

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ ПРИ ПСОРИАЗЕ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

А.Л. БАКУЛЕВ, С.С. КРАВЧЕНЯ

Administering hepatoprotectors for psoriasis: a comparative clinical, laboratory and ultrasonic assessment of its efficacy

A.L. BAKULEV, S.S. KRAVCHENYA

Об авторах:

А.Л. Бакулев — зам. главного врача по лечебной работе клиники кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», профессор кафедры кожных и венерических болезней, д.м.н.

С.С. Кравченя — зав. отделением клиники кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», ассистент кафедры кожных и венерических болезней, к.м.н.

Проведена сравнительная оценка клинической эффективности применения препаратов Гептрал® и Эссенциале® Форте N у 60 пациентов, страдающих псориазом. Оценивались индексы тяжести псориатического процесса, качества жизни, ультразвукографические критерии поражения кожи при псориазе, а также биохимические показатели функции печени. В результате лечения с использованием препарата Гептрал® констатировано отчетливое статистически достоверное уменьшение индексов тяжести псориаза, улучшение качества жизни, нормализация биохимических показателей печени. Кроме того, на фоне приема Гептрала® отмечено уменьшение толщины эпидермиса и дермы, увеличение ультразвуковой плотности последних, более равномерное распределение эхосигнала по всем слоям дермы как по сравнению с группой пациентов, получивших Эссенциале® Форте N, так и с контрольной группой.

Ключевые слова: псориаз, гепатопротекторы, ультразвукография кожи, клиническая эффективность терапии.

There was a comparative study of the clinical efficacy of Heptral® and Essentiale® Forte N in 60 patients suffering from psoriasis. Such indices as psoriatic process severity, quality of life, ultrasonic criteria of psoriasis-mediated skin affection and hepatic function biochemistry were assessed. As a result of the treatment with the use of Heptral®, a distinct and statistically reliable reduction of the psoriasis severity, improvement in the quality of life and normalization of hepatic biochemistry indices were observed. In addition, a reduction in the thickness of epidermis and derma, increase in the ultrasonic density of the latter and more even distribution of the echo signal in all derma layers were recorded in the group taking Heptral® as compared to the group of patients receiving Essentiale® Forte N and control group.

Key words: psoriasis, hepatoprotectors, skin ultrasonography, therapy clinical efficacy

Псориаз — один из распространенных хронических рецидивирующих дерматозов. Данным заболеванием страдает от 0,1 до 5% населения земного шара [1, 2].

В последние годы отмечено повышение заболеваемости псориазом, увеличение частоты толерантных к терапии форм дерматоза, что определяет не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы [3, 4].

Ключевую роль в развитии псориаза играют разнообразные иммунопатологические сдвиги, происходящие в организме больных [5—7].

Вместе с тем разнонаправленные иммунные и неиммунные процессы происходят как в пато-

логически измененной коже, так и в различных органах и системах, что позволяет рассматривать данное заболевание в контексте псориатической болезни [8].

Поражения печени при псориазе занимают существенное место в семиотике органопатий при данном дерматозе, так как именно печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза, где создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма жиров и углеводов. Кроме того, печень участвует в синтезе некоторых ферментов, витаминов, принимает непосредственное участие в водном, минеральном и пигментном обмене; важное значение имеет детоксицирующая функция печени [9—11].

К основным синдромам повреждения гепатобилиарной системы у больных псориазом относят цитолиз, холестаза, печеночно-клеточную недоста-

точность, а также иммунное воспаление. Для цитолитического синдрома характерно нарушение проницаемости мембран гепатоцитов, выделение внутриклеточного содержимого в межклеточное пространство и кровь, а также повышение активности печеночных индикаторных ферментов, билирубина, витамина В₁₂ и железа. Синдром холестаза опосредован нарушением цитоскелета гепатоцитов, исчезновением микроворсинок на апикальной части гепатоцита, снижением сократимости каналикулярной мембраны, обратным током желчи в синусоиды, повышением активности щелочной фосфатазы, фосфолипидов и желчных кислот в крови, гиперхолестеринемией, гипербилирубинемией. Синдром печеночно-клеточной недостаточности манифестирует нарушением синтетической и метаболизирующей функции печени, гиперазотемией, снижением активности холинэстеразы в крови. Для иммуновоспалительного синдрома характерны сенсibilизация гепатоцитов иммунокомпетентными клетками, активация ретикулогистиоцитарной системы, повышение уровня общего белка, глобулинов в крови, иммуноглобулинов классов А, М, G, изменение иммунорегуляторного индекса, появление антител к ДНК гепатоцитов [12—14].

Таким образом, столь разнообразный и разнонаправленный спектр гепатоцеллюлярной патологии при псориазе определяет выбор лекарственных препаратов, обладающих в полной мере широким профилем эффективности и безопасности. Таковыми в настоящее время принято считать гепатопротекторы. Критериями эффективности данной категории лекарств являются уменьшение клинико-биохимической активности и интенсивности воспалительных изменений печеночной ткани, холестаза, а также ослабление процессов фиброгенеза.

Несмотря на значительное количество публикаций, рассматривающих воздействие гепатопротекторов на различные механизмы патогенеза гепатопатий при псориазе, данные о комплексной клинико-лабораторной и ультразвукографической оценке влияния гепатопротекторов на течение псориазического процесса немногочисленны.

Дальнейшее изучение влияния современных гепатопротекторов на взаимосвязь «печень — пораженные эпидермис и дерма» с использованием клинических, лабораторных и современных неинвазивных высокоточных методов сканирования всех слоев кожи представляется весьма целесообразным.

Целью настоящего изучения явилась сравнительная клинико-лабораторная и ультразвукографическая оценка эффективности применения препаратов Гептрал® и Эссенциале® Форте Н у больных, страдающих среднетяжелым бляшечным псориазом в фазе прогрессирования процесса.

Материал и методы

Под наблюдением находились 60 больных псориазом (20 мужчин и 40 женщин). Возраст пациентов варьировал от 22 до 58 лет; длительность заболевания — от 6 мес. до 18 лет. Продолжительность последнего рецидива у 11 пациентов не превышала 1 мес., у 20 больных составляла до 3 мес., у 4 — до 6 мес., у 25 — более 6 мес. У всех больных патологический процесс находился в фазе прогрессирования. Индекс PASI варьировал от 10,5 до 14,5 (в среднем 12,5).

У 30 пациентов в составе традиционной комплексной терапии применялся Гептрал® (компания «Abbott»), форма выпуска — таблетки по 400 мг, из расчета 2 таблетки 2 раза в день в течение 10 дней.

У 30 больных в составе комплексной противовоспалительной терапии использовался препарат Эссенциале® Форте Н, по 2 капсулы 3 раза в день на курс 10 дней.

Рекомендуемый курс лечения гепатопротекторами составляет от 30 дней (Гептрал®) до 3 и более мес. (Эссенциале® Форте Н). Тем не менее в терапии псориаза крайне важным фактором является быстрота развития эффекта. Быстрый регресс основных клинических проявлений заболевания во многом определяет качество жизни пациентов данной группы. Кроме того, положительный опыт применения более коротких курсов гепатопротекции в составе комплексной терапии псориаза уже встречается в отечественных и зарубежных работах [15—17].

Поэтому в нашем наблюдении мы оценивали результаты терапии на 10-й день лечения. При необходимости курс лечения может быть продлен.

Из наблюдения исключались пациенты, получавшие фотохимиотерапию с внутренним или наружным применением фотосенсибилизаторов, антицитиновые, цитостатические и иммуносупрессивные лекарственные средства. Топическую терапию пациенты не получали.

В качестве контрольной группы обследованы 20 здоровых лиц (средний возраст 38 ± 1,6 лет).

Для оценки тяжести псориаза, площади поражения кожного покрова и качества жизни пациентов производили расчет индексов PASI (Psoriatic area and severity index), BSA (Body Surface Area), DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Для оценки степени выраженности нарушения функции гепатобилиарной системы оценивали изменения концентраций АСАТ, АЛАТ, билирубина, холестерина, триглицеридов, ГГТП в сыворотке крови рутинными методами.

Для ультразвукографической оценки патологических изменений в эпидермисе и дерме у наблюдавшихся больных псориазом применяли цифровую ультразвуковую систему высокого разрешения DUB (фирма «TPM GmbH», Германия), оснащенную датчиком 33 МГц с разрешением 78 мкм, достаточным для визуализации динамики морфологических изменений в коже пациентов. Глубина проникновения сигнала

ла не превышала 10—13 мм, что позволяло детально оценивать изменения в эпидермисе и дерме у больных с псориазом. Длина сканируемого участка составляла 13 мм. Сканирование проводили в А- и В-режимах. Преобразование сигнала в цифровой с датчика 33 МГц производилось с частотой 100 МГц. Усиление — 40 дБ. В результате получали двухмерную картину «среза» кожи 13×10 мм. Оценку динамики состояния кожи пациентов до и после терапии осуществляли по следующим критериям: толщина эпидермиса, дермы, акустическая плотность эпидермиса и дермы; наличие пограничной линии и расвета количественных показателей использовали программное обеспечение, разработанное совместно фирмами «ГРМ GmbH» (Германия) и «АНТА-Мед» (Россия).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel XP. Использовался параметрический t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

До лечения у всех пациентов отмечено повышение индексов PASI и BSA, а также увеличение

индекса DLQI. На фоне проведенной терапии нами констатировано статистически значимое уменьшение индексов PASI и BSA (табл. 1). Так, по окончании терапии Эссенциале® Форте Н величина индексов уменьшалась в 1,6 и 1,5 раза соответственно. Вместе с тем после лечения Гептралом® зарегистрировано снижение данных индексов в 3,4 и 4,7 раза соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, более отчетливое разрешение высыпаний на коже у больных псориазом констатировано у лиц, получивших в составе комплексной терапии Гептрал®.

На фоне лечения Гептралом® нами зафиксировано значительное, статистически достоверное улучшение качества жизни больных псориазом. Индекс DLQI в данной группе снижался более чем в 6 раз. У больных, получавших Эссенциале® Форте Н, констатирована лишь незначительная тенденция к уменьшению данного показателя ($p > 0,05$).

У всех пациентов обеих групп до лечения зарегистрировано увеличение концентрации АСАТ, АЛАТ, билирубина, холестерина, триглицеридов, ГГТП в сыворотке крови (табл. 2).

После терапии Гептралом® содержание АСАТ, АЛАТ в сыворотке крови больных псориазом сни-

Таблица 1

Динамика индексов PASI, BSA, DLQI у пациентов с псориазом до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты, получавшие Эссенциале® Форте Н ($n = 30$)			Пациенты, получавшие Гептрал® ($n = 30$)			p_2
	до лечения	после лечения	p_1	до лечения	после лечения	p_1	
PASI	17,6 ± 0,1	10,7 ± 0,4	< 0,005	18,3 ± 0,2	5,3 ± 0,7	< 0,001	< 0,001
BSA	18 ± 0,5	12 ± 0,3	< 0,025	29 ± 0,7	6 ± 0,7	< 0,001	< 0,005
DLQI	18 ± 0,5	16 ± 0,7	> 0,05	17 ± 0,8	3 ± 0,1	< 0,001	< 0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 — достоверность различий показателей до и после лечения; p_2 — достоверность различий показателей после лечения между группами, получавшими Гептрал® и Эссенциале® Форте Н.

Таблица 2

Динамика функциональных показателей печени у пациентов с псориазом до и после лечения ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа ($n = 20$)	Пациенты, получавшие Эссенциале® Форте Н ($n = 30$)			Пациенты, получавшие Гептрал® ($n = 30$)			p_2
		до лечения	после лечения	p_1	до лечения	после лечения	p_1	
АСАТ, ед/л	29,7 ± 0,1	74,0 ± 0,7	72,0 ± 1,2	> 0,05	73,8 ± 0,1	31,8 ± 1,1	< 0,001	< 0,001
АЛАТ, ед/л	26,4 ± 2,1	70,3 ± 1,3	69,9 ± 2,4	> 0,05	69,7 ± 1,7	27,2 ± 2,1	< 0,001	< 0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	6,2 ± 0,7	24,6 ± 0,7	18,9 ± 0,9	< 0,05	24,7 ± 0,1	6,1 ± 0,8	< 0,001	< 0,001
Холестерин, мкмоль/л	3,1 ± 0,1	5,3 ± 0,7	4,2 ± 0,2	< 0,05	4,8 ± 0,1	3,1 ± 0,2	< 0,005	< 0,005
Триглицериды, ммоль/л	0,7 ± 0,1	3,8 ± 0,4	2,9 ± 0,2	> 0,05	3,7 ± 0,5	0,8 ± 0,1	< 0,001	< 0,05
ГГТП, ед/л	3,1 ± 0,2	17,1 ± 0,8	15,4 ± 0,7	< 0,05	18,1 ± 0,5	3,2 ± 0,1	< 0,001	< 0,005

зилось в 2,3 и 2,5 раза соответственно ($p < 0,001$), не отличаясь от таковых показателей в контрольной группе. У лиц, принимавших Эссенциале® Форте Н, статистически достоверных изменений концентрации исследуемых ферментов в крови не выявлялось ($p > 0,05$). Концентрация общего билирубина, холестерина, ГГТП в сыворотке крови больных псориазом снижалась в меньшей степени, чем в группе пациентов, получивших Гептрал® ($p < 0,05$). Уровень триглицеридов в сыворотке крови на фоне приема Эссенциале® Форте Н имел тенденцию к снижению (статистически не достоверно; $p > 0,05$). Курс лечения Гептралом® приводил к достоверному снижению уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови в 1,5 и 1,3 раза соответственно.

У здоровых лиц на сканограммах эпидермис был представлен линейными структурами высокой эхогенности, в которых визуализировались отдельные слои. Отграничение эпидермиса от дермы было контрастным, с ровным контуром, непосредственно под эпидермисом располагалась эхогенная дерма с одинаковой эхогенностью выше и ниже лежащих частей. В структуре ее определялись гипоэхогенные структуры протоков сальных, потовых желез, кровеносные сосуды. Глубже располагалась гипо-анэхогенная область, достаточно четко отграниченная от собственно дермы, — гиподерма (рис. 1).

У больных псориазом до лечения констатировали отчетливое утолщение эпидермиса (табл. 3). Последний характеризовался неравномерной эхоплотностью, с наличием гипоэхогенных участков, что, вероятно, было связано с наличием у данной категории пациентов классических патоморфологических феноменов — паракератоза, гиперкератоза, акантоза, микроабсцессов. Под эпидермисом определялась гипоэхогенная область, свидетельствующая о развитии папилломатоза и периваскулярной инфи-

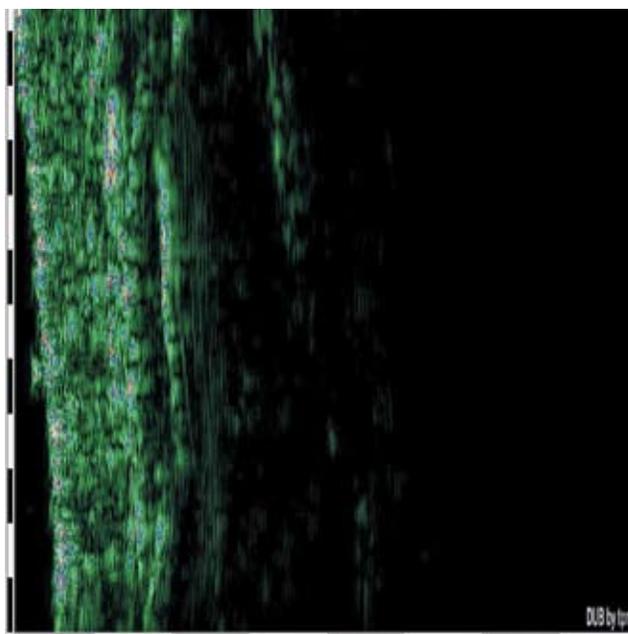


Рис. 1. Сканограмма кожи здорового человека

трации верхних слоев дермы. Нами также отмечено значительное увеличение толщины дермы и неравномерное снижение ее эхогенности по сравнению с группой контроля, что тоже было обусловлено отеком и периваскулярной инфильтрацией дермы (рис. 2, а, 3, а).

После терапии Гептралом® у больных псориазом на сканограммах установлено отчетливое статистически достоверное уменьшение толщины эпидермиса и дермы до значений, сопоставимых с группой контроля, увеличение ультразвуковой плотности последних, а также более равномерное распределение эхосигнала по всем слоям дермы (рис. 2, б). Та-

Таблица 3

Динамика ультрасонографических показателей кожи у больных псориазом до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа ($n = 20$)	Гептрал® ($n = 30$)		p	p_1	Эссенциале® Форте Н ($n = 30$)		p	p_1	p_2
		до лечения	после лечения			до лечения	после лечения			
Толщина эпидермиса, мкм	85 ± 2	99 ± 4	85 ± 3	$< 0,001$	$< 0,001$	97 ± 3	96 ± 5	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
Толщина дермы, мкм	1152 ± 12	1397 ± 10	1155 ± 4	$< 0,001$	$< 0,001$	1362 ± 7	1359 ± 10	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
Плотность эпидермиса, усл. ед.	85 ± 3	42 ± 2	82 ± 3	$< 0,001$	$< 0,001$	44 ± 3	45 ± 1	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
Плотность дермы, усл. ед.	24 ± 3	9 ± 1	22 ± 4	$< 0,001$	$< 0,001$	8 ± 1	22 ± 2	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$

Примечание: p — сравнение показателей у здоровых и больных до лечения; p_1 — достоверность различий показателей до и после лечения; p_2 — достоверность различий показателей после лечения в группах пациентов, получавших Гептрал® и Эссенциале® Форте Н.

ким образом, применение Гептрала® не только приводило к разрешению воспалительных изменений эпидермиса и дермы, но и оказывало позитивное влияние на извращенные процессы кератинизации эпидермиса.

На фоне лечения Эссенциале® Форте Н статистически значимым было лишь уменьшение эхоплот-

ности дермы. Ультразвуковая плотность эпидермиса, толщина эпидермиса и дермы практически не изменялись (рис. 3, б). Использование данного лекарственного препарата не оказывало значимого влияния на величину дермального инфильтрата, воспалительные процессы во всех слоях кожи и процессы аномальной кератинизации.

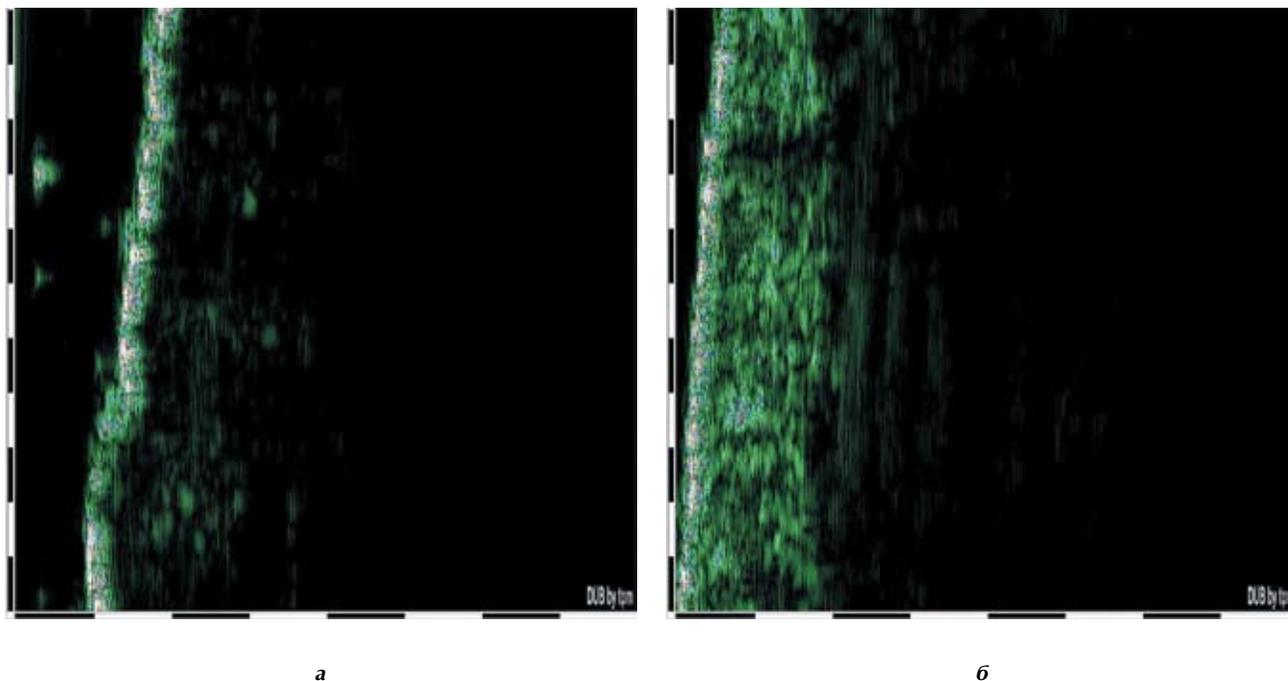


Рис. 2. Сканограмма кожи больного псориазом до (а) и после лечения Гептралом® (б)

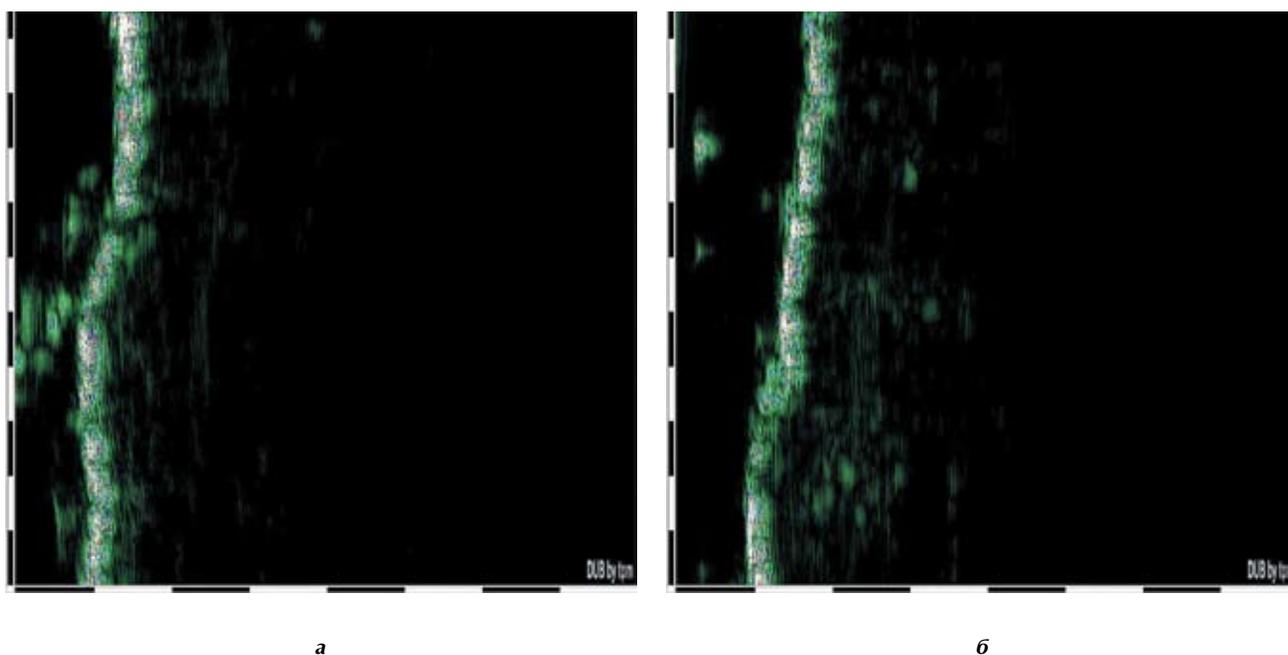


Рис. 3. Сканограмма кожи больного псориазом до (а) и после лечения Эссенциале® Форте Н (б)

Выводы

У больных среднетяжелым бляшечным псориазом в фазе прогрессирования включение в комплексную терапию препарата Гептрал® является вполне обоснованным и по своей эффективности превосходит использование других гепатопротекторов (Эссенциале® Форте Н).

При этом Гептрал® в дозировке 800 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней в составе комплексной терапии:

- значительно уменьшает площадь и тяжесть кожных проявлений, что выражается в снижении индексов PASI и BSA в 3,4 и 4,7 раза соответственно (PASI с $18,3 \pm 0,2$ до $5,3 \pm 0,7$, $p < 0,001$; BSA с $29,0 \pm 0,7$ до $6,0 \pm 0,7$, $p < 0,001$), а также в отчетливом и статистически достоверном улучшении показателей ультразвукографии эпидермиса и дермы;
- значительно улучшает качество жизни пациентов с псориазом, что подтверждается снижением показателей индекса DLQI более чем в 6 раз (с $17,08 \pm 0,8$ до $3,0 \pm 0,1$, $p < 0,001$).

Таким образом, использование Гептрала® позволяет не только нормализовать основные биохимические показатели печени, уменьшая выраженность цитолиза и холестаза, но и способствует более отчетливому разрешению псориазических высыпаний на коже, что, вероятно, связано с детоксикационной активностью Гептрала® и опосредованным участием в процессах кератинизации.

Подобная клиничко-лабораторная и ультразвукографическая динамика, отмеченная нами за 10 дней терапии Гептралом® при вульгарном псориазе (нормализация индексов PASI, DLQI, биохимических показателей функции печени и УЗИ кожи), может явиться основанием для применения Гептрала® коротким, десятидневным курсом.

Литература

1. Перламутров Ю.Н. Псориаз и современные методы его лечения/ Ю.Н.Перламутров, А.М.Соловьев // Лечащий врач. 2004. № 5. С. 38—43.
2. Lench N., Iles M.M., Mackay I., Patel R., Sagoo G.S., Ward S.J., Dechairo B., Olavesen M., Carey A., Duff G.W., Cork M.J., Tazi-Ahni R. Single-point haplotype scores telomeric to human leukocyte antigen-C give a high susceptibility major histocompatibility complex haplotype for psoriasis in a caucasian population// J. Invest. Dermatol. 2005, Mar. Vol. 124, № 3. P. 545—552.
3. О вирусной этиологии псориаза / В.Ф. Корсун, А.В. Станевич, Н.З. Ягвдик, М.М. Левин // Вестн. дерматол. и венерол. 1999. № 4. С. 9—11.
4. Gelfand J.M., Feldman S.R., Stern R.S., Thomas J., Rolstad T., Margolis D.J. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population // J. Am. Acad. Dermatol. 2004, Nov. Vol. 51, № 5. P. 704—708.
5. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundsdottir H., Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis // Clin. Exp. Immunol. 2004, Jan. Vol. 135, № 1. P. 1—8.
6. Kastelan M., Massari L.P., Pasic A., Gruber F. New trends in the immunopathogenesis of psoriasis // Acta Dermatovenerol. Croat. 2004. Vol. 12, № 1. P. 26—29.
7. Ortonne J.P. Redefining clinical response in psoriasis: targeting the pathological basis of disease // J. Drugs. Dermatol. 2004, Jan — Feb. Vol. 3, № 1. P. 13—20.
8. Lindsay K., Gough A. Psoriatic arthritis, methotrexate and the liver: are rheumatologists putting their patients at risk? // Rheumatology (Oxford). 2008, Jul. № 47(7). P. 939—41.
9. Miele L., Vallone S., Cefalo C., La Torre G., Di Stasi C., Vecchio F.M., D'Agostino M., Gabrieli M.L., Vero V., Biolato M., Pompili M., Gasbarrini G., Rapaccini G., Amerio P., De Simone C., Grieco A. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // J. Hepatol. 2009, Oct. № 51(4). P. 778—86.
10. Kreiss C., Amin S., Nalesnik M.A., Chopra K., Shakil A.O. Severe cholestatic hepatitis in a patient taking acitretin // Am. J. Gastroenterol. 2002, Mar. № 97(3). P. 775—7.
11. Roenigk H.H. Jr, Callen J.P., Guzzo C.A., Katz H.I., Lowe N., Madison K., Nigra T., Fiedler V.C., Armstrong R.B. Effects of acitretin on the liver // J. Am. Acad. Dermatol. 1999, Oct. № 41(4). P. 584—8.
12. Qi Cao, Ki M. Mark, Charles S. Lieber Dilinoleoylphosphatidylcholine decreases acetaldehyde-induced TNF- α generation in Kupffer cells of ethanol-fed rats // Biochem and Biophysic. Research. Communications. 2002. № 299. P. 459—64.
13. Qi Cao, Ki M. Mark, Charles S. Lieber DLPC decreases TGF- β 1-induced collagen mRNA by inhibiting p38 MAPK in hepatic stellate cells // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. 2002. № 283. P. 1051—61.
14. Roenigk H.Jr. Skin manifestations of psoriasis. In: Roenigk H.Jr., Maibach H., eds. Psoriasis. 2nd Ed. New York: Marsel Dekker. 1991; 3.
15. Котельникова А.Б., Фролова О.И., Раева Т.В., Ишутина Н.П. Клиничко-метаболическая эффективность применения гептрала (адеметионина) у больных псориазом с патологией гепатобилиарной системы / А.Б. Котельникова, О.И. Фролова, Т.В. Раева, Н.П. Ишутина // Вестн. дерматол. и венерол. 2009. № 5. С. 34—36.
16. Neri S et. al. Role of Ademethionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis // Original research article. P. 191—195.
17. Корсунская И.М., Резникова М.М., Тогоева Л.Т., Аветикян С.С., Фаттехитдинова З.Г., Денисова Е.В., Егоренкова Е.В., Авакян В.Н. Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, ГКБ № 14 им. В.Г. Короленко. / Новое в патогенетической терапии псориаза // Вестн. дерматол. и венерол. 2005. № 3. С. 20—24.