 10.1159/000500402.
255. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways / R.P. Nair, K.C. Duffin, C. Helms [et al.] // *Nat Genet*. - 2009. - 41(2). - P.199-204. - DOI 10.1038/ng.311.

256. Global Burden of Skin Disease: Inequities and Innovations / D. Seth, K. Cheldize, D. Brown, E.F. Freeman // *Curr Dermatol Rep.* - 2017. - 6(3). - P. 204-210. - DOI 10.1007/s13671-017-0192-7.
257. Graham, B. Delphi as a method to establish consensus for diagnostic criteria / B. Graham, G. Regehr, J.G. Wright // *J Clin Epidemiol.* - 2003. - 56(12). - P. 1150-6. - DOI 10.1016/s0895-4356(03)00211-7.
258. Gupta, R. Genetic Epidemiology of Psoriasis / R. Gupta, M.G. Debbaneh, W. Liao // *Current dermatology reports.* - 2014. - 3(1). - P. 61-78. - DOI 10.1007/s13671-013-0066-6.
259. Gut Microbiome Changes Associated With HIV Infection and Sexual Orientation / J. Zhou, Y. Zhang, P. Cui [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* - 2020. - 10. - P.434. - DOI 10.3389/fcimb.2020.00434.
260. Hafsi, W. Erythema Multiforme / W. Hafsi, T. Badri - In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470259/> (дата обращения: 07.04.2021).
261. Hahn, H.B. Using the Dermatology Index of Disease Severity (DIDS) to assess the responsiveness of dermatitis / H.B. Hahn, T.Y. Chuang // *Clin Exp Dermatol.* - 2006. - 31(1). - P. 19-22. - DOI 10.1111/j.1365-2230.2005.02001.x.
262. Harden, J.L. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review / J.L. Harden, J.G. Krueger, A.M. Bowcock // *J Autoimmun.* - 2015. - 64. - P. 66-73. - DOI 10.1016/j.jaut.2015.07.008.
263. Harper, J. Cross-Sectional Survey of the Burden of Illness of Rosacea by Erythema Severity / J. Harper, J.Q. Del Rosso, I.L. Ferrusi // *J Drugs Dermatol.* - 2018. - 17(2). - P. 150-158.
264. He, R. Thymic stromal lymphopoietin / R. He, R.S. Geha // *Ann N Y Acad Sci.* - 2010. - 1183. - P. 13-24. - DOI 10.1111/j.1749-6632.2009.05128.x.
265. Health-Related Quality of Life Among People Living with Human Immunodeficiency Virus on Highly Active Antiretroviral Therapy in Ethiopia: PROQOL-HIV Based Survey / T. Melaku, G. Mamo, L. Chelkeba, T. Chanie // *Patient Relat Outcome Meas.* - 2020. - 11. - P.73-86. - DOI 10.2147/PROM.S239429.
266. Health-related quality of life of people with HIV: an assessment of patient related factors and comparison with other chronic diseases / E.A.N. Engelhard, C. Smit, P.R. van Dijk [et al.] // *AIDS.* - 2018. - V.32, №1. - P.103-112. - DOI 10.1097/QAD.0000000000001672.
267. Hematological changes of endogenic intoxication, non-specific reactivity and inflammation activity indices in HIV-infected patients / M.D. Chemych, D.S. Sosnovenko, O.M. Chemych, O.B. Berest // *Wiad Lek.* - 2020. - №73(5). - P. 983-987.
268. Hickman, R. J. Rheumatologists Treating Patients with HIV Face Treatment, Diagnostic Challenges. - URL: <https://www.the-rheumatologist.org/article/rheumatologists-treating-patients-hiv-face-treatment-diagnostic-challenges/?singlepage=1> (дата обращения: 17.08.2022).
269. Histamine enhances HIV-1-induced modulation of dendritic cells to skew naïve T cell differentiation toward regulatory T cells / R.R. Zhai, A.P. Jiang, H.B. Wang [et al.] // *Virology.* - 2013. - V.442, Iss 2. - P.163-172. - DOI 10.1016/j.virol.2013.04.009.

270. Histopathological findings are associated with the clinical types of psoriasis but not with the corresponding lesional psoriasis severity index / B.Y. Kim, J.W. Choi, B.R. Kim, S.W. Youn // *Ann Dermatol.* – 2015. – 27(1). – P. 26-31. – DOI 10.5021/ad.2015.27.1.26.
271. HIV and ageing: improving quantity and quality of life / K.N. Althoff, M. Smit, P. Reiss, A.C. Justice // *Curr Opin HIV AIDS.* – 2016. – №11(5). – P. 527-536. – DOI 10.1097/COH.0000000000000305.
272. HIV induces production of IL-18 from intestinal epithelial cells that increases intestinal permeability and microbial translocation / O. Allam, S. Samarani, V. Mehraj [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – №13(3). – P. e0194185. DOI 10.1371/journal.pone.0194185.
273. HIV type 1 infection up-regulates TLR2 and TLR4 expression and function in vivo and in vitro / J.C. Hernández, M. Stevenson, E. Latz, S. Urcuqui-Inchima // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2012. – 28(10). – P. 1313-1328. – DOI:10.1089/aid.2011.0297.
274. HIV/AIDS surveillance in Europe. 2021 - 2020 data). - URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2021-Annual_HIV_Report_0.pdf (дата обращения: 04.06.2022).
275. HIV-1 impact on oral health-related quality of life: a cross-sectional study / R.T.V.M. Rocha Trindade, J.R.O.F. Marques, M.A.G.D. Veiga [et al.] // *AIDS Care.* – 2021. – 33(10). – P. 1321-1328. – DOI 10.1080/09540121.2020.1798866.
276. HIV-1 infection and the lack of viral control are associated with greater expression of interleukin-21 receptor on CD8+ T cells / J. Dalel, S.K. Ung, P. Hayes [et al.] // *AIDS.* – 2021. – 35(8). – P. 1167-1177. – DOI 10.1097/QAD.0000000000002864.
277. HIV-1 infection induces interleukin-1 β production via TLR8 protein-dependent and NLRP3 inflammasome mechanisms in human monocytes / H. Guo, J. Gao, D.J. Taxman [et al.] // *J Biol Chem.* – 2014. – 289(31). – P. 21716-26. – DOI 10.1074/jbc.M114.566620.
278. HIV-associated psoriasis: Epidemiology, pathogenesis, and management / M. Ceccarelli, E.V. Rullo, M. Vaccaro [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2019. – №32(2). – P. e12806. – DOI 10.1111/dth.12806.
279. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management / N. Morar, S.A. Willis-Owen, T. Maurer, C.B. Bunker // *Lancet Infect Dis.* – 2010. – 10(7). – P. 470-8. – DOI 10.1016/S1473-3099(10)70101-8.
280. HIV-assozierte Psoriasis. Klinische und histologische Beobachtungen an 36 Patienten [HIV-associated psoriasis. Clinical and histological observations in 36 patients] / L.U. Wölfer, Djemadji- N. Oudjiel, M. Hiletework [et al.] // *Hautarzt.* – 1998. – 49(3). – P. 197-202. – DOI 10.1007/s001050050727.
281. HIV-Related Skin Disease in the Era of Antiretroviral Therapy: Recognition and Management / K. Chelidze, C. Thomas, A.Y. Chang, E.E. Freeman // *Am J Clin Dermatol.* – 2019. – №20(3). – P. 423-442. – DOI 10.1007/s40257-019-00422-0.
282. Holte, K. Emerging inflammatory dermatoses: New entities, novel observations, and concept review of selected established conditions / K. Holte, A. Biswas // *Indian J Dermatopathol Diagn Dermatol.* – 2018. – 5. – P. 71-8. – DOI 10.4103/ijdpdd.ijdpdd_63_18.
283. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP / V. Soumelis, P.A. Reche, H. Kanzler [et al.] // *Nat Immunol.* – 2002. – 3(7). – P. 673-680. – DOI 10.1038/ni805.

284. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab / U. Bartke, I. Venten, A. Kreuter [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2004. - №150. – P. 784–786. - DOI 10.1111/j.0007-0963.2004.05885.x.
285. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells / P.A. Reche, V. Soumelis, D.M. Gorman [et al.] // *J Immunol.* – 2001. - 167(1). – P. 336-343. – DOI 10.4049/jimmunol.167.1.336.
286. Identification of HIV infection-related DNA methylation sites and advanced epigenetic aging in HIV-positive, treatment-naive U.S. veterans / K.N. Nelson, Q. Hui, D. Rimland [et al.] // *AIDS.* – 2017. - 31(4). – P. 571-575. – DOI 10.1097/QAD.0000000000001360.
287. Identification of translational dermatology research priorities in the U.K.: results of an electronic Delphi exercise / E. Healy, S.J. Brown, S.M. Langan [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2015. - 173(5). – P. 1191-1198. – DOI 10.1111/bjd.14022.
288. IL-17A reprograms intestinal epithelial cells to facilitate HIV-1 replication and outgrowth in CD4+ T cells / T.R. Wiche Salinas, A. Gosselin, L. Raymond Marchand [et al.] // *iScience.* – 2021. - 24(11). – P. 103225. - DOI 10.1016/j.isci.2021.103225.
289. IL-21 Induces an Imbalance of Th17/Treg Cells in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Patients / Y. Shi, Z. Chen, Z. Zhao [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – 10. – P. 1865. – DOI 10.3389/fimmu.2019.01865.
290. Immune Activation, Proinflammatory Cytokines, and Conventional Risks for Cardiovascular Disease in HIV Patients: A Case-Control Study in Bahia, Brazil / C. Brites-Alves, E. Luz, E.M. Netto [et al.] // *Frontiers in Immunology.* - 2018. - V.9. – P. 1469. - DOI:10.3389/fimmu.2018.01469.
291. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Presenting as Psoriasis After Initiating Antiretroviral Therapy: A Case-Report / M.A. Cheaito, M. Khalifeh, B. Jaafar, N. Rizk // *J Infect Dis Ther.* – 2018. - №6. – P. 388. - DOI 10.4172/2332-0877.1000387.
292. Immune recovery in acute and chronic HIV infection and the impact of thymic stromal lymphopoietin / M. Gelpi, H.J. Hartling, K. Thorsteinsson [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2016. - 16(1). - 591. – DOI 10.1186/s12879-016-1930-3.
293. Impact of HCV eradication with direct-acting antiviral agents on serum gamma globulin levels in HCV and HCV/HIV coinfecting patients / L. Milazzo, L. van den Bogaart, S. Sollima [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2020. – 75. – P.50-54. - DOI 10.1016/j.ejim.2020.01.006.
294. Impact of long-term antiretroviral therapy on gut and oral microbiotas in HIV-1-infected patients / M. Imahashi, H. Ode, A. Kobayashi [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. - 11(1). – P. 960. - DOI 10.1038/s41598-020-80247-8.
295. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy / M.T. May, M. Gompels, V. Delpech [et al.] // *AIDS.* – 2014. - 28(8). – P. 1193-1202. – DOI 10.1097/QAD.0000000000000243.
296. Improvements in depression and changes in quality of life among HIV-infected adults / A.M. Bengtson, B.W. Pence, J.O'Donnell [et al.] // *AIDS Care.* – 2015. - Vol.27,№1. – P. 47-53. - DOI 10.1080/09540121.2014.946386.
297. Incidence Trends of Atopic Dermatitis in Infancy and Early Childhood in a Nationwide Prescription Registry Study in Norway / C.H. Mohn, H.S. Blix, J.A. Halvorsen, P. Nafstad

- [et al.] // JAMA Netw Open. – 2018. – 1(7). – P. e184145. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2018.4145.
298. Increased interleukin-17 production both in helper T cell subset Th17 and CD4-negative T cells in human immunodeficiency virus infection [published correction appears in *Viral Immunol.* 2007 Summer;20(2):328. Ruxrungtham, Kiat [corrected to Ruxrungtham, Kiat]] / W. Maek-A-Nantawat, S. Buranapraditkun, J. Klaewsongkram, K. Ruxrungtham // *Viral Immunol.* – 2007. – 20(1). – P. 66-75. – DOI 10.1089/vim.2006.0063.
 299. Increased risk of asthma and atopic dermatitis in perinatally HIV-infected children and adolescents / G.K. Siberry, E. Leister, D. Jacobson [et al.] // *Clin Immunol.* – 2012. – 142(2). – P. 201–208. – DOI 10.1016/j.clim.2011.10.005.
 300. Increased Risk of Psoriasis due to combined effect of HLA-Cw6 and LCE3 risk alleles in Indian population / A. Chandra, A. Lahiri, S. Senapati [et al.] // *International Journal Of Scientific Reports.* – 2016. – №6. – P. 24059. – DOI 10.1038/srep24059.
 301. In-depth serum proteomics reveals biomarkers of psoriasis severity and response to traditional Chinese medicine / M. Xu, J. Deng, K. Xu [et al.] // *Theranostics.* – 2019. – 9(9). – P. 2475-2488. – DOI 10.7150/thno.31144.
 302. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections / A.R. Stacey, P.J. Norris, L. Qin [et al.] // *J Virol.* – 2009. – 83(8). – P. 3719-3733. – DOI 10.1128/JVI.01844-08. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3582023/> - R72
 303. Inflammatory dermatoses, infections, and drug eruptions are the most common skin conditions in hospitalized cancer patients / G. S. Phillips, A. Freites-Martinez, M. Hsu [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2018. – 78(6). – P.1102–1109. – DOI 10.1016/j.jaad.2017.12.031.
 304. Inhibition of chronic and acute skin inflammation by treatment with a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor / C. Halin, H. Fahrngruber, J.G. Meingassner [et al.] // *Am J Pathol.* – 2008. – 173(1). – P. 265-277. – DOI 10.2353/ajpath.2008.071074.
 305. Insights Into the Molecular Mechanisms of T Follicular Helper-Mediated Immunity and Pathology / L. Qin, T.C. Waseem, A. Sahoo [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. – 9. – P. 1884. – DOI 10.3389/fimmu.2018.01884.
 306. Interactions of HIV and Antiretroviral Therapy With Neutrophils and Platelets / M. Madzime, T.M. Rossouw, A.J. Theron [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2021. – 12. – P. 634386. – DOI 10.3389/fimmu.2021.634386.
 307. Interferon-gamma released from omental adipose tissue of insulin-resistant humans alters adipocyte phenotype and impairs response to insulin and adiponectin release / J.M. Wentworth, J.G. Zhang, E. Bandala-Sanchez [et al.] // *Int J Obes (Lond).* – 2017. – 41(12). – P. 1782-1789. – DOI 10.1038/ijo.2017.180.
 308. Interferon- γ affects leukemia cell apoptosis through regulating Fas/FasL signaling pathway / H.-L. Xia, C.-J. Li, X.-F. Hou [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2017. – 21 (9). – P. 2244-2248.
 309. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α sensitize primarily resistant human endometrial stromal cells to Fas-mediated apoptosis / H. Fluhr, S. Krenzer, G.M. Stein [et al.] // *Journal of Cell Science.* – 2007. – 120. – P. 4126-4133. – DOI 10.1242/jcs.009761.

310. Interferon- γ downregulates tight junction function, which is rescued by interleukin-17A / Y. Mizutani, N. Takagi, H. Nagata, S. Inoue // *Exp Dermatol.* – 2021. – 30. – P. 1754– 1763. – DOI 10.1111/exd.14425.
311. Interleukin 17 antagonist netakimab is effective and safe in the new coronavirus infection (COVID-19) / R. Maslennikov, V. Ivashkin, E. Vasilieva [et al.] // *Eur. Cytokine Netw.* – 2021. - 32(1). – P.8-14. – DOI 10.1684/ecn.2021.0463.
312. Interleukin-18 exacerbates skin inflammation and affects microabscesses and scale formation in a mouse model of imiquimod-induced psoriasis / X.L. Niu, Y. Huang, Y.L. Gao [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2019. - 132(6). – P. 690-698. – DOI 10.1097/CM9.000000000000140.
313. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies / I.A. Deckers, S. McLean, S. Linssen [et al.] // *PLoS One.* – 2012. - 7(7). – P. e39803. – DOI 10.1371/journal.pone.0039803.
314. Is there a relation between risk groups or initial CD4 T cell counts and prevalence of seborrheic dermatitis in HIV-infected patients? / N.A. Schaub, J. Drewe, L. Sponagel [et al.] // *Dermatology.* – 1999. - 198(2). – P. 126-129. – DOI 10.1159/000018087.
315. Isolation of *Malassezia* spp. in HIV-positive patients with and without seborrheic dermatitis / G. Moreno-Coutiño, C.D. Sánchez-Cárdenas, Y. Bello-Hernández [et al.] // *An Bras Dermatol.* – 2019. - 94(5). – P. 527-531. - DOI 10.1016/j.abd.2019.09.012.
316. Itch prevalence and characteristics in a Hispanic geriatric population: a comprehensive study using a standardized itch questionnaire / R. Valdes-Rodriguez, N.K. Mollanazar, J. González-Muro [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2015. - 95(4). – P. 417-421. – DOI 10.2340/00015555-1968.
317. Itraconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a new treatment modality / V. Baysal, M. Yildirim, C. Ozcanli, A.M. // *Ceyhan Int J Dermatol.* – 2004. - №43(1). – P. 63-6. – DOI 10.1111/j.1365-4632.2004.02123.x.
318. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications / P. Ciechanowicz, A. Rakowska, M. Sikora, L. Rudnicka // *J Dermatolog Treat.* – 2019. - 30(7). – P. 648-658. - DOI 10.1080/09546634.2018.1546043.
319. Jindal, S. Psoriasis and Cardiovascular Diseases: A Literature Review to Determine the Causal Relationship / S. Jindal, N. Jindal // *Cureus.* – 2018. - 10(2). – P. e2195. – DOI 10.7759/cureus.2195.
320. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics / A. Menter, B.E. Strober, D.H. Kaplan [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2019. - 80(4). – P. 1029-1072. - DOI 10.1016/j.jaad.2018.11.057.
321. Justice, A. Veterans Aging Cohort Study Project Team. HIV/AIDS, comorbidity, and alcohol: can we make a difference? / A. Justice, L. Sullivan, D. Fiellin // *Alcohol Res Health.* – 2010. - 33(3). – P. 258-266.
322. Kaminetsky, J. A Review of Biologics and Other Treatment Modalities in HIV-Associated Psoriasis / J. Kaminetsky, M. Aziz, S. Kaushik // *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine.* - 2018. – DOI 10.25251/skin.2.6.6.

323. Kantor, R. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis / R. Kantor, J.I. Silverberg // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2017. - 13(1). – P. 15-26. – DOI 10.1080/1744666X.2016.1212660.
324. Karakadze, M.A. The genetic basis of seborrheic dermatitis: a review / M.A. Karakadze, P.A. Hirt, T.C. Wikramanayake // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. - 32(4). – P. 529-536. – DOI 10.1111/jdv.14704.
325. Karris, M.A. Tissue-specific HIV-1 infection: why it matters / M.A. Karris, D.M. Smith // *Future Virol.* – 2011. - 6(7). – P. 869–882. – DOI 10.2217/fvl.11.48.
326. Kaushik, S.B. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections / S.B. Kaushik, M.G. Lebwohl // *J Am Acad Dermatol.* – 2019. - 80(1). – P. 43-53. - DOI 10.1016/j.jaad.2018.06.056.
327. Kim, W.B. Diagnosis and management of psoriasis / W.B. Kim, D. Jerome, J. Yeung // *Can Fam Physician.* – 2017. - 63(4). – P. 278-285.
328. Kowalska-Oledzka, E. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe / E. Kowalska-Oledzka, M. Czarneckab, A. Baranb // *Journal of Drug Assessment.* – 2019. - Vol.8, no. 1. – P. 126–128. - DOI 10.1080/21556660.2019.1619570.
329. Kurd, S.K. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004 [published correction appears in *J Am Acad Dermatol.* 2009 Sep;61(3):507] / S.K. Kurd, J.M. Gelfand // *J Am Acad Dermatol.* – 2009. - 60(2). – P. 218-224. – DOI 10.1016/j.jaad.2008.09.022.
330. Kurtovic, N.O. Serum Concentrations of Interferon Gamma (IFN- γ) in Patients with Psoriasis: Correlation with Clinical Type and Severity of the Disease / N.O. Kurtovic, E.K. // *Halilovic Med Arch.* – 2018. - 72(6). – P. 410-413. – DOI 10.5455/medarh.2018.72.410-413.
331. Kwa, M.C. Association Between Inflammatory Skin Disease and Cardiovascular and Cerebrovascular Co-Morbidities in US Adults: Analysis of Nationwide Inpatient Sample Data / M.C. Kwa, J.I. Silverberg // *Am J Clin Dermatol.* – 2017. - 18(6). – P. 813-823. – DOI 10.1007/s40257-017-0293-x.
332. Leal, L. Psoriasis and HIV infection / L. Leal, M. Ribera, E. Daudén // *Actas Dermo-Sifiliográficas.* – 2008. - 99(10). – P.753-63.
333. Lee, S. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective / S. Lee, A. Mendelsohn, E. Sarnes // *P T.* – 2010. - 35(12). – P. 680-689.
334. Leonard, W.J. TSLP: finally in the limelight / W.J. Leonard // *Nat Immunol.* – 2002. - 3(7). – P. 605-607. – DOI 10.1038/ni0702-605.
335. Li, J. Erythroderma: a clinical and prognostic study / J. Li, H.Y. Zheng // *Dermatology.* – 2012. - 225(2). – P.154-62. - DOI 10.1159/000342365.
336. Liarte, S. Human Skin Keratinocytes on Sustained TGF- β Stimulation Reveal Partial EMT Features and Weaken Growth Arrest Responses / S. Liarte, Á. Bernabé-García, F.J. Nicolás // *Cells.* – 2020. - 9(1). – P. 255. - DOI 10.3390/cells9010255.
337. Lipman, Z.M. Current Clinical Options for the Management of Itch in Atopic Dermatitis / Z.M. Lipman, A. Labib, G. Yosipovitch // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* – 2021. – V.14. – P. 959-969. - DOI 10.2147/CCID.S289716.

338. Liu, R.M. Reciprocal regulation of TGF- β and reactive oxygen species: A perverse cycle for fibrosis / R.M. Liu, L.P. Desai // *Redox Biol.* – 2015. – 6. – P. 565-577. – DOI 10.1016/j.redox.2015.09.009.
339. Mallon, E. HIV-associated psoriasis / E. Mallon, C.B. Bunker // *AIDS Patient Care STDS.* – 2000;. – 4(5). – P. 239-246. – DOI 10.1089/108729100317696.
340. Mankahla, A. Common skin conditions in children with HIV/AIDS / A. Mankahla, A. Mosam // *Am J Clin Dermatol.* – 2012. – 13(3). – P. 153-166. – DOI 10.2165/11593900-000000000-00000.
341. Mapping of the DLQI scores to EQ-5D utility values using ordinal logistic regression / F.M. Ali, R. Kay, A.Y. Finlay [et al.] // *Qual Life Res.* – 2017. – №26(11). – P. 3025–3034. – DOI 10.1007/s11136-017-1607-4.
342. Martin, F. Higher quality of life and lower depression for people on ART in Uganda as compared to a community control group / F. Martin, S. Russell, J. Seeley // *PLoS One.* – 2014. – 9(8). – P. e105154. – DOI 10.1371/journal.pone.0105154.
343. Mbonye, U. Transcriptional control of HIV latency: cellular signaling pathways, epigenetics, happenstance and the hope for a cure / U. Mbonye, J. Karn // *Virology.* – 2014. – 454-455. – P. 328-339. – DOI 10.1016/j.virol.2014.02.008.
344. Mehta, M. Dermatological diseases and cumulative life course impairment / M. Mehta // *Indian J Med Res.* – 2015. – 142(4). – 498-499.
345. Meier A., Altfeld M. Toll-like receptor signaling in HIV-1 infection: a potential target for therapy? / A. Meier, M. Altfeld // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2014. – 5(3). – P. 323-326. – DOI 10.1586/14787210.5.3.323.
346. Metabolic syndrome may be an important comorbidity in patients with seborrheic dermatitis / B. Imamoglu, S.B. Hayta, R. Guner [et al.] // *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* – 2016. – 1(1). – P. e158-e161. – DOI:10.5114/amsad.2016.65075.
347. Metcalf Pate, KA. HIV and SIV Associated Thrombocytopenia: An Expanding Role for Platelets in the Pathogenesis of HIV / K.A. Metcalf Pate, J.L. Mankowski // *Drug Discov Today Dis Mech.* – 2011. – 8(1-2). – P. e25-e32. – DOI 10.1016/j.ddmec.2011.10.001.
348. Metin Z. Clinical study: is seborrheic dermatitis associated with systemic inflammation? / Z. Metin, K. Durmaz // *J Cosmet Dermatol.* – 2021. – DOI 10.1111/jocd.14719.
349. Michalek, I.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis / I.M. Michalek, B. Loring, S.M. John // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2017. – 31(2). – P. 205-212. – DOI 10.1111/jdv.13854.
350. Millington, G.W. Epigenetics and dermatological disease / G.W. Millington // *Pharmacogenomics.* – 2008. – 9(12). – P.1835-1850. – DOI 10.2217/14622416.9.12.1835.
351. Miyashiro, D. Erythroderma: a prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center / D. Miyashiro, J.A. Sanches // *Sci Rep.* – 2020. – 17. – 10(1). – P. 9774. – DOI 10.1038/s41598-020-66040-7.
352. Models in the Research Process of Psoriasis / K. Bocheńska, E. Smolińska, M. Moskot [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2017. – №18(12). – P. 2514. – DOI 10.3390/ijms18122514.

353. Modernizing Clinical Trial Eligibility Criteria: Recommendations of the American Society of Clinical Oncology-Friends of Cancer Research HIV Working Group / T.S. Uldrick, G. Ison, M.A. Rudek [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2017. – 35(33). – P. 3774-3780. – DOI 10.1200/JCO.2017.73.7338.
354. Modulation of epigenetic factors during the early stages of HIV-1 infection in CD4+ T cells in vitro / J.M. Nunes, M.N. Furtado, E.R. de Moraes Nunes // *Virology.* – 2018. – V.523. – P. 41-51. – DOI 10.1016/j.virol.2018.07.026.
355. Molecular cloning and biological characterization of a novel murine lymphoid growth factor / J.E. Sims, D.E. Williams, P.J. Morrissey [et al.] // *J Exp Med.* – 2000. – 192(5). – P. 671-680. – DOI 10.1084/jem.192.5.671.
356. Molecular diagnostics of psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis / M. Kamsteeg, P.A. Jansen, I.M. van Vlijmen-Willems [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2010. – 162(3). – P. 568-578. – DOI 10.1111/j.1365-2133.2009.09547.x.
357. Molecular Genetic of Atopic dermatitis: An Update / H.A. Al-Shobaili, A.A. Ahmed, N. Alnomair [et al.] // *Int J Health Sci (Qassim).* – 2016. – №10(1). – P. 96-120.
358. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis / J.E. Kim, J.S. Kim, D.H. Cho, H.J. Park // *Int J Mol Sci.* – 2016. – 17(8). – P. 1234. – DOI 10.3390/ijms17081234.
359. Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection [published correction appears in *Immunity.* 2007 Nov;27(5):824] / E.J. Wherry, S.J. Ha, S.M. Kaech [et al.] // *Immunity.* – 2007. – 27(4). – P. 670-684. – DOI 10.1016/j.immuni.2007.09.006.
360. Molofsky, A.B. Interleukin-33 in Tissue Homeostasis, Injury, and Inflammation / A.B. Molofsky, A.K. Savage, R.M. Locksley // *Immunity.* – 2015. – 42(6). – P. 1005-1019. – DOI 10.1016/j.immuni.2015.06.006.
361. Moni, M.A. Network-based analysis of comorbidities risk during an infection: SARS and HIV case studies / M.A. Moni, P. Liò // *BMC Bioinformatics.* – 2014. – 15. – P. 333. – DOI 10.1186/1471-2105-15-333.
362. Most common dermatologic conditions encountered by dermatologists and nondermatologists / E.N. Wilmer, C.J. Gustafson, C.S. Ahn [et al.] // *Cutis.* – 2014. – 94(6). – P. 285-292.
363. Motswaledi, M.H. The Spectrum of HIV-Associated Infective and Inflammatory Dermatoses in Pigmented Skin / Motswaledi M.H., Visser W. // *Dermatol Clin.* – 2014. – 32(2). – P.211–225. – DOI 10.1016/j.det.2013.12.006.
364. Munera-Campos, M. Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment / M. Munera-Campos, J.M. Carrascosa // *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* – 2020. – 111(3). – P.205-221. – DOI 10.1016/j.ad.2019.11.002.
365. Musso, C.G. Water, electrolytes, and acid-base alterations in human immunodeficiency virus infected patients / C.G. Musso, W.H. Belloso, R.J. Glassock // *World J Nephrol.* – 2016. – 5(1). – P. 33-42. – DOI 10.5527/wjn.v5.i1.33.
366. Mutations analysis in filaggrin gene in northern China patients with atopic dermatitis / M. Li, Q. Liu, J. Liu [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – 27(2). – P. 169-174. – DOI 10.1111/j.1468-3083.2011.04435.x.

367. Na, C.H. Quality of Life and Disease Impact of Atopic Dermatitis and Psoriasis on Children and Their Families / C.H. Na, J. Chung, E.L. Simpson // *Children (Basel)*. – 2019. - 6(12). – P.133. – DOI 10.3390/children6120133.
368. Naldi, L. Psoriasis and smoking: links and risks / L. Naldi // *Psoriasis (Auckl)*. – 2016. – 6. – P. 65-71. – DOI 10.2147/PTT.S85189.
369. Namazi, M.R. Paradoxical exacerbation of psoriasis in AIDS: proposed explanations including the potential roles of substance P and gram-negative bacteria / M.R. Namazi // *Autoimmunity*. – 2004. – 37. – P.67–71. - DOI 10.1080/08916930310001637986.
370. Navarini, A.A. Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection / A.A. Navarini, L.E. French, G.F.L. Hofbauer // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. - 128(5). – P.1128-1130. – DOI 10.1016/j.jaci.2011.09.009.
371. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and other hematological parameters in psoriasis patients / W.M. Wang, C. Wu, Y.M. Gao [et al.] // *BMC Immunol*. – 2021. – 22(1). – P.64. – DOI 10.1186/s12865-021-00454-4.
372. New Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis-New Therapeutic Targets / J. Klonowska, J. Gleń, R.J. Nowicki, M. Trzeciak // *Int J Mol Sci*. – 2018. - №19(10). – P. 3086. – DOI 10.3390/ijms19103086.
373. New insights into HIV-1-primary skin disorders / F. Cedeno-Laurent, M. Gómez-Flores, N. Mendez [et al.] // *J Int AIDS Soc*. – 2011. - №14. – P. 5. – DOI 10.1186/1758-2652-14-5.
374. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions / M.J. Cork, D.A. Robinson, Y. Vasilopoulos [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2006. - 118(1). – P. 3-23. – DOI 10.1016/j.jaci.2006.04.042.
375. NFKB1 mediates Th1/Th17 activation in the pathogenesis of psoriasis / F. Zhou, Z. Zhu, J. Gao [et al.] // *Cell Immunol*. – 2018. – 331. – P. 16-21. - DOI 10.1016/j.cellimm.2018.04.016.
376. Nguyen, A. V. The Dynamics of the Skin's Immune System / A.V. Nguyen, A.M. Soulika // *International journal of molecular sciences*. - 2019. - 20(8). – P. 1811. - DOI 10.3390/ijms20081811.
377. Nguyen, N.V. HIV blocks Type I IFN signaling through disruption of STAT1 phosphorylation / N.V. Nguyen, J.T. Tran, D.J. Sanchez // *Innate Immun*. – 2018. - 24(8). – P. 490–500. – DOI 10.1177/1753425918803674.
378. Nnoruka, E.N. Correlation of mucocutaneous manifestations of HIV/AIDS infection with CD4 counts and disease progression / E.N. Nnoruka, J.C. Chukwuka, B. Anisuiba // *Int J Dermatol*. – 2007. – 46, Suppl 2. – P.14-8. – DOI 10.1111/j.1365-4632.2007.03349.x.
379. Non-AIDS-related comorbidities in people living with HIV-1 aged 50 years and older: The aging positive study / R. Serrão, C. Piñero, J. Velez [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2019. – 79. - P. 94-100. - DOI 10.1016/j.ijid.2018.10.011.
380. Non-invasive monitoring of skin inflammation using an oxygen-sensing paint-on bandage / Z. Li, N. Navarro-Alvarez, E.J. Keeley [et al.] // *Biomed Opt Express*. – 2017. - 8(10). – P. 4640-4651. – DOI 10.1364/BOE.8.004640.

381. Nussbaum, L. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment / L. Nussbaum, Y.L. Chen, G.S. Ogg // *Br J Dermatol.* – 2021. - 184(1). – P. 14-24. – DOI 10.1111/bjd.19380.
382. Okulicz, J.F. Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers / J.F. Okulicz, O. Lambotte // *Curr Opin HIV AIDS.* – 2011. - 6(3). – P. 163-168. – DOI 10.1097/COH.0b013e328344f35e.
383. Oliveira, M. Psoriasis: classical and emerging comorbidities / M. Oliveira, B. Rocha, G.V. Duarte // *An Bras Dermatol.* – 2015. - 90(1). – P. 9–20. – DOI 10.1590/abd1806-4841.20153038.
384. Ong, P.Y. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review / P.Y. Ong, D.Y.M. Leung // *Clinic Rev Allerg Immunol.* – 2016. – 51. P. 329–337. - DOI 10.1007/s12016-016-8548-5.
385. Optimizing EEMCO guidance for the assessment of dry skin (xerosis) for pharmacies / B.C. Kang, Y.E. Kim, Y.J. Kim [et al.] // *Skin Res Technol.* – 2014. - 20(1). – P. 87-91. – DOI 10.1111/srt.12089.
386. Oral mycobiome identification in atopic dermatitis, leukemia, and HIV patients - a systematic review / C.S. Sodr , P.M.G. Rodrigues, M.S. Vieira [et al.] // *J Oral Microbiol.* – 2020. - 12(1). – P. 1807179. - DOI 10.1080/20002297.2020.1807179.
387. Orasan, M. S. Evaluation of Psoriasis Patients / M. S. Orasan, I. I. Roman, A. Coneac // *Tailored Treatments in Psoriatic Patients.* – 2018. – T. 79763. – C. 1-28. - DOI 10.5772/intechopen.79763.
388. O'Rielly, D.D. Genetic, Epigenetic and Pharmacogenetic Aspects of Psoriasis and Psoriatic Arthritis / D.D. O'Rielly, P. Rahman // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2015. - 41(4). – P. 623-642. – DOI 10.1016/j.rdc.2015.07.002.
389. Owczarek, K. Quality of life and severity of skin changes in the dynamics of psoriasis / K. Owczarek, M. Jaworski // *Postepy dermatologii i alergologii.* – 2016. - 33(2). – P.102–108. – DOI 10.5114/pdia.2015.54873.
390. Paiardini, M. HIV-associated chronic immune activation / M. Paiardini, M. M ller-Trutwin // *Immunol Rev.* – 2013. - 254(1). - P. 78-101. – DOI 10.1111/imr.12079.
391. Pangilinan, M.C.G. Use of Anti-IL-17 Monoclonal Antibodies in HIV Patients with Erythrodermic Psoriasis / M.C.G. Pangilinan, P. Sermswan, P. Asawanonda // *Case Rep Dermatol.* – 2020. - 12(2). – P. 132-137. - DOI 10.1159/000508781.
392. Papa, C.M. Skin / C.M. Papa. - In: H.K. Walker, W.D. Hall, J.W. Hurst (editors). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd edition. Boston: Butterworths, 1990. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208/> (дата обращения: 17.03.2018).
393. Parameswaran, N. Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages / N. Parameswaran, S. Patial // *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* – 2010. - 20(2). – P.87–103. – DOI 10.1615/critreveukargeneexpr.v20.i2.10.
394. Patel, R.V. Psoriasis in the patient with human immunodeficiency virus, part 1: Review of pathogenesis / R.V. Patel, J.M. Weinberg // *Cutis.* – 2008. – 82. – P. 117–22.

395. Paternal Tobacco Smoke Correlated to Offspring Asthma and Prenatal Epigenetic Programming / C.C. Wu, T.Y. Hsu, J.C. Chang [et al.] // *Front Genet.* – 2019. – 10. – P.471. DOI 10.3389/fgene.2019.00471.
396. Paulino, L.C. New perspectives on dandruff and seborrheic dermatitis: lessons we learned from bacterial and fungal skin microbiota / L.C. Paulino // *Eur J Dermatol.* – 2017. - 27(S1). – P. 4-7. - DOI 10.1684/ejd.2017.3038.
397. Petronis, A. Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases / A. Petronis // *Nature.* – 2010. - 465(7299). – P. 721-727. – DOI 10.1038/nature09230.
398. Peyrí, J. Clinical and Therapeutic Profile and Quality of Life of Patients With Seborrheic Dermatitis / J. Peyrí, M. Lleó // *Actas dermo-sifiliográficas.* - 2007. - 98. – P. 476-82. - DOI 10.1016/S1578-2190(07)70491-2.
399. Pharmacogenetics Update on Biologic Therapy in Psoriasis / E. Muñoz-Aceituno, L. Martos-Cabrera, M.C. Ovejero-Benito [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2020. - 56(12). - P. 719. - DOI 10.3390/medicina56120719.
400. Plasma Cytokine Levels in Chronic Asymptomatic HIV-1 Subtype C Infection as an Indicator of Disease Progression in Botswana: A Retrospective Case Control Study / T. Iketleng, S. Moyo, S. Gaseitsiwe [et al.] // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2016. - 32(4). – P. 364-9. – DOI 10.1089/AID.2015.0163.
401. Poli, G. Interleukin 1 induces expression of the human immunodeficiency virus alone and in synergy with interleukin 6 in chronically infected U1 cells: inhibition of inductive effects by the interleukin 1 receptor antagonist / G. Poli, A.L. Kinter, A.S. Fauci // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1994. - 91(1). – P.108-112. – DOI 10.1073/pnas.91.1.108.
402. Porichis, F. Role of PD-1 in HIV pathogenesis and as target for therapy / F. Porichis, D.E. Kaufmann // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2012. - 9(1). – P. 81-90. – DOI 10.1007/s11904-011-0106-4.
403. Potential role of interleukin-18 in the immunopathogenesis of AIDS: involvement in fratricidal killing of NK cells / A. Iannello, S. Samarani, O. Debbeche [et al.] // *J Virol.* – 2009. - 83(12). – P. 5999-6010. - DOI 10.1128/JVI.02350-08.
404. Pozniak, A. Quality of life in chronic HIV infection / A. Pozniak // *Lancet HIV.* – 2014. - 1(1). – P. e6-e7. – DOI 10.1016/S2352-3018(14)70003-7.
405. Pretorius, E. Platelets in HIV: A Guardian of Host Defence or Transient Reservoir of the Virus? / E. Pretorius // *Frontiers in Immunology.* – 2021. – 12. – P. 649465. – DOI 10.3389/fimmu.2021.649465.
406. Prevalence and associated factors of common mental disorders among adult patients attending HIV follow up service in Harar town, Eastern Ethiopia: a cross-sectional study / A. Motumma, L. Negesa, G. Hunduma, T. Abdeta // *BMC Psychol.* – 2019. – 7(1). – P. 11. - DOI 10.1186/s40359-019-0281-4.
407. Prevalence of self-reported comorbidities in HIV positive and HIV negative men who have sex with men over 55 years—The Australian Positive & Peers Longevity Evaluation Study (APPLES) / K. Petoumenos, R. Huang, J. Hoy [et al.] // *PLoS ONE.* - 2017. - 12(9). – P.e0184583. - DOI 10.1371/journal.pone.0184583.

408. Proteinase-activated receptor-2 induction by neuroinflammation prevents neuronal death during HIV infection / F. Noorbakhsh, N. Vergnolle, J.C. McArthur [et al.] // *J Immunol.* – 2005. - 174(11). – P. 7320-7329. – DOI 10.4049/jimmunol.174.11.7320.
409. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin / M. Steinhoff, U. Neisius, A. Ikoma [et al.] // *J Neurosci.* – 2003. - 23(15). – P. 6176-6180. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.23-15-06176.2003.
410. Psoriasis / C.E.M. Griffiths, A.W. Armstrong, J.E. Gudjonsson, J.N.W.N. Barker // *Lancet.* – 2021. - 397(10281). – P. 1301-1315. - DOI 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.
411. Psoriasis and Liver Damage in HIV-Infected Patients / C. Busca Arenzana, L. Quintana Castanedo, C. Chiloeches Fernández [et al.] // *Cells.* – 2021. - №10(5). – P. 1099. – DOI 10.3390/cells10051099.
412. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21 / X.J. Zhang, W. Huang, S. Yang [et al.] // *Nat Genet.* – 2009. - 41(2). – P. 205-210. – DOI 10.1038/ng.310.
413. Psoriasis patients are enriched for genetic variants that protect against HIV-1 disease / H. Chen, G. Hayashi, O.Y. Lai [et al.] // *PLoS Genet.* – 2012. - №8(2). – P. e1002514. - DOI 10.1371/journal.pgen.1002514.
414. Psoriasis risk SNPs and their association with HIV-1 control / J. Nititham, R. Gupta, X. Zeng [et al.] // *Hum Immunol.* – 2017. - 78(2). – P.179–184. - DOI 10.1016/j.humimm.2016.10.018.
415. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study / H. Yeung, J. Takeshita, N.N. Mehta [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2013. - 149(10). – P. 1173–1179. – DOI 10.1001/jamadermatol.2013.5015.
416. Psoriasis treatment in HIV-positive patients: a systematic review of systemic immunosuppressive therapies / M. Nakamura, M. Abrouk, B. Farahnik [et al.] // *Cutis.* – 2018. - 101(1). – P.38- 56.
417. Puronen, C. E. Immunotherapy in People With HIV and Cancer / C. E. Puronen, E. S. Ford, T. S. Uldrick // *Front. Immunol.* – 2019. - №10. – P. 2060. - DOI 10.3389/fimmu.2019.02060.
418. Quality of life among people living with HIV in England and the Netherlands: a population-based study / S. Popping, M. Kall, B. E. Nichols [et al.] // *The Lancet Regional Health – Europe.* – 2021. – 8. – P. 100177. - DOI 10.1016/j.lanepe.2021.100177.
419. Quality of life in patients suffering from seborrheic dermatitis: influence of age, gender and education level / J.C. Szepietowski, A. Reich, E. Wesołowska-Szepietowska [et al.] // *Mycoses.* – 2009. - 52(4). – P.357-363. – DOI 10.1111/j.1439-0507.2008.01624.x.
420. Quality of life of patients living with psoriasis: a qualitative study / S. Meneguín, N.A. de Godoy, C.F. Pollo [et al.] // *BMC Dermatol.* – 2020. – 20(1). – P.22. - DOI 10.1186/s12895-020-00116-9.
421. Quality of Life People Living with HIV/AIDS and Its Characteristic from a VCT Centre in Indonesia / S. Handayani, N.Y. Ratnasari, P.H. Husna [et al.] // *Ethiop J Health Sci.* – 2019. - 29(6). – P. 759-766. – DOI 10.4314/ejhs.v29i6.13.

422. Qubekile, Y. Prevalence of depressive symptoms and quality of life among patients with diabetes mellitus with and without HIV infection: A South African study / Y. Qubekile, S. Paruk, F. Paruk // *S Afr J Psychiatr.* – 2022. – 28. – P. 1762. - DOI 10.4102/sajpsychiatry.v28i0.1762.
423. Queirós, N. HIV-Associated Psoriasis / N. Queirós, T. Torres // *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* – 2018. - №109(4). – P. 303-311. - DOI 10.1016/j.ad.2017.09.014.
424. Rachakonda, T.D. Psoriasis prevalence among adults in the United States / T.D. Rachakonda, C.W. Schupp, A.W. Armstrong // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. - 70(3). – P. 512-6. – DOI 10.1016/j.jaad.2013.11.013.
425. Radix, A. Transgender women, hormonal therapy and HIV treatment: a comprehensive review of the literature and recommendations for best practices / A. Radix, J. Sevelius, M.B. Deutsch // *J Int AIDS Soc.* – 2016. - 19(3 Suppl 2). – P. 20810. – DOI 10.7448/IAS.19.3.20810.
426. Raised serum levels of interleukin-18 is associated with disease progression and may contribute to virological treatment failure in HIV-1-infected patients / E. Stylianou, V. Bjerkeli, A. Yndestad [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2003. - 132(3). – P.462–466. - DOI 10.1046/j.1365-2249.2003.02179.x.
427. Ran, D. Genetics of psoriasis: a basis for precision medicine / D. Ran, M. Cai, X. Zhang // *Precision Clinical Medicine.* - 2019. – V.2, №2. – P. 120–130. – DOI 10.1093/pcmedi/pbz011.
428. Rasch analysis holds no brief for the use of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in Chinese neurodermatitis patients / Y. Liu, T. Li, J. An [et al.] // *Health Qual Life Outcomes.* - 2016. – 3(14). – 17. – DOI 10.1186/s12955-016-0419-5.
429. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council / B. Strober, C. Ryan, P. van de Kerkhof [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2020. - 82(1). – P. 117-122. – DOI 10.1016/j.jaad.2019.08.026.
430. Regulation of T cell immunity in atopic dermatitis by microbes: the Yin and Yang of cutaneous inflammation / T. Biedermann, Y. Skabytska, S. Kaesler, T. Volz // *Front. Immunol.* – 2015. – 6. – P. 353. – DOI 10.3389/fimmu.2015.00353.
431. Regulatory T cells and immune tolerance / S. Sakaguchi, T. Yamaguchi, T. Nomura, M. Ono // *Cell.* – 2008. - 133(5). – P. 775-87. - DOI 10.1016/j.cell.2008.05.009.
432. Relationship Between HIV Coinfection, Interleukin 10 Production, and Mycobacterium tuberculosis in Human Lymph Node Granulomas / C. R. Diedrich, J. O'Hern, M. G. Gutierrez [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2016. - Vol. 214, Issue9. – P. 1309–1318. – DOI 10.1093/infdis/jiw313.
433. Relationship Between Polypharmacy and Quality of Life Among People in 24 Countries Living With HIV / C. Okoli, P. de los Rios, A. Eremin [et al.] // *Prev Chronic Dis.* – 2020. – 17. – P. 190359. - DOI 10.5888/pcd17.190359.
434. Reliability testing of the dermatology index of disease severity (DIDS). An index for staging the severity of cutaneous inflammatory disease / H.B. Faust, R. Gonin, T.Y. Chuang [et al.] // *Arch Dermatol.* – 1997. - 133(11). – P. 1443-8.

435. Resident T cells in resolved psoriasis steer tissue responses that stratify clinical outcome / I. Gallais Sereza, C. Classon, S. Cheuk [et al.] // *J Invest Dermatol.* - 2018. -138(8). – P. 1754-1763. - DOI 10.1016/j.jid.2018.02.030.
436. Retrospective Study of 23 Cases of Psoriasis Association with HIV Infection Observed in the Department of Dermatology-STD in the University Hospital of Donka Conakry Guinea / M. Keita, M. Soumah, T. Touunkara [et al.] // *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications.* – 2018. – 8. – P.1-5. – DOI 10.4236/jcdsa.2018.81001.
437. Revolutionizing Atopic Dermatitis, 5 April 2020 / D. Thaçi, M. Deleuran M. Bissonnette [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2020. – V.183, Issue4. - e94-e121. - DOI 10.1111/bjd.19043.
438. Risk Factors for the Development of Psoriasis / K. Kamiya, M. Kishimoto, J. Sugai [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. - 20(18). – P. 4347. - DOI 10.3390/ijms20184347.
439. Rochman, Y. The role of thymic stromal lymphopoietin in CD8+ T cell homeostasis / Y. Rochman, W.J. Leonard // *J Immunol.* – 2008. - 181(11). – P.7699-7705. – DOI 10.4049/jimmunol.181.11.7699.
440. Roff, S.R. The Significance of Interferon- γ in HIV-1 Pathogenesis, Therapy, and Prophylaxis / S.R. Roff, E.N. Noon-Song, J.K. Yamamoto // *Front Immunol.* – 2014. – 4. – P. 498. – DOI 10.3389/fimmu.2013.00498.
441. Role of CD4CD25FOXP3 Regulatory T Cells in Psoriasis / W.J. Yun, D.W. Lee, S.E. Chang [et al.] // *Ann Dermatol.* – 2010. - 22(4). – P.397-403. – DOI 10.5021/ad.2010.22.4.397.
442. Role of PD-1 co-inhibitory pathway in HIV infection and potential therapeutic options / V. Velu, R.D. Shetty, M. Larsson, E.M. Shankar // *Retrovirology.* – 2015. – 12. – P.14. – DOI 10.1186/s12977-015-0144-x.
443. Role of Psychological Stress on Interferon-Gamma (IFN- γ) in Atopic Dermatitis / M. Wardhana, S. Sudarmajaya, S. Suryawati, L.M. Rusyati // *Biomed Pharmacol J.* – 2018. - 11(2). - P. 889-895 - DOI 10.13005/bpj/1445.
444. Role of Th22 Cells in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases / Q. Jiang, G. Yang, F. Xiao [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – 12. – P. 688066. - DOI 10.3389/fimmu.2021.688066.
445. Role of the Interaction of Tumor Necrosis Factor- α and Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 in Bone-Related Cells / H. Kitaura, A. Marahleh, F. Otori [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2022. - 23(3). – P. 1481. – DOI - 10.3390/ijms2303148.
446. Rosa, G. The histopathology of psoriasis / G. Rosa, C. Mignogna // *Reumatismo.* - 2007. - 59 Suppl 1. – P.46-8. - DOI 10.4081/reumatismo.2007.1s.46.
447. Ross, S.E. Pain and itch: insights into the neural circuits of aversive somatosensation in health and disease / S.E. Ross // *Curr Opin Neurobiol.* – 2011. - 21(6). – P. 880-887. – DOI 10.1016/j.conb.2011.10.012.
448. Rudikoff, D. The relationship between HIV infection and atopic dermatitis / D. Rudikoff // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2002. - 2(4). – P. 275-81. - DOI 10.1007/s11882-002-0050-x.
449. Safety and Immunological Evaluation of Interleukin-21 Plus Anti- $\alpha 4\beta 7$ mAb Combination Therapy in Rhesus Macaques / M. Pino, B. Uppada Sriyayaprakash, K. Pandey [et al.] // *Frontiers in Immunology.* - 2020. - 11. – P.1275. – DOI 10.3389/fimmu.2020.01275.

450. Salim, T. Investigating the Role of TNF- α and IFN- γ Activation on the Dynamics of iNOS Gene Expression in LPS Stimulated Macrophages / T. Salim, C.L. Sershen, E.E. May // PLoS ONE. - 2016. - 11(6). - P. e0153289. - DOI 10.1371/journal.pone.0153289.
451. Sarac, G. A brief summary of clinical types of psoriasis / G. Sarac, T.T. Koca, T. Baglan // North Clin Istanb. - 2016. - 3(1). - P. 79-82. - DOI 10.14744/nci.2016.16023.
452. Schon, M.P. Psoriasis / M.P. Schon, W.H. Boehncke // N Engl J Med. - 2005. - 352. - P. 1899-1912. - DOI 10.1080/08916930310001637986.
453. Schwartz, J.R. Seborrheic dermatitis and dandruff / J.R. Schwartz, C.W. Cardin, T.L. Dawson. - in: R. Baran, H.I. Maibach (editors). Textbook of Cosmetic dermatology. - London: Martin Dunitz, Ltd, 2010. - P. 230-241.
454. Schwingen, J. Review-Current Concepts in Inflammatory Skin Diseases Evolved by Transcriptome Analysis: In-Depth Analysis of Atopic Dermatitis and Psoriasis / J. Schwingen, M. Kaplan, F.C. Kurschus // Int J Mol Sci. - 2020. - 21(3). - P. 699. - DOI 10.3390/ijms21030699.
455. SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) Calculator. - URL: <https://www.scorad.corti.li/> (дата обращения 02.05.2020).
456. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child / A.P. Oranje, J.F. Stalder, A. Taieb [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. - 1997. - 8. - P. 28-34.
457. Sebaceous Gland-Rich Skin Is Characterized by TSLP Expression and Distinct Immune Surveillance Which Is Disturbed in Rosacea / Z. Dajnoki, G. Béke, A. Kapitány [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. - 2017. V.137,Issue5. - P. 1114-1125. - DOI 10.1016/j.jid.2016.12.025.
458. Seborrheic dermatitis - an early and common skin manifestation in HIV patients / P. Chatzikokkinou, K. Sotiropoulos, A. Katoulis [et al.] // Acta Dermatovenerol Croat. - 2008. - №16(4). - P. 226-230.
459. Seborrheic dermatitis / A.L. Sampaio, A.C. Mameri, T.J. Vargas [et al.] // Anais Brasileiros de Dermatologia. - 2011. - 86(6). - P. 1061-1074. - DOI 10.1590/S0365-05962011000600002.
460. Semen exosomes inhibit HIV infection and HIV-induced proinflammatory cytokine production independent of the activation state of primary lymphocytes / J.L. Welch, T.M. Kaufman, J.T. Stapleton, C.M. Okeoma // FEBS Lett. - 2020. - 594. - P. 695-709. - DOI 10.1002/1873-3468.13653.
461. Seneviratne, J. Pathogenesis of atopic dermatitis: Current concepts / J. Seneviratne // J Skin Sex Transm Dis. - 2021. - 3. - P. 113-7. - DOI 10.25259/JSSTD_8_2021.
462. Serum concentrations of interleukin 18 and 25-hydroxyvitamin D3 correlate with depression severity in men with psoriasis / D. Pietrzak, A. Pietrzak, E. Grywalska [et al.] // PLoS One. - 2018. - 13(8). - P. e0201589. - DOI 10.1371/journal.pone.0201589.
463. Serum interferon-gamma is a psoriasis severity and prognostic marker / M.A. Abdallah, M.F. Abdel-Hamid, A.M. Kotb, E.A. Mabrouk // Cutis. - 2009. - 84(3). - P. 163-8.
464. Serum interleukin-6 (IL-6), IL-10, tumor necrosis factor (TNF) alpha, soluble type II TNF receptor, and transforming growth factor beta levels in human immunodeficiency virus type

- 1-infected individuals with Mycobacterium avium complex disease / D.V. Havlir, F.J. Torriani, R.D. Schrier [et al.] // *J Clin Microbiol.* - 2001. - 39(1). - P. 298-303. – DOI 10.1128/JCM.39.1.298-303.2001.
465. Serum levels of interleukin-18 and s-ICAM-1 in patients affected by psoriasis: preliminary considerations / S. Gangemi, R.A. Merendino, F. Guarneri [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2003. - 17(1). – P. 42-6. – DOI 10.1046/j.1468-3083.2003.00647.x.
466. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity / O. Arican, M. Aral, S. Sasmaz, P. Ciragil // *Mediators Inflamm.* – 2005. - 2005(5). – P. 273-279. – DOI 10.1155/MI.2005.273.
467. Serum TSLP is a potential biomarker of psoriasis vulgaris activity / M.I. El-Ghareeb, A. Helmy, S. Al Kazzaz, H. Samir // *Psoriasis (Auckl).* – 2019. – 9. – P. 59-63. – DOI 10.2147/PTT.S212774.
468. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 186 (1): 23–31. 1993. DOI:10.1159/000247298
469. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the « OBJECTIFS PEAU » study / M.A. Richard, F. Corgibet, M. Beylot-Barry [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. - 32(11). – P. 1967-1971. – DOI 10.1111/jdv.14959.
470. Sheybani, F. Suspected Central Nervous System Infections in HIV-Infected Adults / F. Sheybani, D. van de Beek, M.C. Brouwer // *Frontiers in Neurology.* – 2021. – 12. – P. 741884. – DOI 10.3389/fneur.2021.741884.
471. Significance of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in HIV-Infected Patients / T. Mikuła, M. Suchacz, M. Sapuła, A. Wiercińska-Drapała // *Journal of Clinical Medicine.* – 2022. - 11(3). – P. 514. - DOI 10.3390/jcm11030514.
472. Silverberg, J.I. Associations between atopic dermatitis and other disorders / J.I. Silverberg // *F1000Research.* – 2018. – 7. – P. 303. - DOI 10.12688/f1000research.12975.1.
473. Singh, F. HIV-Associated Pruritus / F. Singh, D. Rudikoff // *Am J Clin Dermatol.* – 2003. – 4. – P. 177–188. - DOI 10.2165/00128071-200304030-00004.
474. Skin disease: clinical indicator of immune status in human immunodeficiency virus (HIV) infection / P.V. Raju, G.R. Rao, T.V. Ramani, S. Vandana // *Int J Dermatol.* – 2005. - 44(8). – P. 646-649. – DOI 10.1111/j.1365-4632.2004.02067.x.
475. Skin diseases in HIV-infected patients: Impact of immune status and histological correlation / S. Halder, S. Banerjee, A. Halder, P.R. Pal // *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* – 2012. - 33(1). – P. 65-67. – DOI 10.4103/0253-7184.93836.
476. Skin tissue expression and serum level of thymic stromal lymphopoietin in patients with psoriasis vulgaris / O. Suwarsa, H.P. Dharmadji, E. Sutedja [et al.] // *Dermatol Reports.* – 2019. - 11(1). – P. 8006. – DOI 10.4081/dr.2019.8006.
477. Skin-Infiltrating CD8+ T Cells Initiate Atopic Dermatitis Lesions / A. Hennino, M. Vocanson, Y. Toussaint [et al.] // *The Journal of Immunology.* – 2007. - 178(9). – P. 5571-5577. - DOI 10.4049/jimmunol.178.9.5571.

478. Socioeconomic consequences of HIV/AIDS in the family system / P. Taraphdar, R.T. Guha, D. Haldar [et al.] // *Niger Med J.* – 2011. - 52(4). – P. 250-253. – DOI 10.4103/0300-1652.93798.
479. Sugaya, M. The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis / M. Sugaya // *Int J Mol Sci.* – 2020. - 21(4). – P. 1314. - DOI 10.3390/ijms21041314.
480. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis / A. Yorulmaz, Y. Hayran, U. Akpinar, B. Yalcin // *Curr Health Sci J.* – 2020. - 46(4). – P. 352-357. - DOI 10.12865/CHSJ.46.04.05.
481. Systemic Inflammation Associated with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Persons Living with HIV / C. L. Vinhaes, M. Araujo-Pereira, R. Tibúrcio [et al.] // *Life (Basel, Switzerland).* - 2021. - 11(1). – P. 65. – DOI 10.3390/life11010065.
482. Systemic inflammation-based scores and mortality for all causes in HIV-infected patients: a MASTER cohort study / E. Raffetti, F. Donato, S. Casari [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2017. - 17(1). – P. 193. - DOI 10.1186/s12879-017-2280-5.
483. Systemic pro-inflammatory response identifies patients with cancer with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infection: the OnCovid Inflammatory Score / G.M. Dettore, S. Dolly, A. Loizidou [et al.] // *J Immunother Cancer.* – 2021. - 9(3). – P. e002277. - DOI: 10.1136/jitc-2020-002277. Erratum in: *J Immunother Cancer.* – 2021. - 9(6).
484. Syzon, O.O. Modern specific features and therapy of psoriasis and arthropathic psoriasis courses / O.O. Syzon, M.O. Dashko, U.V. Fedorova // *Wiad Lek.* – 2018. - 71(2pt1). – P. 322-325.
485. T Cell Hierarchy in the Pathogenesis of Psoriasis and Associated Cardiovascular Comorbidities / F. Casciano, P. D. Pigatto, P. Secchiero [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. – 9. – P. 1390. – DOI 10.3389/fimmu.2018.01390.
486. T cell pathology in skin inflammation / R. Sabat, K. Wolk, L. Loyal [et al.] // *Semin Immunopathol.* – 2019. - 41. – P. 359–377. - DOI 10.1007/s00281-019-00742-7.
487. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2014. - 6(10). – P. a016295. – DOI 10.1101/cshperspect.a016295.
488. Targeted Treatment for Erythrodermic Psoriasis: Rationale and Recent Advances / S. Shao, G. Wang, E. Maverakis, J.E. Gudjonsson // *Drugs.* - 2020. – 80. – P. 525–534. – DOI 10.1007/s40265-020-01283-2.
489. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence / A. Wollenberg, S.F. Thomsen, J.-P. Lacour [et al.] // *World Allergy Organization Journal.* - 2021, Vol.14, №3. – P.100519, DOI 10.1016/j.waojou.2021.100519.
490. Terminology in Dermatology. - URL: <https://dermnetnz.org/topics/terminology> (дата обращения: 12.04.2019).
491. The association between neutrophil to lymphocyte ratio and endothelial dysfunction in people living with HIV on stable antiretroviral therapy / V. Bianconi, E. Schiaroli, M.R. Mannarino [et al.] // *Expert Review of Anti-infective Therapy.* – 20(1). – P.113-120. - DOI 10.1080/14787210.2021.1933438.

492. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study / J. Henderson, K. Northstone, S.P. Lee [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. - 121(4). – P. 872-7.e9. – DOI 10.1016/j.jaci.2008.01.026.
493. The effect of a year of highly active antiretroviral therapy on immune reconstruction and cytokines in HIV/AIDS patients / Y. Yao, Y. Luo, Y. He [et al.] // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2013. - 29(4). – P. 691-7. - DOI 10.1089/aid.2012.0275.
494. The Effect of Antiretroviral Therapy on IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ Levels and their Relationship with HIV-RNA and CD4+ T Cells in HIV Patients / G. Okay, M.M. Koc, E.M. Guler [et al.] // *Curr HIV Res.* – 2020. - 18(5). – P. 354-361. - DOI 10.2174/1570162X18666200712174642.
495. The effects of highly active antiretroviral therapy on the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in HIV infected subjects / F. N. Osuji, C. C. Onyenekwe, J. E. Ahaneku, N.R. Ukibe // *J Biomed Sci.* -2018. - 25(1). – P.88. - DOI 10.1186/s12929-018-0490-9.
496. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus / P. Rerknimitr, A. Otsuka, C. Nakashima, K. Kabashima // *Inflamm Regener.* – 2017. – 37. -P.14. – DOI 10.1186/s41232-017-0044-7.
497. The evolution of transmission mode / J. Antonovics, A.J. Wilson, M.R. Forbes [et al.] // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2017. - №372(1719). – P. 20160083. – DOI 10.1098/rstb.2016.0083.
498. The HIV-1 viral synapse signals human foreskin keratinocytes to secrete thymic stromal lymphopoietin facilitating HIV-1 foreskin entry / Z. Zhou, L. Xu, A. Sennepin [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2018. – 11(1). – P.158–171. – DOI 10.1038/mi.2017.23.
499. The Impact of Sex and Age on the Prevalence of Clinically Relevant Sensitization and Asymptomatic Sensitization in the General Population / A. Dor-Wojnarowska, J. Liebhart, J. Micielica [et al.] // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* – 2017. - 65(3). – P. 253-261. - DOI 10.1007/s00005-016-0425-7.
500. The Inflammasome Signaling Proteins ASC and IL-18 as Biomarkers of Psoriasis / M. Forouzandeh, J. Besen, R.W. Keane, J.P. de Rivero Vaccari // *Front Pharmacol.* – 2020. – 11. – P. 1238. - DOI 10.3389/fphar.2020.01238.
501. The level of total immunoglobulin E as an indicator of disease grade in adults with severe atopic dermatitis / A.K. Jaworek, K. Szafraniec, M. Jaworek [et al.] // *Pol Merkur Lekarski.* – 2019. - 47(282). – P. 217-220.
502. The NLRP3 Inflammasome Is Upregulated in HIV-Infected Antiretroviral Therapy-Treated Individuals with Defective Immune Recovery / A. Bandera, M. Masetti, M. Fabbiani [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. - №9. – P.214. - DOI 10.3389/fimmu.2018.00214.
503. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells / I.I. Ivanov, B.S. McKenzie, L. Zhou [et al.] // *Cell.* – 2006. - 126(6). – P. 1121-1133. – DOI 10.1016/j.cell.2006.07.035.
504. The prevalence and spectrum of mucocutaneous disease in South African people living with HIV and accessing care at a district-level hospital / S. Claasens, S.M.H. Kannenberg, H.F. Jordaan [et al.] // *S Afr J HIV Med.* – 2020. - 21(1). – P. a1154. - DOI 10.4102/sajhivmed.v21i1.1154.

505. The prevalence of comorbidities among people living with HIV in Brent: a diverse London Borough / A. Lorenc, P. Ananthavarathan, J. Lorigan [et al.] // *London J Prim Care (Abingdon)*. – 2014. - 6(4). – P. 84-90. – DOI 10.1080/17571472.2014.11493422.
506. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group / H. Alexander, A.S. Paller, C. Traidl-Hoffmann [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2020. - №182(6). – P. 1331-1342. DOI 10.1111/bjd.18643.
507. The role of IFN- γ in regulating Nfkbiz expression in epidermal keratinocytes / T. Ishiguro-Oonuma, K. Ochiai, K. Hashizume, M. Morimatsu // *Biomed Res*. – 2015. - 36(2). – P. 103-7. -DOI 10.2220/biomedres.36.103.
508. The role of inflammatory indices in the outcome of COVID-19 cancer patients / H.A. Nooh, M.S. Abdellateif, L. Refaat [et al.] // *Med Oncol*. – 2021. - 39(1). – P.6. - DOI 10.1007/s12032-021-01605-8.
509. The Role of Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) in Glomerulonephritis / K.H. Lee, J.W. Yang, J.Y. Cho [et al.] // *Child Kidney Dis*. – 2018. - 22 (1). – P. 17-21. - DOI 10.3339/jkspn.2018.22.1.17.
510. The role of thymic stromal lymphopoietin in the immunopathogenesis of atopic dermatitis / S.P. Jariwala, E. Abrams, A. Benson [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2011. - 41(11). – P.1515-1520. - DOI 10.1111/j.1365-2222.2011.03797.x.
511. The virologic and immunologic effects of cyclosporine as an adjunct to antiretroviral therapy in patients treated during acute and early HIV-1 infection / M. Markowitz, F. Vaida, C.B. Hare [et al.] // *J Infect Dis*. – 2010. - 201(9). – P. 1298-1302. – DOI 10.1086/651664.
512. 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. - №23(2). – P. 175. – DOI 10.3892/etm.2021.11098.
513. Thymic stromal lymphopoietin-induced expression of the endogenous inhibitory enzyme SLPI mediates recovery from colonic inflammation / C. Reardon, M. Lechmann, A. Brüstle [et al.] // *Immunity*. – 2011. - 35(2). – P. 223-235. – DOI 10.1016/j.immuni.2011.05.015.
514. Thymic stromal lymphopoietin over-expressed in human atherosclerosis: potential role in Th17 differentiation / J. Lin, W. Chang, J. Dong [et al.] // *Cell Physiol Biochem*. – 2013. - 31(2-3). – P. 305-318. - DOI:10.1159/000343369.
515. Thymic stromal lymphopoietin: a cytokine that promotes the development of IgM+ B cells in vitro and signals via a novel mechanism / S.D. Levin, R.M. Koelling, S.L. Friend [et al.] // *J Immunol*. – 1999. - 162(2). – P. 677-683.
516. Thymic stromal lymphopoietin-mediated STAT5 phosphorylation via kinases JAK1 and JAK2 reveals a key difference from IL-7-induced signaling / Y. Rochman, M. Kashyap, G.W. Robinson [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2010. - 107(45). – P. 19455-19460. – DOI 10.1073/pnas.1008271107.
517. TNF- α Increases Production of Reactive Oxygen Species through Cdk5 Activation in Nociceptive Neurons / R. Sandoval, P. Lazcano, F. Ferrari [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – 9. – P.65. - DOI 10.3389/fphys.2018.00065.
518. Torre, K. Clinical trials in dermatology / K. Torre, M. Shahriari // *Int J Womens Dermatol*. – 2017. - 3(3). – P. 180-183. – DOI 10.1016/j.ijwd.2016.12.001.

519. Tosun, M. Investigation of the relationship between inflammatory blood parameters and seborrheic dermatitis / M. Tosun, R. Yasak Güner, M. Akyol // *J Cosmet Dermatol.* – 2022. – P. 1– 5. – DOI 10.1111/jocd.14984.
520. Training pattern recognition of skin lesion morphology, configuration, and distribution / L. Rimoin, L. Altieri, N. Craft [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. - 72(3). – P. 489 -495. – DOI 10.1016/j.jaad.2014.11.016.
521. Transcriptome Assessment of Erythema Migrans Skin Lesions in Patients With Early Lyme Disease Reveals Predominant Interferon Signaling / A. Marques, I. Schwartz, G.P. Wormser [et al.] // *J Infect Dis.* – 2017. - 217(1). – P. 158-167. – DOI 10.1093/infdis/jix563.
522. Treatment of Seborrheic Dermatitis in Asia: A Consensus Guide / W.K. Cheong, C.K. Yeung, R.G. Torsekar [et al.] // *Skin Appendage Disord.* – 2016. - №1(4). – P. 187-96. - DOI 10.1159/000444682.
523. Trznadel-Grodzka, E. Investigations of seborrheic dermatitis. Part I. The role of selected cytokines in the pathogenesis of seborrheic dermatitis / E. Trznadel-Grodzka, M. Błaszowski, H. Rotsztejn // *Postepy Hig Med Dosw (Online).* – 2012. – 66. – P. 843–847. DOI 10.5604/17322693.1019642.
524. TSLP production by epithelial cells exposed to immunodeficiency virus triggers DC-mediated mucosal infection of CD4+ T cells / D. Fontenot, H. He, S. Hanabuchi [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2009. - 106(39). – P.16776-16781. – DOI 10.1073/pnas.0907347106.
525. TSLP-induced collagen type-I synthesis through STAT3 and PRMT1 is sensitive to calcitriol in human lung fibroblasts / A. Jin, X. Tang, W. Zhai [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* - 2021. – 1868(10). - P.119083. - DOI 10.1080/01902148.2019.1646841.
526. Tucker, D. Seborrheic Dermatitis / D. Tucker, S. Masood. - In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551707/> (дата обращения:21.05.2021).*
527. Turner, A.W. Chromatin Regulation and the Histone Code in HIV Latency / A.W. Turner, D.M. Margolis // *Yale J Biol Med.* – 2017. - 90(2). – P. 229-243.
528. Unraveling the paradoxes of HIV-associated psoriasis: a review of T-cell subsets and cytokine profiles / D.J. Fife, J.M. Waller, E.W. Jeffes, J.Y. Koo // *Dermatol Online J.* – 2007. - 13(2). – P. 4.
529. Use of an alternative method to evaluate erythema severity in a clinical trial: difference in vehicle response with evaluation of baseline and postdose photographs for effect of oxymetazoline cream 1·0% for persistent erythema of rosacea in a phase IV study / L.F. Eichenfield, J.Q. Del Rosso, J.K.L. Tan [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2019. - 180(5). – P. 1050-1057. – DOI 10.1111/bjd.17462.
530. Use of dupilumab in patients who are HIV-positive: report of four cases / N.K. Mollanazar, C.C. Qiu, J.L. Aldrich [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2019. - 181(6). – P.1311-1312. – DOI 10.1111/bjd.18222.
531. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients / J. Sellam, B. Bouvard, C. Masson [et al.] // *Joint Bone Spine.* – 2007. - 74(2). – P. 197-200. – DOI 10.1016/j.jbspin.2006.05.012.

532. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS / S.M. Gallitano, L. McDermott, K. Brar, E. Lowenstein // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2016. - 74(5). - P.974-980. – DOI 10.1016/j.jaad.2015.11.043.
533. Verdikt, R. Epigenetic Mechanisms of HIV-1 Persistence / R. Verdikt, O. Hernalsteens, C. Van Lint *Vaccines (Basel)* // 2021. - 9(5). – P. 514. – DOI 10.3390/vaccines9050514.
534. Ware, J.E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual / J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller. - The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass, 1994.
535. Weidinger, S. Atopic dermatitis / S. Weidinger, N. Novak // *Lancet*. – 2016. – 387. – P. 1109.
536. Whole genome methylation array reveals the down-regulation of IGFBP6 and SATB2 by HIV-1 / Y. Zhang, S.K. Li, K. Yi Yang [et al.] // *Sci Rep*. – 2015. – 5. – P. 10806. – DOI 10.1038/srep10806.
537. Wide spectrum of filaggrin-null mutations in atopic dermatitis highlights differences between Singaporean Chinese and European populations / H. Chen, J.E. Common, R.L. Haines [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2011. -165(1). – P. 106-114. – DOI 10.1111/j.1365-2133.2011.10331.x.
538. Xuan, M. Clinical characteristics and quality of life in seborrheic dermatitis patients: a cross-sectional study in China / M. Xuan, C. Lu, Z. He // *Health Qual Life Outcomes*. – 2020. - 18(1). – P.308. - DOI 10.1186/s12955-020-01558-y.
539. Yang, H. Influence of stress on the development of psoriasis / H. Yang, J. Zheng // *Clin Exp Dermatol*. – 2020. - 45(3). – P. 284-288. – DOI 10.1111/ced.14105.
540. Yasuda, K. Interleukin-18 in Health and Disease / K. Yasuda, K. Nakanishi, H. Tsutsui // *Int J Mol Sci*. – 2019. - 20(3). – P. 649. – DOI 10.3390/ijms20030649.
541. Yavuz Daglioglu, E.B. Effects of disease severity on quality of life in patients with psoriasis / E.B. Yavuz Daglioglu, D. Cadirci, M. Aksoy // *Dermatol Ther*. – 2020. - 33(6). – P. e14422. – DOI 10.1111/dth.14422.
542. Yonova, D. Pruritus in certain internal diseases / D. Yonova // *Hippokratia*. – 2007. - 11(2). – P. 67-71.
543. Zhang, Y. Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease / Y. Zhang, B. Zhou // *Immunol Res*. - 2012. - 52(3). – P. 211-23.
544. Zhao, W. The enigmatic processing and secretion of interleukin-33 / W. Zhao, Z. Hu // *Cell Mol Immunol*. – 2010. - 7(4). – P. 260-262. – DOI 10.1038/cmi.2010.3.
545. Ziegler, S.F. The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders / S.F. Ziegler // *Curr Opin Immunol*. – 2010. - 22(6). – P. 795-799. – DOI 10.1016/j.coi.2010.10.020.
546. β -Endorphin enhances the phospholipase activity of the dandruff causing fungi *Malassezia globosa* and *Malassezia restricta* / P. Honnavar, A. Chakrabarti, G.S. Prasad [et al.] // *Med Mycol*. – 2017. - 55(2). – P. 150-154. – DOI 10.1093/mmy/myw058.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Для исследования частоты встречаемости себорейного дерматита, псориаза, атопического дерматита у ВИЧ инфицированных больных в Москве и Московской области, после осмотров 2870 ВИЧ инфицированных больных было выявлено отсутствие 100% совпадения наличия ВД у больного и отметки данного факта в истории болезни. В связи с этим, нами был разработан и введен в данную работу Коэффициент Осмотра Врача (КОВ), представляющий собой формулу:

$$\text{КОВ} = \frac{\sum_1 (n_1+n_2+n_3+n_4 \dots n_{12}) \text{ наличие отметки ВД в истории болезни}}{\sum_2 (n_1+n_2+n_3+n_4 \dots n_{12}) \text{ ВД выявленные при осмотре дерматологом}}$$

Где \sum_{1-2} - сумма осмотров (n числитель – количество внесенных диагнозов ВД в истории болезни, n знаменатель - количество выявленных диагнозов ВД за тот же период) в течении года, коэффициент рассчитывался для каждого врача и каждого отделения суммарно за год. Среднее значение КОВ по отделениям составило 0,78, недостающие 0,22 единицы, составляют необходимое количество случаев ВД которые нужно добавлять к выставленным диагнозам в историях болезни, для определения истинной картины распространенности ВД среди ВИЧ инфицированных больных.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Во всех группах больных выполнялась оценка качества жизни пациентов. С этой целью применялась электронная версия опросника SF - 36 «Оценка качества жизни» [534] позволяющая рассчитывать значения SF-36 по всем шкалам и показателям в автоматическом режиме (https://massage-sport.ru/sf_36/). Опросник "Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form (SF-36) Health Survey", переведенный на русский язык и адаптированный компанией «Эвиденс» для использования в исследованиях у лиц старше 14 лет, позволяет оценить качество жизни за последние 4-е недели. Стандартная форма опросника SF-36 v.1™ состоит из 8 шкал (более высокая оценка указывает на

более высокий уровень качества жизни), шкалы объединены в два показателя: РН («физический компонент здоровья») и МН («психологический компонент здоровья»)

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Дерматологический индекс качества жизни (DLQI)

Для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на различные аспекты жизни больного (отношения в семье с родственниками, с друзьями, коллегами по работе, занятия спортом, сексом, социальная активность и т.д.) используется русифицированный вариант специфического опросника дерматологического индекса качества жизни (**DLQI**). Кроме того, DLQI используется как критерий оценки тяжести состояния больного и как критерий эффективности проводимой терапии.

На каждый вопрос больной должен дать один ответ из четырех предложенных, отражающий степень влияния (очень сильно, сильно, не сильно, нет воздействия). Каждый ответ имеет свой индекс, а сумма из 10 индексов и составляет DLQI конкретного больного на данный отрезок времени, находящийся в пределах от 0 до 30.

Анкета для пациентов для определения индекса DLQI

1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе?

- **Очень сильно**
- **Достаточно сильно**
- **Незначительным образом**
- **Нет**

2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи?

- **Очень сильно**
- **Достаточно сильно**
- **Незначительным образом**
- **Нет**

3. Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?

- **Очень сильно**
- **Достаточно сильно**
- **Незначительным образом**
- **Нет**

4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?

- **Очень сильно**

- **Достаточно сильно**
 - **Незначительным образом**
 - **Нет**
5. Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?
- **Очень сильно**
 - **Достаточно сильно**
 - **Незначительным образом**
 - **Нет**
6. На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?
- **Очень сильно**
 - **Достаточно сильно**
 - **Незначительным образом**
 - **Нет**
7. Пропускали ли Вы учебу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи?
- **да**
 - **нет**
8. Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учебе?
- **Сильно**
 - **Незначительно**
 - **Не беспокоило**
9. Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?
- **Очень сильно**
 - **Достаточно сильно**
 - **Незначительным образом**
 - **Нет**
10. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?
- **Очень сильно**
 - **Достаточно сильно**
 - **Незначительным образом**
 - **Нет**
11. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?
- **Очень сильно**
 - **Достаточно сильно**
 - **Незначительным образом**
 - **Нет**

Результаты

Каждый вопрос оценивается по шкале от 0 до 3 баллов

Очень сильно 3

Достаточно сильно 2

Незначительным образом 1

Нет 0

Ответ на вопрос №7:

да 3

нет 0

Индекс рассчитывается путем суммирования баллов по каждому вопросу. Результат может варьироваться от 0 до 30 баллов. Максимальное значение индекса – 30. И чем ближе показатель к этой отметке — тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента.

Также индекс может быть выражен в процентном соотношении к максимально возможному баллу в 30.

Оценка значений индекса DLQI:

0-1	кожное заболевание не влияет на жизнь пациента
2-5	заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента
6-10	заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента
11-20	заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента
21-30	заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Дерматологический индекс тяжести заболевания (DIDS).

Таблица 4.1. - Степень тяжести заболевания по индексу DIDS (Dermatology Index of Disease Severity) [434]

Степень тяжести	Описание
0	Отсутствие кожного заболевания
I	Заболевание в ограниченной форме: - отсутствие функциональных нарушений - поражено менее 5% поверхности тела
II	Слабо выраженное заболевание (легкая степень тяжести): - отсутствие функциональных ограничений - поражено более 5%, но менее 20% поверхности тела.
III	Умеренно выраженное заболевание (умеренная степень тяжести) - поражено 20-90% поверхности тела, или - поражены ладони, стопы и слизистые оболочки с умеренными функциональными ограничениями в следствии кожного заболевания, причем эти ограничения не требуют внешней помощи (ни механической, ни другого человека)
IV	Тяжелое заболевание (тяжелая степень заболевания): - поражено более 90% поверхности тела (не поражено менее 10% поверхности тела) или - поражены ладони, стопы и слизистые оболочки с тяжелыми функциональными ограничениями в следствии кожного заболевания, причем эти ограничения требуют посторонней помощи (других людей или механических приспособлений)

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Индекс тяжести области себорейного дерматита (SDASI).

Для расчета индекса SDASI использовали разработки Baysal V. и др. 2004г. а так же Cömert A и др. 2007г., которые позволяют оценить тяжесть течения СД с учетом площади поражения кожи в девяти анатомических зонах,

выраженность в этих зонах эритемы, шелушения и кожного зуда.

Формула расчета SDASI:

$(\text{Эритема}_1 + \text{Шелушение}_1 + \text{Зуд}_1) * S_1 * A_1 + \dots + (\text{Эритема}_9 + \text{Шелушение}_9 + \text{Зуд}_9) * S_5 * A_9$

где:

Таблица 5.1. - Формула расчета SDASI

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Эритема	нет	Слабая эритема	Умеренная эритема	Яркая эритема
Шелушение	нет	Незначительное	Умеренное	Сильное
Зуд*	нет	Легкий	Умеренный	Выраженный

* интенсивность зуда оценивалась в баллах от 0 – нет зуда до 3 – максимально выраженный зуд.

Шкала площади (S) поражения рассчитывалась от 1 до 5:

1 - < 10%; **2** - от 11 до 30%; **3** - от 31 до 50%; **4** - от 51 до 70%; **5** - более 70%.

Таблица 5.2 – Шкала площади поражения

	Анатомическая область	Коэффициент
A ₁	Лоб	0,1
A ₂	Волосистая часть головы	0,4
A ₃	Носогубная складка	0,1
A ₄	Брови	0,1
A ₅	Заушная область	0,1
A ₆	Область грудины	0,2
A ₇	Спина	0,2
A ₈	Щеки	0,1
A ₉	Подбородок	0,1

Тяжесть себорейного дерматита согласно индексу SDASI оценивалась:

Легкая **0–5,4** баллов; Средняя **5,5–8,4** баллов; Тяжелая > **8,5** баллов

Cömert и соавт. (2007) (статья во вложении) на основе шкалы PASI разработали аналогичную шкалу SDASI (seborrheic dermatitis area severity index) для определения тяжести течения СД. Авторы предлагают оценивать интенсивность эритемы и шелушения в баллах в 9 анатомических областях. Кроме того, пациентам предлагается оценивать интенсивность зуда в баллах (0 — нет зуда, 1 — легкий зуд, 2 — умеренный зуд, 3 — выраженный зуд). После чего показатели каждой области умножаются на константу для конкретной зоны (табл. 1, 2). Сумма баллов представляет собой SDASI и может варьировать от 0 до 12,6.

SDASI = 0,1 x (Элоб + Шлоб + Злоб) + 0,4 x (Эвол. часть головы + Швол. часть головы + Звол. часть головы) + 0,1 x (Эносогуб. складки + Шносогубные складки + Зносогубные складки) x 0,1 Аносогубные складки + ... (необходимо сложить все 9 анатомических областей)

где Э – балл выраженности эритемы, З – зуд, Ш – шелушение, А – числовой показатель площади поражения отдельной анатомической области.

Авторы Bausal V использовали похожую систему оценки, но без коэффициентов и с площадью поражения. Они оценивали интенсивность эритемы, шелушения и папул в баллах на лице, волосистой части головы и груди, где 0 - отсутствие признака, 1 – легкая степень, 2 - умеренная; 3 - тяжелая. Площадь поражения оценивалась по шкале от 1 до 5 (1 = менее 10 %; 2 = 11-30 %; 3 = 31-50 %; 4 = 51-70 %; 5 = более 70 %).

(Элицо + Шлицо + Злицо) x Алицо + (Эвол. часть головы + Швол. часть головы + Звол. часть головы) x Авол. часть головы + (Эгрудь + Шгрудь + Згрудь) x Агрудь.

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Для определения тяжести течения псориаза использовался индекс PASI (индекс тяжести и распространенности псориаза) предложенный в 1978г. Freriksson T, Pettersson U. Индекс представляет собой сумму произведений полученных с учетом интенсивности поражений кожи – эритема,

инфильтрация и шелушение в баллах от 0 (нет симптома) до 4 (максимальное проявление симптома) на площадь поражения в каждой из анатомических зон (голова – 10%, верхние конечности – 20%, туловище – 30%, нижние конечности – 40%). Подробнее см. таблица 6.1.

Таблица 6.1 - Бальная система PASI: оценка степени тяжести клинических изменений при псориазе

Балл	0	1	2	3	4	5	6
Эритема	нет	Легкая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень	Крайне тяжелая степень		
Инфильтрация							
Шелушение							
Площадь поражения в %	0	< 10	10 - 29	30-49	50- 69	70- 89	90- 100

Интерпретация индекса: 0 - заболевание отсутствует, 72 балла – максимально тяжелое течение заболевания. Выделяют три степени тяжести заболевания: легкая, средняя и тяжелая. Легкая степень - менее 10 баллов; средняя/умеренная степень – 10-20 баллов ; тяжелая степень – более 20.

ПРИЛОЖЕНИЕ 7

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

Оценочная шкала врача

Используется для оценки очагов поражения псориазом у конкретного больного. Включает в себя 3 критерия, приведённых ниже в таблице (инфильтрация, шелушение, эритема). Наличие одновременно трех критериев необязательно. Инфильтрация является самым стойким признаком, тогда как наличие шелушения или эритемы варьируется. В этом случае данный индекс складывается из суммы баллов оценки инфильтрации очагов и одного из превалирующих критериев (эритема или шелушение).

Таблица 7.1 – Оценочная шкала

Баллы	Степень проявления	Расшифровка степеней
0	Отсутствие проявлений	Инфильтрация бляшки = 0 (отсутствует возвышение очага над поверхностью здоровой кожи) Шелушение = 0 (отсутствует шелушение) Эритема = 0 (остаточная поствоспалительная гиперпигментация или гипопигментация)
1	Минимальная	Инфильтрация бляшки = +/- (возможно трудно выявляемое, незначительное возвышение очага над поверхностью здоровой кожи) Шелушение = +/- (поверхностное шелушение с белесоватым оттенком) Эритема = достигает средней степени (определяется красная окраска)
2	Средняя	Инфильтрация бляшки = слабая (определяется слабое возвышение, типично наличие нечётких краёв) Шелушение = чёткое (частичное шелушение очагов) Эритема = достигает средней степени (определяется красная окраска)
3	Умеренная	Инфильтрация бляшки = средняя (умеренное возвышение очагов, очаги с неровными краями) Шелушение = крупнопластинчатое шелушение, покрывающее большую часть очагов Эритема = умеренная (определяется красная окраска)
4	Тяжёлая	Инфильтрация бляшки = значительная (заметное возвышение очагов, очаги с чёткими краями) Шелушение = крупнопластинчатое (преобладает крупнопластинчатое, неравномерное шелушение, покрывающее большую часть или все очаги) Эритема = тяжёлая (очень яркая)
5	Очень тяжёлая	Инфильтрация бляшки = значительно выраженная (очень заметное возвышение очага с чёткими краями) Шелушение = обильное крупнопластинчатое (преобладает крупнопластинчатое, стойкое шелушение, покрывающее большую часть очагов; грубая поверхность очагов) Эритема = ярко выраженная (от малинового до тёмнокрасного цвета)

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) — индекс псориатического поражения ногтей www.medicalalgorithms.com/

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

Оценку тяжести атопического дерматита и его симптомов проводили с помощью индекса SCORAD «шкалы тяжести атопического дерматита» предложенный (European Task Force on Atopic Dermatitis) в 1993 г. индекс рассчитывался по формуле:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7*B/2 + C, \text{ где:}$$

A - площадь поражений кожи в %;

B - выраженность кожных симптомов (эритема, отек, мокнутие, эскориации, лихенификация, сухость) в баллах от 0 до 3 (см. таблицу)

C - субъективная симптоматика (зуд, потеря сна) по шкале от 0 до 10 баллов, где 0- отсутствие зуда, 10 баллов- максимально возможный зуд. Расчет индекса проводился с применением электронного калькулятора [<https://www.scorad.corti.li/>].

Для контроля эффективности проводимого лечения использовали индекс SCORAD, который является объективным параметром, включающим в себя площадь поражения кожи, степень выраженности объективных (эритема, образование папул/везикул, мокнутие, эскориации, лихенизация, сухость кожи) и субъективных симптомов (зуд кожи и /или нарушение сна) и предусматривающий оценку в баллах шести объективных симптомов. Каждый признак при этом оценивается от 0 до 3 баллов (выраженность признака: 0- отсутствует, 1-слабо, 2-умеренно, 3-сильно).

Площадь пораженной кожи определяется в процентах, которую устанавливают по "правилу ладони" (поверхность 1 ладони составляет 1% всей площади кожи) и субъективные симптомы (зуд, нарушение сна) по 10 бальной шкале. Индекс SCORAD рассчитывается по формуле: $\text{SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C$, где A – сумма баллов распространенности поражения кожи, B – сумма баллов интенсивности клинических симптомов, C – сумма баллов субъективных нарушений по визуальной аналоговой шкале. Значения индекса

могут варьировать от 0 (при полном отсутствии объективных и субъективных симптомов, нет заболевания) до 103 (максимально тяжелое течение атопического дерматита при максимальной распространенности процесса и выраженных объективных и субъективных симптомах). При числовом значении индекса SCORAD до 25 баллов клинические проявления атопического дерматита считаются легкими, от 25 до 50 средней тяжести, > 50 – тяжелыми.

ПРИЛОЖЕНИЕ 10

Эфлейра^{ТН} (Нетакимаб)^{МНН}

Действующее вещество

Нетакимаб (Netakimab)

АТХ

L04AC Ингибиторы интерлейкина

Фармакологическая группа

Интерлейкина ингибитор [Прочие ненаркотические анальгетики, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства]

Нозологическая классификация (МКБ-10)

Список кодов МКБ-10

Состав

Раствор для п/к введения	1 мл
<i>активное вещество:</i>	
нетакимаб	60 мг
<i>вспомогательные вещества:</i> натрия ацетата тригидрат — 1,74 мг; трегалозы дигидрат — 80 мг; полоксамер 188 — 0,5 мг; уксусная кислота ледяная — до рН 5; вода для инъекций — до 1 мл	

Описание лекарственной формы

Раствор для п/к введения: прозрачный или слегка опалесцирующий от бесцветного до светло-желтого или светло-желтого с коричневатым оттенком цвета.

Фармакологическое действие

Фармакологическое действие - дерматотропное.

Фармакодинамика

Нетакимаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим ИЛ-17А, находящийся непосредственно в тканях или крови и других биологических жидкостях. ИЛ-17А — провоспалительный цитокин,

гиперпродукция которого преимущественно обусловлена активацией Th17-лимфоцитов. В рамках врожденного иммунитета ИЛ-17А выполняет защитную роль. При хронических иммуновоспалительных заболеваниях патологическая активация Th17-лимфоцитов и гиперпродукция ИЛ-17 стимулирует Т-клеточный ответ и усиленную продукцию других медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , факторов роста (*G-CSF*, *GM-CSF*) и различных хемокинов.

Нетакимаб обладает высокой термодинамической константой специфического связывания с ИЛ-17А человека. По данным доклинических исследований, специфическое связывание нетакимаба в нормальных тканях человека ограничено тканями легкого, тимуса, лимфатических узлов, миндалин, что согласуется с данными об экспрессии ИЛ-17 клетками этих тканей.

Применение нетакимаба не сопровождается статистически значимым изменением уровня Т-лимфоцитов и не влияет на уровень и соотношение Ig классов А, G и М.

Специфическая противовоспалительная активность нетакимаба продемонстрирована в тестах *in vitro* и *in vivo*. Нетакимаб дозозависимо ингибирует ИЛ-17 и ФНО- α -зависимую продукцию ИЛ-6 на культуре клеток при IC_{50} 40 рМ. На модели коллаген-индуцированного артрита у яванских макак (*Macaca fascicularis*) многократное (1 раз в нед в течение 4 нед) п/к введение нетакимаба сопровождается снижением выраженности воспалительной реакции в суставах, что подтверждено при гистологическом исследовании (суставной хрящ остается интактным, синовиальные оболочки — без признаков поражения и воспалительной реакции, пролиферации синовиоцитов не отмечено).

У больных псориазом использование нетакимаба сопровождается угасанием явлений воспаления и гиперкератоза в коже, значимым снижением уровня С-реактивного белка и СОЭ.

У пациентов с активным анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом на фоне применения нетакимаба отмечается уменьшение симптомов воспаления в позвоночнике, энтезисах и суставах, а также быстрое снижение концентрации С-реактивного белка, являющегося маркером воспаления.

Фармакокинетика

Всасывание/распределение. Изменение концентрации нетакимаба после его п/к введения является дозозависимым (значения C_{max} , $C_{max-mult}$, AUC_{0-t} находятся в прямой зависимости от дозы). Препарат характеризуется медленной фазой абсорбции с постепенным линейным нарастанием концентрации в сыворотке крови.

При однократном п/к введении нетакимаба в дозе 120 мг пациентам с бляшечным псориазом препарат начинал обнаруживаться в сыворотке крови в течение 0,5–4 ч после введения; C_{max} нетакимаба составляла 15,1 (7,7–19,3) мкг/мл, T_{max} — 144 (72–168) ч, AUC_{0-168} — 1667,8 (932,2–2270,8) мкг/мл·ч.

При повторных введениях отмечено накопление препарата в сыворотке крови с ростом концентрации в 1,8–3,6 раза. C_{max} при многократном введении ($C_{max-mult}$) составляла 33,0 (23,1–44) мкг/мл и достигалась ($T_{max-mult}$) через 1680 (672–2016) ч.

Выведение. Характеристики выведения нетакимаба являются типичными для препаратов на основе моноклональных антител: показатели K_{el} (константа элиминации), $T_{1/2}$, MRT (среднее время пребывания

препарата в организме), клиренса не зависят от дозы вводимого препарата, $T_{1/2}$ после однократного введения составляет около 16 сут.

Средний клиренс нетакимаба при однократном введении дозы 120 мг пациентам с бляшечным псориазом составил 1,8 л/сут.

Фармакокинетические параметры нетакимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом схожи с таковыми у пациентов с бляшечным псориазом.

Особые группы пациентов

Почечная и печеночная недостаточность. Фармакокинетические данные у больных с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

Возраст старше 65 лет. Фармакокинетические данные у лиц старше 65 лет отсутствуют.

Показания

лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия;

лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию;

лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Противопоказания

гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата;

клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез;

беременность;

период грудного вскармливания;

возраст до 18 лет.

С осторожностью: пациенты с хроническими и рецидивирующими инфекциями или анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; пациенты старше 65 лет (в связи с отсутствием данных клинических исследований о применении нетакимаба); больные с воспалительными заболеваниями кишечника, в т.ч. с болезнью Крона или язвенным колитом (в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба).