

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ДОНЦОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

**КОМБИНИРОВАННЫЕ С ФОТОТЕХНОЛОГИЯМИ МЕТОДЫ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.10 - Кожные и венерические болезни
14.03.11 - Восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой
кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Круглова Л.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой
дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО
«Центральная государственная медицинская Академия»
Управления делами Президента РФ

Воронеж

2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	23
1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе псориаза.....	24
1.1.1. Генетические факторы в развитии псориаза.....	24
1.1.2. Инфекционная концепция возникновения псориаза.....	25
1.1.3. Иммуновоспалительные механизмы развития псориаза.....	26
1.1.4. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе псориаза.....	29
1.2. Коморбидность при псориазе.....	34
1.2.1. Псориаз и сердечно-сосудистые заболевания.....	35
1.2.2. Псориаз и метаболический синдром.....	36
1.2.2.1. Особенности нейрогормональных нарушений при псориазе и метаболическом синдроме.....	42
1.2.2.2. Состояние липидного обмена у больных псориазом и метаболическим синдромом	46
1.3. Характеристика психоэмоциональных расстройств при псориазе.....	48
1.4. Качество жизни у больных псориазом.....	51
1.5. Современные подходы к лечению псориаза.....	52
1.5.1. Ингибитор фосфодиэстеразы 4 апремиласт в терапии псориаза.....	54
1.5.2. Регуляторные пептиды в клинической медицине и при псориазе.....	56
1.5.3. Лазерная терапия в клинической медицине и при псориазе.....	62
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	67
2.1. Общая характеристика материалов и методов исследования.....	67

2.2. Клиническая характеристика больных.....	71
2.3. Лабораторные методы исследования.....	76
2.3.1. Методики исследования углеводного обмена	76
2.3.2. Методики исследования липидного обмена.....	76
2.3.3. Методы исследования перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты	77
2.3.4. Методики исследования маркеров системного воспаления....	78
2.3.4.1. Методики определения циркулирующих цитокинов 1β , -4, -6, -8, ИНФ- γ и ФНО- α	78
2.3.4.2. Методики определения внутриклеточных цитокинов ИЛ-2, -4, ИНФ- γ	78
2.3.5. Методики исследования нейрогормонального статуса.....	79
2.4. Методы исследования психоэмоционального состояния.....	80
2.4.1. Метод самооценки тревоги по шкале Цунга.....	80
2.4.2. Метод самооценки депрессии по шкале Цунга.....	81
2.4.3. Метод исследования личностной и реактивной тревожности по Спилбергеру-Ханину.....	81
2.5. Методика оценки качества жизни пациента.....	82
2.6. Методы лечения	83
2.6.1. Стандартная медикаментозная терапия.....	83
2.6.2. Методика применения ингибитора фосфодиэстеразы 4 апуремиласта.....	83
2.6.3. Методика применения синтетического регуляторного пептида семакса.....	84
2.6.4. Методика проведения процедур надвенного лазерного облучения крови.....	85
2.7. Определение оценки терапевтической эффективности лечения.....	86
2.8. Методы статистической обработки полученных данных.....	86

Глава 3. АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ	87
3.1. Особенности композиции тела и уровня лептина крови у больных псориазом и метаболическим синдромом.....	87
3.2. Особенности состояния углеводного обмена у больных псориазом и метаболическим синдромом.....	89
3.3. Характеристика липидного профиля крови у больных псориазом и метаболическим синдромом.....	92
3.4. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных псориазом и метаболическим синдромом.....	95
3.5. Особенности цитокинового профиля крови у больных псориазом и метаболическим синдромом.....	97
3.5.1. Сравнительный анализ уровней циркулирующих цитокинов крови.....	97
3.5.2. Сравнительный анализ уровней внутриклеточных цитокинов.....	99
3.6. Особенности гормонального профиля крови больных псориазом и метаболическим синдромом.....	103
3.7. Особенности продукции бета-эндорфина крови и выраженность тревожно-депрессивных нарушений у больных псориазом и метаболическим синдромом.....	104
3.8. Качество жизни больных псориазом и метаболическим синдромом.....	107
3.9. Корреляционный анализ связей компонентов метаболического синдрома и клинико-лабораторных характеристик больных псориазом.....	107
Глава 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.....	116

4.1. Динамика антропометрических параметров и уровня лептина крови у больных псориазом и метаболическим синдромом при разных видах лечения.....	117
4.2. Динамика показателей метаболического статуса и системы перекисного окисления липидов у больных псориазом и метаболическим синдромом при разных видах лечения.....	122
4.2.1. Динамика показателей углеводного обмена	122
4.2.2. Динамика показателей липидного обмена	132
4.2.3. Динамика показателей перекисного окисления липидов	141
4.3. Динамика показателей цитокинового профиля крови у больных псориазом и метаболическим синдромом при разных видах лечения.....	150
4.3.1. Динамика циркулирующих цитокинов	150
4.3.2. Динамика внутриклеточных цитокинов	162
4.4. Динамика показателей психонейрогормонального статуса у больных псориазом и метаболическим синдромом при разных видах лечения.....	170
4.4.1. Динамика гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси.....	170
4.4.2. Динамика уровня β -эндорфина крови	175
4.4.3. Динамика показателей психоэмоционального статуса	177
4.5. Динамика выраженности клинических симптомов и качества жизни у больных псориазом с метаболическим синдромом при разных видах лечения	183
4.5.1. Динамика клинических проявлений заболевания	183
4.5.2. Динамика изменения качества жизни	185
4.6. Характеристика отдаленных результатов лечения больных псориазом и метаболическим синдромом при разных терапевтических подходах.....	188
Глава 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	191

ВЫВОДЫ.....	234
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	237
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	238
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	239

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Псориаз относится к наиболее распространенным в популяции хроническим дерматозам, от которого во всем мире страдает более 125 млн. человек (Stuart P.E. et al., 2010), из них только в США – около 47 млн. человек (Ford E.S. et al., 2002). Распространенность псориаза в европеоидной популяции составляет 2-3%, в Российской Федерации - 2%, при этом ежегодно регистрируется около 100 000 новых случаев заболевания (Знаменская Л.Ф. и соавт., 2012; Кубанова А.А. и соавт., 2017).

Псориаз представляет собой заболевание мультифакторной природы, этиопатогенетические аспекты которого остаются недостаточно изученными (Брынина А.В., 2015; Олисова О.Ю. и соавт., 2017; Mahil S.K., 2015). Активно исследуется роль генетических факторов в патогенезе псориаза. Описано более 40 локусов генома человека, отвечающих за предрасположенность к данному заболеванию (Strange A. et al., 2010; Chandra A. et al., 2015).

Важная роль в патогенезе псориаза отводится изменениям в иммунной системе (Кубанова А.А. и соавт., 2010; Пинегин Б.В. и соавт., 2012; Бакулев А.Л., 2017). Нарушения в иммунном реагировании характеризуются девиацией интерлейкинов (ИЛ) 12 и -23, продуцируемых дендритными клетками, в дальнейшем это сопровождается активацией Т-лимфоцитов с их дифференцировкой в Th1 и Th17 и гиперсекрецией следующих провоспалительных цитокинов – интерферона-гамма (ИНФ- γ), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α), и других (Gordon K.B., 2016), что, в свою очередь, приводит к воспалению, гиперпролиферации кератиноцитов, неоваскуляризации, притоку Т-клеток и нейтрофилов и формированию псориазической бляшки (Wang Y. et al., 2016).

В тоже время для псориаза характерны усиление активности свободнорадикальных процессов в организме, которые в свою очередь, инициируют клеточную гиперпролиферацию и нарушения микроциркуляции за счет изменения функциональных и химических свойств клеточных мембран (Корсунская И.М., 2003; Исаков С.А. и соавт., 2004; Rozenblit M., 2009). Особую

актуальность при псориазе имеют обменные и гормональные нарушения (Ахлупкина М.В. и соавт., 2011; Зуев А.В. и соавт., 2011; Сикорская Т., 2015). Но, вместе с тем, значение их в патогенезе псориаза до сих пор до конца не выяснено.

В последние годы большое внимание уделяется исследованию роли нейропептидов в механизмах развития псориаза: вазоактивного интестинального пептида (VIP), субстанции Р (SP), ген-кальцитонинового пептида (CGRP). По современным представлениям, при обострении псориаза в процессы иммуно-воспалительного ответа организма включается стресс-индуцированная выработка регуляторных нейротрофинов (NGF, BDNF) и нейропептидов (субстанция Р, CGRP, VIP, NPY), что в итоге приводит к нарушению продукции цитокинов и дисбалансу в системе клеточного иммунитета, провоцируя гиперпролиферацию кератиноцитов и воспалительный процесс (Panconesi E., Hautmann G., 1995).

Большую роль имеют при псориазе и психозомоциональные нарушения, которые могут привести к депрессии и тревоге, социальной дисфункции (Соболев В.В. и соавт., 2017; Khawaja A.R. et al., 2015; Roque B.I. et al., 2016). Важной медико-социальной проблемой является негативное влияние псориаза на качество жизни (КЖ) больных (Соколова Е.Е., Мартынов А.А., 2007; Якубович А.И. и соавт., 2009). У пациентов с псориазом изменения качества жизни обусловлены наличием высыпаний как на открытых, так и на закрытых участках кожного покрова, при этом аспекты затруднения общения приобретают наибольшую значимость, приводя к низкой самооценке и замкнутости (Раева Т.В., Ишутина Н.П., 2006; Singh S.M. et al., 2016).

Многофакторность патогенеза псориаза определяет существование определенных коморбидностей при данном заболевании. Наиболее часто встречается сочетание псориаза с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, депрессией и раком (Котрехова Л.П., 2001; Griffiths С.Е., 2007). Из наиболее значимых механизмов коморбидности при псориазе является наличие системного воспаления, которое характеризуется повышением в крови таких маркеров воспаления, как С-реактивный протеин, ФНО- α , ИНФ- γ , а также Т-хелперов - Th1 и Th17. При этом повышение воспалительных маркеров в крови

отражает активность воспаления, имеющего место в коже (Suarez-Farinas M. et al., 2011).

Одним из частых коморбидных состояний псориаза является метаболический синдром (МС) (Лыкова С.Г., 2017; Salihbegovic E.M. et al., 2015). Установленными общими механизмами этих видов патологии является хроническое воспаление и инсулинорезистентность. Избыток висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме секретирует такие адипоцитокينات, как лептин, висфатин, адипонектин, интерлейкины с провоспалительным эффектом, которые не только нарушают липидный и углеводный обмены, но и потенцируют системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию (Расин М.С., 2016; Chiricozzi A. et al., 2016). Установлено, что у больных псориазом повышена частота выявления инсулинорезистентности, которая также является постоянным компонентом метаболического синдрома. По данным некоторых авторов (Kothiwala S.K. et al., 2016; Uczniak S. et al., 2016), увеличение числа компонентов метаболического синдрома ассоциируется с нарастанием тяжести кожных проявлений псориаза.

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что большинство исследований, проводимых в настоящее время, посвящены, в основном, лишь отдельным нарушениям в многофакторном патогенезе заболевания, и на сегодняшний день отсутствует комплексный подход в изучении механизмов развития псориаза, особенно при сочетании его с метаболическим синдромом, что и определяет актуальность данной работы.

Лечение больных псориазом, с учетом отсутствия единого взгляда на этиологию заболевания и многофакторность его патогенеза, представляет собой сложную задачу. Традиционно применяются в терапии псориаза как медикаментозные средства, так и немедикаментозные воздействия.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных псориазом (2015) в качестве терапии при среднетяжелом и тяжелом псориазе наибольшей эффективностью обладают иммуносупрессивные средства (циклоsporин А, метотрексат), ацитретин. Однако, данные препараты обладают

прогнозируемыми побочными эффектами и в долгосрочной перспективе характеризуются развитием тахифилаксии. В последние годы интенсивно изучается эффективность средств, полученных с помощью биотехнологических методов - генно-инженерных биологических препаратов (Круглова Л.С., 2018), а также «малых молекул» (апремиласт). Последние в свете парадигмы длительного контроля над заболеванием имеют преимущества в связи с высокой безопасностью и как выбор терапии у пациентов с сопутствующими патологиями (Бакулев А.Л., 2017; Coates L.C. et al., 2016). По данным А. Kavanaugh et al. (2018) апремиласт обеспечивает долгосрочный и стабильный эффект при лечении псориаза у большинства пациентов в течение 5 лет. Апремиласт эффективен для лечения, так называемого, псориаза проблемной локализации. Однако, его эффективность по PASI 75 отмечается лишь у 50% (Papp K. et al., 2015; Rich P. et al., 2016), что в свете современной парадигмы терапии псориаза с достижением цели «чистая кожа» можно считать недостаточным ответом. В тоже время, внутриклеточный механизм действия апремиласта обуславливает его высокую безопасность, что позволяет назначать препарат без корректировки дозы и дополнительного мониторинга пациентам с сопутствующими заболеваниями: гипертония, сердечно-сосудистые заболеваниями, сахарный диабет, метаболический синдром, инфекционные заболевания (Хайрутдинов В.Р. и соавт., 2018; Gooderham M., 2015). Все вышеперечисленное делает обоснованным включение апремиласта в терапевтический комплекс у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом.

На сегодняшний день особое внимание уделяется изучению эффективности препаратов, созданных на основе пептидов, оказывающих многостороннее влияние на ЦНС и организм в целом (Казаков А.Ю. и соавт., 2013; Самсонова Т.В., 2013; Страхов В.В. и соавт., 2014; Ashmarin I.P. et al., 2000), и демонстрирующих эффективность при ряде заболеваний кожи, в частности, при атопическом дерматите (Переверзева И.В. и соавт., 2008), аллергическом васкулите кожи (Новикова Л.А и соавт., 1998), акне (Желтышева А.С., 2011), а также при псориазе (Силина Л.В., 1994; Левшин Р.Н., 2009). Перспективным является применение

при лечении псориаза нового отечественного лекарственного средства пептидной природы – семакса, полностью лишённого гормональной активности, обладающего ноотропным, нейропротекторным, антигипоксическим, антиоксидантным, иммуномодулирующим, ангиопротекторным свойствами (Алтунбаев Р.А., 2013; Самсонова Т.В., 2013; Полякова А.В., 2014). Характерной чертой семакса является быстрое действие и отсутствие негативных последствий. Данных, касающихся использования семакса в терапии псориаза, нет.

В последнее время важным направлением в лечении псориаза является использование методов, основанных на применении преформированных физических факторов (Олисова О.Ю., 2017). К их достоинствам следует отнести многофакторность лечебного действия, неинвазивность большинства процедур, их безболезненность и комфортность для пациентов (Tandon K.L. et al., 2008).

Интенсивно разрабатываются лечебные методики с применением низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), которое обладает комплексом терапевтических эффектов: стресс-лимитирующим, иммуномодулирующим, антиоксидантным, вазоактивным, антипролиферативным и противовоспалительным, а также способно устранять метаболические расстройства (Никитин А.В. и соавт., 2014). В ряде исследований подтвержден терапевтический эффект НИЛИ в лечении псориаза (Шубина А.М. и соавт., 2004; Герцен А.В. и соавт., 2006; Шахова А.С. и соавт., 2010; Кубылинский А.А. и соавт., 2012; Avci P. et al., 2013).

В настоящее время показана особая перспективность при лечении псориаза комбинированных фармако-физиотерапевтических подходов, улучшающих результаты лечения за счет как синергического, так и потенцирующего действий (Жукова О.В. и соавт., 2015; Петрова Е.В., 2016).

Вместе с тем, согласно доступным литературным данным, изучения эффективности фармакологических средств, в частности апремиласта, семакса, в условиях лазерного воздействия у больных псориазом ещё не проводилось, что подтверждает актуальность настоящего исследования.

Таким образом, псориаз, особенно с коморбидными заболеваниями,

представляет собой важную медико-социальную проблему, многие аспекты которой на сегодняшний день далеки от своего разрешения. Дальнейшее комплексное изучение особенностей патогенеза псориаза с учетом коморбидной патологии и разработка на этой основе патофизиологически обоснованной фармакологической и немедикаментозной коррекции функциональных нарушений организма с помощью апремиласта, семакса и низкоинтенсивного лазерного излучения представляют собой решение важной научной и практической задачи, которая определила цель настоящей работы.

Степень разработанности темы

Несмотря на значительные успехи в изучении патогенетических механизмов развития псориаза, внедрения новых методов медикаментозной и немедикаментозной терапии, нерешенными остаются ряд проблем, связанных с мультифакторным характером заболевания, коморбидностью и недостаточной эффективностью существующих методов лечения.

Представляется неоднозначной и требующей дальнейшего изучения патогенетическая роль обменных, иммунных нарушений при псориазе, особенно с коморбидным метаболическим синдромом. В патогенезе псориаза важную роль играют изменения активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты организма, в то время как существующие способы лечения не обеспечивают в полной мере защиту клеток кожи от повреждения продуктами ПОЛ. Поскольку ожирение и связанные с ним хроническое воспаление и оксидативный стресс являются своего рода связующим звеном между псориазом и метаболическим синдромом (Coban M. et al., 2016; Chiricozzi A. et al., 2016), то оценка углеводного, липидного обменов и уровня лептина крови у больных с данной коморбидностью представляет значительный интерес. Однако, подобный вопрос в современной литературе практически не освещен, что дает основание для проведения дальнейших научных исследований в этой области.

Псориаз протекает с воспалительными изменениями не только в коже, но и с системным хроническим субклиническим воспалением, обусловленным гиперпродукцией ряда цитокинов (ФНО- α , ИЛ-12, -17, -22, -23 и другие), которое

инициирует развитие инсулинорезистентности (Расин М.С., 2016), а в сочетании с метаболическим синдромом эти процессы еще более усиливаются, что диктует необходимость разработки лечебных мероприятий, способных эффективно корригировать иммунометаболические нарушения.

Недостаточно изучена зависимость гормональных и нервно-психических (тревога, депрессия) нарушений при псориазе от наличия метаболического синдрома, а также вопросы их медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

В лечении больных псориазом большие перспективы связывают с разработкой биологических генно-инженерных препаратов (Круглова Л.С., 2018). Однако, сдерживает их широкое применение, с одной стороны, высокая стоимость, с другой – довольно большая частота серьезных побочных эффектов, среди которых основную проблему составляют тяжелые инфекционные осложнения (пневмония, сепсис) и активация латентных инфекций (в первую очередь, туберкулеза) (Насонов Е.Л. и соавт., 2006).

В настоящее время активно исследуется возможность использования малых молекул (Бакулев А.Л., 2017; Gooderham M., 2015; Papp K. et al., 2015; Coates L.C. et al., 2016; Rich P. et al., 2016), синтетических пептидов – аналогов природных регуляторных молекул – в лечении дерматологических заболеваний (Переверзева И.В. и соавт., 2008; Желтышева А.С., 2011).

Многими исследованиями подтвержден терапевтический эффект низкоинтенсивного лазерного излучения при псориазе (Шубина А.М., Каплан М.А., 2004; Шахова А.С. и соавт., 2010). Однако, недостаточно изученными остаются, в частности, вопросы эффективности комбинированных методик с использованием лазерного излучения различной длины волны, а также оптимального их сочетания с фармакотерапией.

В этом плане весьма перспективным представляется разработка комбинированного фармако-физиотерапевтического метода лечения, включающего апремиласт, семакс и применение лазерных технологий с использованием низкоинтенсивного лазерного облучения крови, в частности надвенозного (НЛОК), имеющих патогенетическую обоснованность при псориазе.

Тем более, что в доступной нам литературе не освещен вопрос по изучению влияния апремиласта, семакса и НИЛИ на клинико-лабораторные характеристики больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом, что, естественно, вызывает необходимость проведения научных исследований в данном направлении.

Цель исследования

Комплексное изучение функциональной активности адаптивных и регуляторных систем организма у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом и научное обоснование целесообразности комбинированного применения надвеной лазерной терапии, ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта, синтетического регуляторного пептида семакса с учетом метаболических, оксидативных, иммунных и психонейроэндокринных нарушений.

Задачи исследования

1. Дать сравнительную характеристику особенностям метаболизма углеводов и липидов, состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма, цитокинового профиля крови и функционального состояния стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем организма, психоэмоционального состояния, дерматологического статуса и качества жизни у больных с распространенной (с наличием и отсутствием метаболического синдрома) и ограниченной формами псориаза.

2. Изучить взаимосвязи отдельных компонентов метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперлептинемия) и клинико-лабораторных характеристик у больных с псориазом и метаболическим синдромом.

3. Провести сравнительный анализ терапевтической эффективности комбинированного применения надвеной лазерного облучения крови, ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта и синтетического пептидного препарата семакса у больных псориазом и метаболическим синдромом по данным динамики индексов PASI и ДИКЖ.

4. Изучить влияние разработанного комбинированного метода и его составляющих на показатели углеводного обмена: сывороточных концентраций гликированного гемоглобина, инсулина, С-пептида и интегрального показателя НОМА-IR у больных псориазом с метаболическим синдромом.

5. Выявить особенности влияния комбинированного применения НЛОК, ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта и синтетического пептидного препарата семакса на показатели липидного обмена.

6. На основании исследования показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты оценить возможности разработанного метода в коррекции оксидативного стресса и восстановлении компенсаторно-адаптационных процессов у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом.

7. Провести комплексное изучение влияния разработанного комбинированного метода на системное воспаление при псориазе (в сочетании с метаболическим синдромом) по данным сывороточной концентрации провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов ИЛ-1 β , -4, -6, -8, ИНФ- γ , ФНО- α , а также внутриклеточной концентрации ИЛ-2, -4, ИНФ- γ , индуцированных Т-лимфоцитами.

8. Исследовать влияние комбинированного применения НЛОК, ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта и синтетического пептидного препарата семакса на показатели психонейрогормонального статуса у больных псориазом с метаболическим синдромом.

9. На основании данных об эффективности комбинированного метода и его составляющих у пациентов со среднетяжелыми формами псориаза и метаболическим синдромом разработать алгоритм дифференцированного применения комплекса лечебных мероприятий, включающих НЛОК, ингибитор фосфодиэстеразы 4 апреиласт и синтетический пептидный препарат семакс.

Научная новизна исследования

В работе впервые проведено комплексное исследование клинических, метаболических, оксидативных, иммуновоспалительных, психонейроэндокринных нарушений и качества жизни у больных псориазом с сопутствующим

метаболическим синдромом. Впервые выявлено, что гиперлептинемия и инсулинорезистентность у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом ассоциируются с метаболическими расстройствами, оксидативным стрессом, высокой активностью цитокинового потенциала крови, психонейроэндокринными нарушениями.

Установлено, что у пациентов с распространенной формой псориаза в сочетании с метаболическим синдромом по сравнению с больными без признаков метаболического синдрома и с ограниченной формой заболевания имеют место наиболее выраженные: кожные проявления, абдоминальное ожирение, гиперлептинемия, нарушения обмена углеводов (инсулинорезистентность) и липидов (атерогенная дислипидемия), усиление активности системы перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты организма, наибольшая активность иммунновоспалительного комплекса, наиболее выраженный дисбаланс оси «гипофиз-надпочечники» и более высокий уровень тревожно-депрессивных расстройств, развивающихся на фоне снижения активности стресс-лимитирующей системы организма и выработки эндогенного β -эндорфина и самый низкий уровень качества жизни.

Разработан и патогенетически обоснован комплекс лечебных мероприятий у больных с псориазом и метаболическим синдромом, включающий применение ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта, регуляторного пептида семакса и низкоинтенсивного лазерного облучения крови в надвенозной методике. Дано научное обоснование, доказана высокая эффективность и целесообразность предлагаемой терапевтической программы в коррекции абдоминального ожирения, гиперлептинемии, инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, оксидативного стресса, иммунновоспалительных, психонейрогормональных расстройств и клинических проявлений псориаза, что в итоге уменьшает число рецидивов заболевания, удлиняет ремиссии и улучшает качество жизни пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе раскрыты малоизученные ранее патогенетические особенности

псориаза, сочетающегося с метаболическим синдромом. Подробно показана связь клинических характеристик больных псориазом с абдоминальным ожирением, уровнем лептина крови, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, атерогенностью крови, окислительным потенциалом крови и активностью антиоксидантных систем организма, системой циркулирующих и внутриклеточных цитокинов, нейрогормональными, психоэмоциональными расстройствами и качеством жизни пациентов. Обнаружено негативное влияние метаболического синдрома на состояние обмена углеводов и липидов, систему перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему, цитокиновый профиль крови, психонейроэндокринный статус, на выраженность клинических проявлений псориаза и качество жизни пациентов.

Установлена тесная корреляционная связь лептина крови и инсулинорезистентности с комплексом метаболических, оксидативных, иммуновоспалительных, психонейроэндокринных расстройств, что имеет большое теоретическое и практическое значение как для лучшего понимания сути патогенетических связей псориаза и метаболического синдрома, так и для разработки новых методов лечения.

Для комплексного воздействия на клинические проявления псориаза и компоненты метаболического синдрома разработана эффективная методика комбинированного лечения, включающая использование апремиласта, регуляторного пептида семакса и низкоинтенсивного лазерного облучения крови.

Методология и методы диссертационного исследования

Данное исследование было клиническим, рандомизированным, контролируемым, открытым, проспективным. В ходе исследования проверялась гипотеза о том, что метаболический синдром оказывает негативное влияние на клинические проявления псориаза, потенцируя развитие гиперлептинемии, инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, активации перекисного окисления липидов, системных иммуновоспалительных процессов, психонейроэндокринных расстройств и ухудшает качество жизни больных.

В настоящей работе использовались следующие методы исследования:

клинические, лабораторные (биохимические и иммунологические), динамические (проспективное наблюдение), психологические методы.

Для изучения клинических и лабораторных особенностей пациентов с псориазом и метаболическим синдромом дизайном данного исследования предусмотрено формирование контрольной группы практически здоровых лиц, групп больных с распространенным псориазом и наличием метаболического синдрома и без такового, больных с ограниченным псориазом (то есть групп сравнения). Сравнительному анализу были подвергнуты также 6 вариантов терапии больных псориазом с метаболическим синдромом, что позволило выделить наиболее эффективную методику комплексной терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных с распространенным псориазом, протекающим на фоне метаболического синдрома, по сравнению с больными без признаков метаболического синдрома и с ограниченной формой заболевания установлены более выраженные абдоминальное ожирение, гиперлептинемия, инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, активация системы перекисного окисления липидов и недостаточность антиоксидантной защиты организма, более высокая активность провоспалительных цитокинов, более выраженные гормональный дисбаланс оси «гипофиз-надпочечники» и дефицит β -эндорфина крови, наиболее повышенный уровень аффективных расстройств, более высокий PASI и более низкое качество жизни.

2. Гиперлептинемия и инсулинорезистентность, определяемые у больных с псориазом и метаболическим синдромом, имеют тесную корреляционную связь с метаболическими нарушениями, показателями оксидативного стресса, активностью системного иммуновоспалительного ответа и психонейроэндокринными расстройствами.

3. Стандартная медикаментозная терапия недостаточно эффективно нивелирует комплекс указанных патогенетических механизмов развития псориаза с метаболическим синдромом, клинические проявления заболевания и качество жизни пациентов.

4. Разработанная терапевтическая программа коррекции метаболических, оксидативных, иммуновоспалительных и психонейроэндокринных расстройств, дерматологического статуса и качества жизни у больных с псориазом и метаболическим синдромом с помощью комбинированного лечения с одновременным использованием ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта, регуляторного пептида семакса и низкоинтенсивного лазерного облучения крови является высокоэффективной.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена представительностью выборки, количественным и качественным анализом достаточно обширного первичного материала, использованием современных методов исследования и методичностью исследовательских процедур, применением современных методов математической и статистической обработки данных. Полученные в ходе работы результаты в основном являются оригинальными и отвечают современным представлениям о данной проблеме.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр: дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры восстановительной медицины и медицинской реабилитации с курсами педиатрии, сестринского дела, клинической психологии и педагогики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, протокол № 10 от 25 марта 2019 года.

Результаты диссертационной работы были представлены на II, III, IV, V Московских Форумах «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (Москва, 2012, 2013, 2014, 2015); Юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской дерматологии, венерологии и косметологии» (Москва, 2012); Юбилейной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 75-летию дерматовенерологической службы (Челябинск, 2012); VIII Всемирном конгрессе

по иммунопатологии, респираторной аллергии и астме (Дубай, ОАЭ, 2013); XVIII, XX, XXI Международных конгрессах по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. VI, VII Всемирных форумах по астме и респираторной аллергии (Лондон, Великобритания, 2013; Нью-Йорк, США, 2014; Сингапур, 2015); XX, XXI, XXII Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2013, 2014, 2015); VI, VII, VIII, X Международных форумах дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2013, 2014, 2015, 2017); XXI, XXII Международных конференциях и дискуссионных научных клубах (Украина, Крым, Ялта-Гурзуф, 2013, 2014); XXXIX, XXXX, XXXXI Международных научно-практических конференциях «Применение лазеров в медицине и биологии» (Харьков, 2013, 2014; Ялта, 2013); II Международной научной Интернет-конференции «Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы» (Казань, 2013); Российской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарные аспекты дерматовенерологии, косметологии и эстетической гинекологии» (Москва, 2013); XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXV научно-практических конференциях с международным участием «Рахмановские чтения» (Москва, 2013, 2014, 2015, 2016, 2018); VI междисциплинарной научно-практической конференции «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия» (Санкт-Петербург, 2013); Междисциплинарных научно-практических конференциях «Инфекции, передаваемые половым путем и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов» (Казань, 2013, 2014); XV Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии» (Воронеж, 2013); IX Международной (XVIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2014); Международной научно-практической конференции «От стандартизированной к индивидуализированной терапии. Лечим не болезнь, а больного» (Курск, 2014); VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых – медиков (Воронеж, 2014); X Всероссийской Бурденковской студенческой научной

конференции (Воронеж, 2014); Международной конференции IT + M&Eс 2015 «Экспериментальная биология и клиническая медицина в третьем тысячелетии» (Гурзуф, 2015); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы дерматовенерологии» (Курск, 2018).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 79 печатных работ, в том числе 31 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов докторской диссертации, оформлены 2 рационализаторских предложения № 1513 от 02.06.2015г., № 1514 от 02.06.2015г.

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенных исследований внедрены в работу дерматологических отделений БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи», ОБУЗ «Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер», ОГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» (г. Белгород), ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер» (г. Липецк), а также в учебный процесс кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, кафедры дерматовенерологии и косметологии и кафедры восстановительной медицины и медицинской реабилитации с курсами педиатрии, сестринского дела, клинической психологии и педагогики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в планировании и проведении исследования. Им проанализированы отечественные и зарубежные источники по теме диссертации, разработан дизайн диссертационного исследования. Автором самостоятельно обследованы все включенные в исследование пациенты с рандомизацией их на группы. Лично проводились

медикаментозное лечение, лазеротерапия, динамическое наблюдение, получены и оценены результаты исследования. Выполнена статистическая обработка полученного цифрового материала. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации. Проведено внедрение разработанного методологического подхода к изучению и коррекции метаболических, оксидативных, иммуновоспалительных и психонейрогормональных механизмов развития заболевания у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом и результатов исследования в работу медицинских организаций.

В работах, выполненных в соавторстве, доля личного участия автора составляет не менее 90%.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 277 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 2-х глав с описанием результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Результаты представлены в виде 39 таблиц, 55 рисунков, 3 схем. Библиографический указатель включает 399 источников: из них 184 – отечественных, 215 - зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

На сегодняшний день псориаз относится к наиболее распространенным дерматозам мультифакториальной природы аутосомно-доминантного типа наследования с неполной пенетрантностью, характеризующийся усилением пролиферативной активности кератиноцитов (Молочков В.А. и соавт., 2007).

Во всем мире этим дерматозом страдают около 125 млн. человек (Stuart P.E. et al., 2010). Распространенность псориаза в различных странах колеблется от 0,1 до 7% в зависимости от климато-географического региона: в странах Европы – от 0,6 до 6,5 % (в том числе в Великобритании 1,3-2,2%), в Австралии - более чем у 6% взрослого населения, в Соединенных Штатах Америки - от 2,2 до 2,6% населения. Каждый год в США регистрируется около 150000 новых случаев, преимущественно у лиц младше 30 лет (Gupta R. et al., 2014; Vanderpuye-Orgle J. et al., 2015). По сравнению с европейскими странами, псориаз менее распространен в Восточной Азии — в Китае (0,2 - 1,5%), Японии (0,29 - 1,18%), Индии (0,5 - 1,5%) (Gupta R. et al., 2014).

По данным глобального Европейского исследования EuROPSO, среди больных псориазом значительная часть страдает тяжелыми формами заболевания (Dubertret L. et al., 2006).

В Российской Федерации распространенность псориаза составляет около 1%. Ежегодно регистрируется примерно 100000 новых случаев заболевания (Знаменская Л.Ф. и соавт., 2012). В структуре заболеваний в дерматологических клиниках псориаз составляет до 40% (Кубанова А.А. и соавт., 2008). В 2012 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 8888102 человека, страдающих болезнями кожи и подкожной клетчатки, из них 318598 больных псориазом и 17390 псориатическим артритом, что составило 3,8% всех больных дерматозами (Общая заболеваемость всего населения России в 2012 году. Статистические материалы. Часть II. М., 2013).

Существует несколько теорий возникновения этого заболевания: генетическая, неврогенная, инфекционно-аллергическая, обменная, вирусная (Пинсон И.Я. и соавт., 2006; Christophers E., 2001; Chandra A. et al., 2015).

К основным триггерным факторам, влияющим как на манифестацию процесса, так и на течение заболевания, относят стрессогенные ситуации, курение, употребление алкоголя, профиль питания, очаги хронической инфекции, психические расстройства (Yang Y.W. et al., 2012; Karaca S. et al., 2013; Papadavid E. et al., 2013; Chiu H.Y. et al., 2016).

1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе псориаза

1.1.1. Генетические факторы в развитии псориаза

На современном этапе развития медицинской науки псориаз рассматривается как генетически детерминированный дерматоз, в связи с чем он был внесен в базу данных наследственных заболеваний (Online Mendelian Inheritance in Man) под номером OMIM 177900 (Parisi R. et al., 2013).

Анализ изучения с использованием популяционного подхода GwAS (Genomewide Association Study) полигеномного скрининга ассоциаций выявил генетические локусы, кодирующие риск развития псориаза, в данный момент эти данные находятся в базе Национального института здоровья США. На сегодняшний день изучены более 40 регионов генома человека, кодирующих предрасположенность к псориазу (Strange A. et al., 2010; Chandra A. et al., 2015).

Отечественными учеными был изучен полиморфизм различных генов у 546 больных вульгарным распространенным псориазом в возрасте от 18 до 77 лет и у 206 здоровых лиц. В выборку вошли гены, отвечающие за IL-23-сигнальный путь, факторы адаптивного иммунитета (IL-23R, IL-12B); кодирующие белки врожденного иммунитета сигнального пути ядерного транскрипционного фактора каппа-B — NF-κB (NFKBI, TRAF3IP2, TNFAIP3, REL, TYK2, TNIP1, IL-28RA); генов, участвующих в презентации антигена (ERAP1); генов, отвечающих за нарушение барьерной функции кожи (SERPINB8 ZNF313, ZNF816A) (Кубанов А.А. и соавт., 2014). В результате исследования было показано, что существуют статистически значимые различия между группой здоровых лиц и пациентов с полиморфизмом генов, кодирующих белки фактора каппа-B - NF-κB, гена ERAP1, участвующего в работе врожденного иммунитета и в основном пути реализации

патологического процесса при псориазе IL-23.

Для псориаза характерно наличие двух пиков заболеваемости и, в соответствии с этим, двух типов дерматоза, отличающихся частотой ассоциации с антигенами HLA (Bahcetepe N. et al., 2013). I тип псориаза ассоциирован с антигенами Cw6 – 85% и в 70% случаев с DR-7, для него характерно раннее начало заболевания с пиком заболеваемости в 16-25 лет. II-й тип не связан с наследственной предрасположенностью (менее 1%, с частотой встречаемости аллелей 14% и 30%) и манифестирует в более позднем возрасте – 50-60 лет. В родословной больных вульгарным псориазом II типа достоверно чаще встречалась онкологическая патология во втором и третьем поколениях, чем при псориазе I типа (в 28,7% и 16,2% случаев соответственно), а пролиферативные нарушения являлись фактором риска развития аутоиммунной патологии у родственников последующих поколений, в том числе спорадического псориаза. Иммунологические показатели больных спорадическим вульгарным псориазом II типа достоверно отличались от таковых у больных псориазом I типа, что выражалось в повышении относительного и абсолютного количества CD3⁺ лимфоцитов, CD19⁺ лимфоцитов, относительного количества CD8⁺ лимфоцитов, а также в увеличении числа спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов с более низким уровнем в сыворотке крови ряда цитокинов, в частности, фактора некроза опухолей альфа (Шульман А.Я. и соавт., 2007; Hébert H. et al., 2015).

1.1.2. Инфекционная концепция возникновения псориаза

Рядом авторов разрабатывалась инфекционная концепция возникновения псориаза (Prinz J.C., 2009; Garg T. et al., 2014). Доказана существующая связь манифестации процесса со стрептококковой инфекцией (преимущественно верхних дыхательных путей) в виде каплевидного псориаза у пациентов молодого возраста (Maciejewska-Radomska A. et al., 2015). В тоже время имеются данные о связи обострений хронического тонзиллита и рецидивами вульгарного псориаза (Gudjonsson J.E. et al., 2003; Sigurdardottir S.L. et al., 2013).

McFadden J.P. et al. (2009) показали, что специфические к стрептококку Т-лимфоциты памяти имеют тропность к кожным покровам, куда они мигрируют из

миндалин, перекрестно распознают АГ-репрезентативные клетки, запуская воспалительный процесс в виде преимущественно каплевидного псориаза, при этом в лимфоидной ткани кожи происходит эффективная кросс-презентация, генерация и рекрутирование аутореактивных Т-клеток, что в свою очередь, способствует поддержанию хронического воспалительного процесса. Достаточно много исследований свидетельствуют о существенной роли очагов хронической инфекции в развитии псориаза (Молочков В.А. и соавт., 2007).

1.1.3. Иммуновоспалительные механизмы развития псориаза

Согласно современным представлениям, псориаз является хроническим воспалительным иммуно-опосредованным заболеванием (O' Rielly D.D. et al., 2015).

Патоиммунные процессы при псориазе протекают на фоне активации сигнальных путей ИЛ-12 и ИЛ-23 (продуцируются дендритными клетками), что приводит к активации Т-лимфоцитов с их дифференцировкой в субпопуляции Th1 и Th17 с последующей девиацией цитокинового профиля (Gordon K.B., 2016) и, как следствие, развиваются воспалительная реакция, нарушение пролиферации и морфологической дифференцировки кератиноцитов, запускаются процессы неоваскуляризации, что приводит к инфильтрации Т-клетками и нейтрофилами дермы и клинически к формированию псориатической бляшки (Wang Y. et al., 2016).

На сегодняшний день псориаз рассматривается как Т-клеточно-опосредованное заболевание. Т-активированные лимфоциты определяются в инфильтратах околосоудистого пространства в проекции псориатических высыпаний, при этом часть Т-лимфоцитов характеризуется повышенной аффинностью к эпидермальным структурам и экспрессирует различные медиаторы воспалительного процесса с вовлечением адаптивного и врожденного иммунного ответа (Kormeili T. et al., 2004). В ответ на инфильтрацию активированных Т-хелперов увеличивается количество антигенпредставляющих клеток Лангерганса и дендритных клеток, это является доказательством участия клеточно-опосредованного иммунного механизма при данном дерматозе.

В настоящее время активно изучается роль CD4⁺ лимфоцитов (Т-хелперы 1 типа) и CD8⁺ лимфоцитов (Т-супрессоры) в иммунологических процессах при

псориазе (Choy E., 2007). Особо важное значение придается соотношению $CD4^+$ и $CD8^+$ положительных лимфоцитов. Так, $CD4^+$ клетки доминируют во время существования кожных высыпаний, а $CD8^+$ - во время их инволюции (Катунина О.Р., 2005). Описано повышение $CD4^+$ лимфоцитов в прогрессирующую фазу заболевания при практически нормальном содержании в стационарную, и снижение уровня $CD8^+$ лимфоцитов в стационарную фазу.

В ряде работ было доказано, что специфическое для псориатического процесса воспаление, протекающее по Th1-пути, коррелирует с такими хроническими метаболическими нарушениями, как инсулинорезистентность и атеросклероз, при этом связующим звеном может быть фактор некроза опухолей альфа, который является ключевым при псориатическом и атеросклеротическом процессах (Sikora-Grabka E. et al., 2011). При псориазе секретируемые активированными Т-хелперами медиаторы воспаления активируют синтез цитокинов и хемокинов, которые способствуют ускоренной пролиферации кератиноцитов, что, в итоге, приводит к их неполной дифференциации.

Т-хелперы 1 типа секретируют цитокины ИЛ-2, -3, ФНО- α , интерферон-гамма, колониестимулирующий фактор и ряд других. Th-2 клетки секретируют ИЛ-4, -5, -9, -10, -13 и другие (Gottlieb A.B. et al., 2003), являющиеся регуляторами синтеза антител и стимуляторами аллергических болезней.

По данным ряда исследований, у больных псориазом отмечается нарастание содержания провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6, повышение количества ИНФ- γ и отсутствие изменений в количественном эквиваленте содержания ИЛ-2 и ИЛ-4, что доказывает патогенетическую значимость «провоспалительного вектора» в девиации цитокинового профиля, соответствующего Th1-зависимому иммуновоспалительному процессу, который напрямую коррелирует с тяжестью псориатического процесса, большей площадью поражения и длительностью протекания как псориаза гладкой кожи, так и псориатического артрита (Кунгуров Н.В. и соавт., 2002; Balato A. et al., 2014). В механизме возникновения системной воспалительной реакции участвует ИЛ-6, способствующий формированию инсулинорезистентности в результате нарушения передачи внутриклеточного сигнала синтеза инсулина и активации гиперпродукции триглицеридов (ТГ) (Топычканова Е.П. и соавт., 2012). В свою очередь, провоспалительные цитокины

инициируют продукцию молекул адгезии эпидермальными и эндотелиальными клетками, что приводит к взаимодействию их с лейкоцитами (Murphy J.E. et al., 2000), последние экстравазируются и мигрируют в зону воспаления с дальнейшей тропностью к эпидермису (Christophers E., 2003). Дисрегуляция иммунокомпетентных клеток и гиперпродукция провоспалительных цитокинов обуславливают иммунное воспаление, пролиферацию кератиноцитов, проявляющиеся акантозом, паракератозом, нарушением микроциркуляции (Krueger J.G., 2002).

В литературе последних лет основное внимание отводится изучению участия различных интерлейкинов в развитии псориаза, и все новые данные свидетельствуют о патогенетической роли цитокинов при данной патологии. Так, интерферон-гамма, продуцируемый Th-1 лимфоцитами, активирует поверхностную экспрессию молекул адгезии на эпителиальных клетках (Prinz J.C., 2009) и обладает митогенным эффектом, реализующимся в отношении кератиноцитов (Wittmann M., 2005). Как полагает J.J. Voorhees (2000), высвобождение ИНФ- γ из Т-клеток в псориазных очагах можно считать ведущим фактором активации и пролонгации воспалительного процесса при псориазе. Многие авторы однозначно указывают на значительное повышение сывороточной концентрации интерферонов при псориазе, в частности, интерферона-гамма и корреляции его уровня с тяжестью заболевания (Jacob S.E. et al., 2003; Van der Fits L.I. et al., 2004).

Важным провоспалительным маркером в патогенезе псориазного поражения, по данным многих авторов (Кубанова А.А. и соавт., 1998; Kormeili T. et al., 2004), является фактор некроза опухолей альфа. ФНО- α оказывает стимулирующее действие на различные иммунокомпетентные клетки (гранулоциты, моноциты, лимфоциты), что способствует гиперпродукции ряда провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИНФ- γ , а также вазоактивного кишечного пептида и молекул адгезии (Victor F.L. et al., 2003). ФНО- α стимулирует выработку эпидермоцитами цитокина ИЛ-6, который участвует в пролиферации кератиноцитов (в данном случае способствует гиперпролиферации кератиноцитов), и цитокина ИЛ-8, участвующего в инфильтрации дермы гранулоцитами (Prinz J.C., 2009). Таким образом, нарушение пролиферации

эпидермоцитов при псориатическом процессе во многом может поддерживаться гиперпродукцией ФНО- α и эпидермального фактора роста и напрямую коррелирует с тяжестью псориатической болезни (Хайрутдинов В.Р. и соавт., 2007).

Большой интерес исследователей вызывает роль ИЛ-17, как эффектора Th-17-клеток, в патогенезе иммунного воспаления при псориазе. Есть данные о том, что именно ИЛ-17 стимулирует кератиноциты к синтезу хемокинов, цитокинов и других провоспалительных медиаторов (Lynde C.W. et al., 2014). В связи с этим ИЛ-17 становится мишенью для новых методов терапевтического воздействия на иммуно-воспалительные механизмы при псориазе.

Данные о цитокиновом статусе больных псориазом и метаболическим синдромом немногочисленны и противоречивы. Так, в исследовании M.J. Brito-Luna et al. (2016) не было выявлено корреляционной связи между уровнем ИЛ-12, ИЛ-22, ИЛ-23 и индексом PASI при сочетании псориаза и МС, однако уровень ИЛ-23 позитивно коррелировал с концентрацией глюкозы в крови. По мнению A. Chiricozzi et al. (2016), повышенная при псориазе продукция таких цитокинов, как ИЛ-17 и ФНО- α , не только поддерживает хроническое воспаление, но также и потенцирует инсулинорезистентность, усугубляет дислипидемию. Наряду с этим, цитокины, продуцируемые при метаболическом синдроме жировой тканью, вносят свой вклад в провоспалительный статус организма. Как указывают E. Sikora-Grabka et al. (2011), хроническое воспаление является связующим звеном между псориазом и множеством компонентов метаболического синдрома.

Однако, несмотря на имеющиеся работы по данной теме, патогенетическая роль цитокинов при псориазе, особенно в сочетании с метаболическим синдромом, представляется на сегодняшний момент неоднозначной и требующей дальнейшего изучения.

1.1.4. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе псориаза

Биохимические процессы в организме протекают при участии реакций свободнорадикального окисления, привлекающего в последние годы внимание все большего числа исследователей (Зайцев В.Г., 2001; Sohal R.S. et al., 2007). При изменении механизмов регуляции окислительно-восстановительных процессов с

преобладанием свободнорадикального окисления и избыточным накоплением активных форм кислорода (АФК), продуктов перекисного окисления липидов, существенно повреждаются биомембраны, что в настоящее время признается универсальной неспецифической основой патогенеза большинства заболеваний.

У больных псориазом установлены патологические сдвиги в функционировании системы, регулирующей процессы ПОЛ, что имеет важное патогенетическое значение, поскольку усиление активности свободнорадикальных процессов в организме инициирует клеточную гиперпролиферацию и нарушения микроциркуляции за счет изменения функциональных и химических свойств мембран (Исаков С.А. и соавт., 2004; Rozenblit M., 2009). Образующиеся токсические продукты пероксидации способны за счет модификации белков соединительной ткани способствовать образованию протеинов с новыми антигенными свойствами, создавая тем самым благоприятные условия для синтеза аутоантител, принимающих, как известно, активное участие в прогрессировании и генерализации дерматоза (Шарапова Г.Я. и соавт., 1989; Шилов В.Н. и соавт., 2000).

G. Kroemer et al. (1995) указывают на роль АФК в стимуляции апоптоза - программированной гибели клеток путем раскрытия каналов мембраны для белка, находящегося в межмембранном пространстве и запускающего этот процесс. Усиление процессов пероксидации, являющихся ключевым патогенетическим механизмом при псориазе, приводит к разрушению клеточных мембран и ухудшению течения кожного процесса (Позднякова Л.А. и соавт., 2008).

Микроциркуляторные нарушения в дерме при псориазе сопровождаются изменениями кислородного режима в коже, что доказывается не только прямыми измерениями концентрации кислорода в ней, но и определенными метаболическими сдвигами (Шарапова Г.Я. и соавт., 1989). Развивающаяся гипоксия микроциркуляторного типа представляется одним из важнейших моментов индукции перекисного окисления липидов. М.С. Гончаренко и соавт. (1985) сообщили, что в фазе обострения псориаза в сыворотке крови больных и мембранах эритроцитов значительно повышено содержание диеновых конъюгатов

(ДК) и малонового диальдегида (МДА). В процессе терапии концентрация МДА в сыворотке крови и мембранах эритроцитов нормализовалась, а содержание ДК по-прежнему оставалось относительно высоким.

На повышенную активность процессов перекисного окисления липидов в фазе обострения заболевания указывают также Т.Н. Трунина (1998), К. Baz et al. (2003). С.А. Исаков и соавт. (2004) установили, что при рецидиве псориаза резко активируются процессы ПОЛ на фоне выраженного угнетения активности ферментов-антиоксидантов - супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. В.С. Полкановым с соавт. (1987) у больных псориазом оценена интенсивность процессов ПОЛ по содержанию ДК, гидроперекисей липидов и МДА, а состояние антиоксидантной системы (АОС) - по активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы. Установлено выраженное повышение интенсивности процессов ПОЛ и снижение активности АОС, особенно в прогрессирующей стадии болезни.

В ряде исследований выявлена интенсификация перекисного окисления липидов при псориазе с образованием большого количества свободных радикалов, приводящих к необратимым последствиям в структуре и функции клеточных мембран (Дакиева Л.М., 2003; Сарварова Н.З. и соавт., 2007). Косвенным подтверждением интенсификации ПОЛ при псориазе является значительное снижение полиненасыщенных жирных кислот, которые являются основными субстратами для действия свободных радикалов. Это объясняется минимальной энергией разрыва связи С-Н-альфа (по отношению к двойной связи) углеродного атома. При этом, в результате цепи химических превращений в организме отмечается увеличение концентрации продуктов окисления - малонового альдегида, диеновых конъюгатов и других (Kokcamı I. et al., 1999; Dashchuk A.M. et al., 2003).

Показано, что активность процессов ПОЛ определяется формой и тяжестью течения псориаза (Russo P.A., 2004). Так, были зарегистрированы более высокие показатели ДК, МДА и активности гидролаз у больных распространенным экссудативным псориазом с тяжелым клиническим течением, в то время как у

пациентов с легким течением псориаза концентрация в сыворотке крови ДК и МДА не отличалась от контрольных значений. И.И. Мавров и соавт. (1987), В.С. Полканов и соавт. (1987) указывают на взаимосвязь высокого уровня МДА и клинической активности псориаза. Увеличение содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов коррелирует с тяжестью течения псориаза, причем авторы подчеркивают, что включение в комплексную терапию антиоксидантов вызывает относительно быстрое разрешение высыпаний и улучшает результаты лечения.

Описаны молекулярные механизмы патогенеза псориаза, связанные с активацией процессов перекисного окисления липидов в результате нарушения активности церулоплазмينا, трансферрина, прооксидантных металлопротеинов - цитохромов P558 (III), 558 (IV) (Briganti S. et al., 2003).

В качестве естественного регулятора процессов ПОЛ выступает соотношение между продукцией АФК и активностью антиоксидантной системы (Зайцев В.Г., 2001; Ramley A.G., 1998).

Выделяют ферментативное и неферментативное звенья антиоксидантной системы. Неферментативное звено АОС в организме человека представляют убихинон, токоферол, трансферрин, церулоплазмин, тиоловые соединения и другие (Исаков С.А. и соавт., 2004). Главными ферментативными компонентами системы защиты организма от активных форм кислорода являются супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза.

По данным большинства исследований, у больных псориазом отмечается недостаточный антиоксидантный потенциал. Например, в исследованиях Т. Kobayashi et al. (1991) уровень СОД был снижен как в крови, так и в псориатическом эпидермисе. G. Drewa et al. (2002) установили значительное снижение активности антиокислительных ферментов (СОД и каталазы) в эритроцитах пациентов с различной продолжительностью и степенью тяжести псориаза. I. Kokcamı, M. Naziroglu (1999), изучив содержание в плазме крови восстановленного глутатиона и глутатионпероксидазы, показали, что у больных псориазом активность последней была ниже, чем у здоровых лиц, а содержание

МДА в эритроцитах значительно превышало контрольные показатели.

Результаты исследования состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при псориазе часто противоречивы (Bobyntsev I. et al., 2015; Uczniak S. et al., 2016). В прогрессирующей стадии псориаза многие авторы обнаружили повышение продуктов липопероксидации в плазме крови со снижением и приближением к физиологическому уровню в стадии ремиссии (Nemati H. et al., 2014), а также депрессию антиоксидантной системы (Исаков С.А. и соавт., 2004; Vacchetti T. et al., 2013).

По данным ряда исследователей, у больных псориазом отмечается ферментативная недостаточность системы биоантиоксидантов, активация процессов свободнорадикального окисления (повышение концентрации малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, гидроперекиси липидов), увеличение концентрации церулоплазмينا и снижение α -токоферола (Казимирко В.К. и соавт., 2014; Akhyani M. et al., 2007).

М.В. Тлупова (2007) показала, что у больных псориазом отмечается активация свободнорадикальных процессов с повышением тетразолиевой активности и уровня МДА в плазме крови, а также угнетение антиоксидантной системы, проявляющееся снижением уровня церулоплазмينا в плазме и уменьшением активности каталазы в эритроцитах. По мнению автора, полученные при комплексной оценке активности прооксидантной и антиоксидантной систем крови у больных псориазом данные могут быть использованы в качестве дополнительных критериев для оценки тяжести псориатического процесса, эффективности терапевтических мероприятий, а также для прогнозирования возникновения рецидивов заболевания.

Активация ПОЛ при псориазе оказывает важное влияние на состояние липидного обмена. Установлено, что частицы липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) обладают целым набором физиологических функций, включая противовоспалительный и антиоксидативный эффекты (Esteve E. et al., 2005). При псориазе, в условиях окислительного стресса, отмечается прогрессирующее снижение биологических функций ЛПВП, в том числе антиатерогенной,

противовоспалительной и антиоксидантной активности (He L. et al., 2014). При этом активность ПОЛ может и не сопровождаться снижением уровня ХС ЛПВП в крови, но способна вызывать нарушение состава данных частиц, в частности, содержания в них апопротеина AI (Holzer M. et al., 2012). Другим патогенетически важным следствием активации ПОЛ является оксидативная модификация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), значительно повышающая атерогенность данных частиц (He L. et al., 2014). Важное значение имеет тот факт, что 3-й подтип ЛПВП (ЛПВП 3) в норме препятствует окислению липопротеинов низкой плотности (Kontush A. et al., 2006). Соответственно, при дефиците ЛПВП 3 у больных псориазом усиливается оксидативная модификация ЛПНП, вследствие чего повышается атерогенный потенциал.

Суммируя большинство известных научных фактов, можно считать, что повышение активности процессов свободно-радикального окисления и высокая активность гидролаз играют важную роль в патогенезе псориаза.

Таким образом, на основании современных исследований можно сделать вывод, что в патогенезе псориаза важную роль играют нарушения в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма. Однако, несмотря на вероятную патогенетическую роль усиления активности ПОЛ при псориазе, сведения в литературе об изменении свободно-радикального окисления у больных при различных формах заболевания, стадиях процесса и на фоне лечения неоднозначны, а порой даже противоречивы. Кроме того, в изученной литературе мы не нашли исчерпывающей информации о состоянии отдельных компонентов системы ПОЛ и АОС при псориазе с учетом сопутствующих заболеваний, в частности, метаболического синдрома, что и послужило мотивацией к углубленному изучению именно этого вопроса.

1.2. Коморбидность при псориазе

Коморбидность – это сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого, если частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения. В

многочисленных научных работах были представлены данные о связи псориаза и различных соматических заболеваний (Gisondi P. et al., 2010; Ni C. et al., 2014; Machado-Pinto J. et al., 2016). Наиболее часто встречается сочетание псориаза с метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, депрессией и раком. Механизмы коморбидности многообразны и нередко являются результатом синергического действия общих факторов риска (Коротаева Т.В. и соавт., 2016).

1.2.1. Псориаз и сердечно-сосудистые заболевания

В ряде исследований показано, что пациенты с псориазом имеют повышенный риск развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и кальцификации коронарных артерий (Коротаева Т.В. и соавт., 2016; Binus A.M. et al., 2012). Отмечается повышение частоты встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, гипертоническую болезнь, острые нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, а также сахарного диабета, гиперлипидемии, ожирения (Kumar S. et al., 2013; Armstrong A.W. et al., 2015).

В метаанализе C. Hogueau et al. (2013), охватившему 33 обсервационных исследования, обнаруженных в базах данных Embase, Medline и Cochrane Library databases за период с 1980 по 2011 годы, было установлено, что у больных псориазом повышен риск инфаркта миокарда в 1,25-1,57 раза по сравнению с общей популяцией, риск атеросклеротического поражения коронарных артерий - в 1,19-1,84 раза, особенно при клинически выраженных формах псориаза и его раннем начале. Механизмы коморбидности псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний во многом не ясны и являются предметом дальнейших исследований, однако несомненным общим патогенетическим фактором этих видов патологии является хроническое системное воспаление, эндотелиальная дисфункция и дислипидемия (Коротаева Т.В. и соавт., 2016; Garg N. et al., 2016).

Одним из наиболее часто упоминаемых в литературе механизмов является наличие при псориазе системного воспаления, которое также, по современным

представлениям, признается одним из компонентов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний – атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) (Bahrami H. et al., 2016). Системное воспаление при псориазе характеризуется повышением в крови неспецифических маркеров воспаления, таких, как С-реактивный протеин, ФНО- α , интерферон- γ , а также иммунных клеток – Т-хелперов 1 и Th17. При этом повышение воспалительных маркеров в крови отражает активность воспаления, имеющего место в коже (Suarez-Farinas M. et al., 2011).

В недавнем исследовании N. Garg et al. (2016) определяли показатель «толщина комплекса интима-медия» как раннего признака развивающегося атеросклероза сонных артерий, липидный спектр крови и активность провоспалительных цитокинов у пациентов с псориатическим артритом. Авторы сделали вывод о том, что избыточная продукция провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) и эндотелиальная дисфункция вовлечены в инициацию и прогрессирование атеросклероза у больных псориазом.

Одним из важнейших медико-социальных последствий коморбидности является снижение продолжительности жизни больных псориазом, так как ведущей причиной смертности этой категории больных являются сердечно-сосудистые заболевания (Garg N. et al., 2016). В частности, было отмечено, что определенный по шкале SCORE риск фатальных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет у больных псориазом более высокий, чем у лиц контрольной группы (Кондратьева Ю.С. и соавт., 2016).

1.2.2. Псориаз и метаболический синдром

Одним из частых коморбидных состояний псориаза является метаболический синдром (Bostoen J. et al., 2014; Salihbegovic E.M. et al., 2015).

Впервые термин «метаболический синдром» появился в медицинской литературе в 1967 г. (Janke K. et al., 1969), однако стал широко известным благодаря работам G.M. Reaven (1988). Метаболический синдром представляет собой сочетание патогенетически связанных между собой метаболических,

гемодинамических и гормональных нарушений, ускоряющих развитие и прогрессирование атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД-2) (Ройтберг Г.М., 2007; Дедов И.И. и соавт., 2008). При этом возможен дисбаланс, затрагивающий несколько видов обмена: углеводный, жировой, белковый, а также связанные с ними электролитный, пуриновый и другие (Alberti K.G. et al., 2005).

Термином «метаболический синдром» определялась ассоциация ожирения с нарушениями толерантности к глюкозе, гиперинсулинемией как маркера инсулинорезистентности, с повышением уровней свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов в плазме крови как индикаторов дислипидемии (Диагностика и лечение метаболического синдрома: российские рекомендации ВНОК, 2007; Chen Y. et al., 2008).

Согласно рекомендациям по ведению больных с метаболическим синдромом Министерства здравоохранения РФ 2013г., данное состояние характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии (АГ).

В развитых странах мира распространенность метаболического синдрома среди населения старше 30 лет составляет 10-20%, а среди лиц в возрасте старше 60 лет встречается в среднем у 40% населения (Ford E.S. et al., 2002, 2004; Lorenzo S. et al., 2006). По данным мета-анализов (Guize L. et al., 2007; Roger V.L. et al., 2012) распространенность МС в мире колеблется от 10,3% до 23,4 % (по критериям IDF). На основании обследования репрезентативной выборки жителей США было проведено математическое моделирование выявляемости метаболического синдрома, которое дало основание считать, что МС имеют 47 миллионов человек США (Ford E.S. et al., 2002). Частота МС в США в группе населения старше 18 лет по критериям АТР-III равняется 20,5% (Sumner A.D. et al., 2012). В Малайзии метаболический синдром, диагностированный по критериям IDF, регистрируется в 27,5% и его распространенность зависит от этнического фактора (Rampal S. et al.,

2012). В Португалии метаболический синдром выявляется в 27,5% случаев (Fiuza M.N. et al., 2008). В России метаболический синдром регистрируется по критериям АТР-III у 20,6% (Mamedov M. et al., 2007). Некоторые ученые прогнозируют увеличение распространенности МС в популяции в ближайшие годы до 50% (Ford E.S. et al., 2004; Zimmet P. et al., 2005).

Существуют определенные возрастные и гендерные особенности распространения метаболического синдрома в популяции. Так, в возрастных группах от 20 до 49 лет МС чаще отмечается у мужчин, в группах 50-69 лет распространенность его практически одинакова у мужчин и женщин, а у лиц старше 70 лет метаболический синдром чаще наблюдается у женщин (Беляков Н.А. и соавт., 2005).

На сегодняшний день известно не менее 7 критериев диагноза метаболического синдрома, предложенных различными международными организациями – ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения), EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance), NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program -Adult Treatment Panel III), AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), IDF (International Diabetes Federation), Международным институтом метаболического синдрома, Всероссийским научным обществом кардиологов.

Ввиду одновременного использования в мировой практике большого количества различных систем оценки метаболического синдрома, в 2009 году была предпринята попытка выработать международный консенсус для снятия противоречий в дефинициях данного синдрома. Согласование определения метаболического синдрома было утверждено такими организациями, как IDF, NHLBI (Национального института сердца, легких и крови США), ВОЗ, IAS (Международного общества атеросклероза) и IASO (Международной ассоциации по изучению ожирения) (Alberti K.G. et al., 2009).

В нашей стране, с учетом этнических и генетических особенностей, образа жизни, питания и других факторов, была проведена адаптация диагностических признаков метаболического синдрома, что нашло отражение в рекомендациях по

ведению пациентов с метаболическим синдромом, разработанных экспертами Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2013 году. Согласно данному документу, основной критерий МС – это центральный (абдоминальный) тип ожирения: окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. К дополнительным критериям относятся: уровень АД >140 и 90 мм рт.ст. (или лечение АГ препаратами); повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л; снижение уровня ХС ЛПВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин; повышение уровня ХС ЛПНП $>3,0$ ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 часа после нагрузки 75 г безводной глюкозы $\geq 7,8$ и $<11,1$ ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее $7,0$ ммоль/л; нарушенная гликемия натощак (НГН) - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $<7,0$ ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 часа составляет менее $7,8$ ммоль/л; комбинированное нарушение НГН/НТГ - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $<7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 часа при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) $\geq 7,8$ и $<11,1$ ммоль/л. Достоверным метаболический синдром считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

Роль ожирения в генезе метаболического синдрома может быть представлена следующим образом. Избыточное накопление жировой ткани (особенно висцеральной) способствует развитию инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, которая в настоящее время рассматривается в качестве самостоятельного фактора, потенцирующего развитие ИБС, артериальной гипертензии и её осложнений (инсульта) (Чазова И.Е. и соавт., 2002; Boden-Albala B. et al., 2008). Увеличение массы тела за счет накопления висцеральной жировой ткани повышает риск развития артериальной гипертонии и ряда других сердечно-сосудистых заболеваний. С увеличением распространенности метаболического синдрома отмечается рост сахарного диабета типа 2 и заболеваний, связанных с атеросклерозом, занимающих в настоящее время по оценкам экспертов ВОЗ 1-е место среди причин смертности населения индустриально развитых стран мира

(Ajjan R.A. et al., 2006).

Воспаление играет значимую роль в патогенезе метаболического синдрома, так как адипоцитами висцеральной жировой ткани активно секретируются воспалительные цитокины (Dandona P. et al., 2005). Так, ФНО- α вызывает ингибирование активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирование тирозина – субстрата инсулинового рецептора, что приводит к инсулинорезистентности (Hotamisligil G.S. et al., 1993). Развитию инсулинорезистентности при ожирении способствуют также и такие воспалительные цитокины и медиаторы, как - ИЛ-1, ИЛ-6, MCP-1 и другие, активно секретируемые адипоцитами и мигрирующими в жировую ткань моноцитами, тучными клетками и Т-лимфоцитами.

В ряде работ были опубликованы результаты исследования биомаркера воспалительного процесса - высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) у лиц с ожирением и метаболическим синдромом, выявившие его повышенный уровень в крови (Guven A. et al., 2006; Nakamura H. et al., 2008). Некоторые авторы предполагают, что повышенный уровень hsCRP является одним из компонентов MC (Garcia V.P. et al., 2016). По данным Framingham Heart Study, наличие метаболического синдрома повышает риск сердечно-сосудистой патологии у мужчин и женщин в 2,5 и 1,58 раза, риск развития сахарного диабета в 4,76 и 5,66 раза соответственно (Grundy S.M., 2007; Setty A.R. et al., 2007).

Согласно результатам ряда крупных эпидемиологических исследований (PPS, EPIC, HOPE), абдоминальное ожирение является значимым риском смерти (Гинзбург Е.Б. и соавт., 2015; Gaglione M.M., 2009; Schneider H.J. et al., 2009). В ряде исследований установлено, что с увеличением окружности талии резко увеличивается риск развития СД 2 типа (Alvim R. et al., 2014).

Избыточная масса тела и ожирение 1-й степени характеризуются возрастанием метаболической активности нейтрофилов и вовлечением в иммунный ответ лимфоцитов Т-клеточного звена: зрелых Т-клеток (CD3+, CD19+), Т-хелперов (CD3+, CD4+) и Т-цитотоксических клеток (CD3+, CD8+). При ожирении 2–3-й степени наблюдается увеличение в крови количества

цитотоксических лимфоцитов (NK-клеток (CD3+, CD16+, CD56+) и T-NK-клеток (CD3+, CD16+, CD56+)) и уровня ФНО- α (Салихова А.Ф. и соавт., 2013). Наряду с этим, избыточная масса тела и ожирение при метаболическом синдроме сопровождаются вовлечением системного воспаления, увеличением уровня ИЛ-6. Обнаружена последовательность включения различных звеньев иммунной системы в патологический процесс и вовлечение лимфоцитов с цитотоксическими свойствами - NK-клеток (CD3+, CD16+, CD56+) и T-NK-клеток (CD3+, CD16+, CD56+) (Титов В.Н., 2014; Гинзбург Е.Б. и соавт., 2015).

При метаболическом синдроме выявлены закономерности изменения функциональных звеньев иммунной системы, сопряженные с нарушениями липидного и углеводного обменов (Салихова А.Ф. и соавт., 2013; Chen Y. et al., 2008).

По данным систематического обзора, проведенного S. Singh et al. (2016) по базам данных MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register, SCOPUS (1946-2016) и включавшего 28 939 участников, было установлено, что псориаз встречается у пациентов с метаболическим синдромом в 1,39 – 4,49 раза чаще, чем в популяции в целом. В то же время, у пациентов с псориазом достоверно более часто встречаются отдельные компоненты метаболического синдрома: артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, снижение уровня ХС ЛПВП, нарушенная толерантность к глюкозе (Uczniak S. et al., 2016).

Возникновение псориаза и ожирения чаще ассоциировано с наследственностью, а наличие ожирения у родственников может являться неблагоприятным прогностическим фактором по псориазу (Микрюков А.В., 2013; Correia B. et al., 2015; Coimbra S. et al., 2016).

Как указывают A. Chiricozzi et al. (2016) в систематическом обзоре по базам данных PubMed Medline, патогенетическая связь псориаза и метаболического синдрома во многом не ясна и представляет предмет многочисленных исследований. Несомненно установленными общими механизмами этих видов патологии является хроническое воспаление и инсулинорезистентность. У больных псориазом регистрируется повышенная пролиферация кератиноцитов,

стимулируемая Th1 и Th17 лимфоцитами, с другой стороны, жировая ткань, секретируя такие адипокины, как висфатин, лептин, адипонектин и другие, не только регулирует липидный и углеводный обмены, но и потенцирует системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию (Chiricozzi A. et al., 2016).

Представляет большой интерес тот факт, что у больных псориазом повышена частота выявления инсулинорезистентности, которая также является постоянным компонентом метаболического синдрома.

По данным некоторых авторов (Kothiwala S.K. et al., 2016; Uczniak S. et al., 2016), увеличение числа компонентов метаболического синдрома ассоциируется с нарастанием тяжести кожных проявлений псориаза, а у пациентов с псориазом обнаруживается повышенная частота выявления артериальной гипертензии, абдоминального ожирения и сахарного диабета.

Общие патогенетические черты псориаза, как хронического воспалительного заболевания, и метаболического синдрома, как состояния, обусловленного абдоминальным ожирением, при котором жировая ткань продуцирует большое количество провоспалительных цитокинов, подчеркивают многие исследователи (Armstrong A.W. et al., 2013; Coimbra S. et al., 2016).

В связи с широким распространением метаболического синдрома в популяции (от 10,6% в Китае до 24% в США), проблема его диагностики и лечения, особенно в сочетании с коморбидной патологией, в последние годы является одной из актуальных проблем медицины.

1.2.2.1. Особенности нейрогормональных нарушений при псориазе и метаболическом синдроме

Данные многих исследований свидетельствуют о том, что при метаболическом синдроме нарушается тонкая регуляция функционирования оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» (ГГН), что приводит к повышению уровня кортизола в циркулирующей крови (Góth M. et al., 2005; Baudrand R., Vaidya A., 2015). Механизмы указанной дисрегуляции пока не установлены.

Нарушение контроля функций гипофиза со стороны гипоталамуса приводит

к усилению секреции и выделению в систему циркуляции повышенного количества адренокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина и ряда других тропных гормонов. Кора надпочечников при избыточной стимуляции АКТГ отвечает усиленной продукцией кортизола (Казиханова С.Р., 2012). Вместе с тем, при ожирении отмечается снижение чувствительности АКТГ к тормозящему влиянию кортизола, что также способствует повышению уровня последнего в циркуляции (Благосклонная Я.В. и соавт., 2001). Гиперкортизолемиа способствует накоплению жировой ткани по центральному типу, развитию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, дислипидемии, артериальной гипертензии.

По данным Р. Björntorp и R. Rosmond (2000), у лиц с метаболическим синдромом часто определяется повышение стресс-зависимой экскреции кортизола со слюной, причиной которой может служить гиперактивность ГГН-оси в условиях длительно существующего стресса, а повышенная продукция кортизола ассоциируется с развитием инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, дислипидемии и артериальной гипертензии, которые являются компонентами метаболического синдрома.

Метаболический синдром имеет много общих черт с синдромом Кушинга (Благосклонная Я.В. и соавт., 2001; Góth M. et al., 2005), включая нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, дислипидемию, ожирение, что свидетельствует о дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. О повышенной ее активности у пациентов с метаболическим синдромом свидетельствуют увеличение уровня кортизола в крови в утренние часы и усиленный ответ на тест с кортикотропином. Ключевым ферментом, метаболизирующим кортизон в биологически активный кортизол, является 11β-гидроксистероид-дегидрогеназа. Повышенная экспрессия данного фермента в жировой ткани может вести к развитию центрального ожирения и нарушенной толерантности к глюкозе.

При метаболическом синдроме нарушается регуляция ГГН-оси по принципу «обратной связи» с участием центральных глюкокортикостероидных рецепторов, чему способствует полиморфизм гена, регулирующего экспрессию данных

рецепторов (Golub M.S., 2001). Не исключено, что в перспективе в лечении ожирения и метаболического синдрома станут применяться препараты, направленные на ингибирование энзимов, участвующих в стероидогенезе, а также антагонисты глюко- и минералокортикоидных рецепторов (Baudrand R., Vaidya A., 2015).

На сегодняшний день неясным остается вопрос о том, вызывается ли гиперактивность гипофиза и коры надпочечников повышенной продукцией кортикотропин-рилизинг гормона либо какими-то другими, отличными от физиологических, механизмами.

В этом отношении внимание исследователей привлекает роль лептина в развитии абдоминального ожирения (Lago F., 2009; Kelesidis T., 2010). Есть основания считать, что гиперлептинемия, часто выявляемая у лиц с метаболическим синдромом, оказывает стимулирующее влияние на гипоталамические рилизинг-факторы, в том числе, на АКТГ (Титов В.Н., 2014). Это обуславливает, в определенной мере, наличие нерезко выраженного состояния гиперкортицизма у лиц с метаболическим синдромом.

В отличие от физиологических условий, при ожирении лептин перестает играть функцию «регулятора насыщения пищей», вследствие чего развивается гиперлептинемия и лептинорезистентность (Чубенко Е.А. и соавт., 2011). Гиперлептинемия ассоциируется с дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, артериальной гипертензией. Кроме того, избыток лептина в циркулирующей крови сопровождается эндотелиальной дисфункцией, усилением перекисного окисления липидов, повышением продукции провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , -6, -8, ФНО- α (Беспалова И.Д., 2014; Булатова И.А. и соавт., 2014). Вызывает большой интерес полученные в последние годы сведения об участии лептина в регуляции не только углеводного и липидного обменов, но и ряда нейроэндокринных и иммунных функций организма (Mantzoros C.S., 2001; Blüher S., 2009). Согласно исследованиям С.И. Довжанского и С.Р. Утца (1992), Л.В. Силиной (2002) изменения в системе гипофиз - кора надпочечников, установленные на разных стадиях развития псориаза, позволяют рассматривать

данный дерматоз как «болезнь адаптации».

В последнее десятилетие уделяется большое внимание изучению роли нейропептидов в патогенезе псориаза: вазоактивного интестинального пептида (VIP), субстанции P (SP), ген-кальцитонинового пептида (CGRP). I.T. Harvima et al. (1993), C. Pincelli et al. (1994), E. Panconesi, G. Hautmaiui (1995) пришли к выводу, что стресс может стимулировать изменения в псориатически измененной коже, увеличивая содержание нейропептидов на фоне снижения активности ферментов, разлагающих нейропептиды. Авторы предполагают, что эмоциональное напряжение реализуется через воздействие нейропептидов на кератиноциты.

В ряде научных работ изучены свойства пептидов нейрогипофиза – АКТГ и меланоцитстимулирующих гормонов, которые наряду с собственными фрагментами и синтетическими аналогами, относятся к так называемым меланокортинам. Именно меланокортины ускоряют восстановление поврежденных нервов и созревание нервно-мышечной системы, а также оказывают противовоспалительное и жаропонижающее действия, взаимодействуют с опиоидной системой, влияют на болевую чувствительность и сердечно-сосудистую систему, вызывают снижение потребления пищи и веса тела, влияют на функционирование экзокринных желез (Хасаншина Э.Р., 2011).

При изучении функций пептидов семейства меланокортинов (N-концевых фрагментов АКТГ, ряда фрагментов проопиомеланокортина и их синтетических аналогов) было выявлено наличие у них способности регулировать обучение, внимание и поведение. Для этих пептидов характерны нейропротекторная и нейрорегенеративная активность как в центральной, так и в периферической нервной системе (Левицкая Н.Г. и соавт., 2003).

Поскольку ожирение и связанные с ним хроническое воспаление, оксидативный стресс являются своего рода связующим звеном между псориазом и метаболическим синдромом (Coban M. et al., 2016; Chiricozzi A. et al., 2016), то оценка уровня АКТГ, кортизола, лептина и регуляторных пептидов у больных с данной коморбидностью представляет значительный интерес. Однако, этот вопрос в современной литературе практически не освещен, что дает основание для

проведения исследований в данном направлении.

1.2.2.2. Состояние липидного обмена у больных псориазом и метаболическим синдромом

Наиболее ранними проявлениями метаболического синдрома, наряду с ожирением, являются дислипидемия и артериальная гипертензия. Атерогенная дислипидемия характеризуется увеличением в крови содержания триглицеридов и снижением содержания ХС ЛПВП в сочетании с повышением концентрации аполипопротеина В и мелких плотных частиц ЛПНП. Наиболее частый вариант дислипидемии при метаболическом синдроме – «липидная триада»: гипертриглицеридемия, низкая концентрация ХС ЛПВП и повышенная - ХС ЛПНП. Сочетание гиперинсулинемии, повышенного уровня аполипопротеина В, увеличение фракции мелких плотных частиц ЛПНП известно как «атерогенная метаболическая триада» (Дедов И.И. и соавт., 2008).

Избыточное поступление в печень свободных жирных кислот вследствие высвобождения их из жировой ткани, являющихся субстратами для синтеза триглицеридов, приводит к увеличению продукции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). В то же время при инсулинорезистентности, свойственной для метаболического синдрома, элиминация ЛПОНП и ЛПНП снижена вследствие уменьшения активности липопротеинлипазы. Уровень ЛПВП, напротив, снижается, так как для их образования необходимы апопротеины и фосфолипиды, высвобождающиеся из ЛПОНП и ЛПНП в процессе их липолиза. Кроме того, при инсулинорезистентности происходят изменения в составе ЛПНП, характеризующиеся повышением содержания белка и уменьшением количества эфиров холестерина. В результате формируются более мелкие и плотные ЛПНП, характеризующиеся высокой степенью атерогенности. К другим качественным изменениям спектра ЛПНП можно отнести повышенное окисление ЛПНП. Гликированные апопротеины более подвержены окислению, что повышает их атерогенность, усиливая захват частиц в атерому. Окисленные ЛПНП нарушают сосудистую функцию, ингибируя нормальную вазодилатацию и повышая

пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Исследования показывают связь абдоминального ожирения и гипертриглицеридемии с прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (Bayturan O. et al., 2010; Danielsen K. et al., 2015).

Сочетание гипертриглицеридемии и низкого уровня ХС ЛПВП является неблагоприятным прогностическим фактором для развития ишемической болезни сердца, и такая комбинация считается потенциально атерогенной (Trigatti B.L. et al., 2015). Подобные изменения связаны с количеством висцерального жира, причем связь между ожирением и ХС ЛПВП более выражена у мужчин (Clark M. et al., 2016; Erikci E.M. et al., 2016).

Анализ показателей липидного спектра крови у больных с избыточной массой тела и ожирением позволил установить, что у 85,1% больных наблюдалась дис- и/или гиперлипопротеидемия, и лишь у 14,9% - нормальные значения липидограммы (Драпкина О.М. и соавт., 2007). У 20,2% больных выявлены признаки липидной триады, что характерно для метаболического синдрома. Большинство показателей липидов в обеих группах существенно не превышали референсных, однако значения индекса атерогенности у больных с ИМТ > 25 кг/м² были выше максимального уровня нормы в среднем в 1,94 раза, а у больных без повышения ИМТ – в 1,41 раза.

Указанные липидные нарушения не являются уникальными только для метаболического синдрома. Исследователи отмечают, что у пациентов с псориазом уровень общего ХС, триглицеридов и ЛПНП выше по сравнению с контрольной группой, а уровень ХС ЛПВП – ниже, однако взаимосвязь тяжести заболевания и липидного профиля прослеживается не всегда (Перламутров Ю.Н. и соавт., 2013; Dreiherr J. et al., 2008; Shenoy C. et al., 2015).

На основании результатов исследований фракций липидов в мембранах эритроцитов у больных псориазом было установлено, что в прогрессирующей стадии заболевания наблюдалось достоверное снижение содержания фосфолипидов и свободного холестерина наряду с повышением СЖК, триглицеридов и эфиров ХС (Akhyani M., 2007). Улучшение картины

псориазического процесса сопровождалось повышением процентного содержания фосфолипидов, а также снижением триглицеридов и эфиров ХС (Кешилева Р.К. и соавт., 2010; Бурханова Н.Р. и соавт., 2014). Изменения в липидном обмене при псориазе некоторые авторы рассматривают как триггерные механизмы, приводящие к оксидативному стрессу и активации перекисного окисления липидов (Шилов В.Н. и соавт., 2000; Прохоренков В.И. и соавт., 2002; Перламутров Ю.Н. и соавт., 2013; Uczniak S. et al., 2016).

1.3. Характеристика психоэмоциональных расстройств при псориазе

Тесная связь кожи и нервной системы в процессе эмбриогенеза, а также субъективная и объективная значимость состояния кожи для индивидуума, объясняют особое место пораженного кожного покрова среди множества заболеваний, сопровождающихся нервно-психическими нарушениями. Взаимовлияние психического и соматического проявляется здесь наиболее демонстративно в силу специфичности кожи, следствием чего является высокая частота встречаемости нервно-психических расстройств при дерматозах.

По данным масштабных эпидемиологических исследований, сочетание псориаза и психических расстройств достаточно высоко и колеблется в пределах 30-40% (Gieler U. et al., 1995; Picardi A., 2005).

От 20 до 89% пациентов связывают развитие псориаза и возникновение рецидивов с тяжелыми психическими потрясениями и выраженными негативными эмоциями (Nevitt G.J. et al., 1996; Gupta M.A., 1998). Большинство авторов, подчеркивая психогенное воздействие косметического дефекта на личность, рассматривают его как самый значимый фактор в нарушениях межличностных взаимоотношений, в развитии психологического дискомфорта, и, в конечном итоге, в снижении качества жизни (Richards H.L. et al., 2001). В исследованиях Н. Yasuda et al. (1990) 41,7% пациентов оценили изменение своего внешнего вида как самое плохое последствие псориаза. J. Schmitt et al. (2015) подчеркнули, что поражение рук, живота и гениталий оказывает самое сильное негативное влияние на психологический статус.

Клиническая выраженность дерматоза, существенные косметические дефекты, большое число внезапных обострений, интенсивность зуда вызывают у больных псориазом каждодневное сильнейшее напряжение (Gupta M.A. et al., 1995, 1996). Жизненные неурядицы (потеря работы, смерть близкого человека, дорожно-транспортные происшествия, семейные проблемы и так далее) нередко являлись причиной обострения псориаза. В подтверждение этому, выявлена статистически значимая прямая корреляция между перенесённым психоэмоциональным стрессом и индексом PASI (Xhaja A. et al., 2014).

D. Tordeurs et al. (2001) пришли к выводу, что пациенты, страдающие псориазом, имеют большую, нежели люди с другими заболеваниями кожи, тенденцию жаловаться на состояние здоровья. Они постоянно предъявляют жалобы на беспокойство, раздражительность, повышенную утомляемость, нарушение сна, ухудшение настроения и снижение работоспособности (Cloote H., 2000; Fried R.G., 2002). Нарушение сна встречается у 56,6% пациентов с псориазом (Sharma N. et al., 2001).

У пациентов, страдающих псориазом, отмечаются личностные особенности, характеризующие больных как стресс-неустойчивых, неспособных справляться с жизненными трудностями и с уклонением от реальности. Это отрицательно влияет на психологическую адаптацию больных, способствует формированию тревожности и депрессии (Hrehorów E. et al., 2012; Chamoun A. et al., 2015).

Большой интерес вызывает связь псориаза и депрессии, так как предполагается, что депрессия может усугубить или даже вызвать псориаз, и наоборот, а выраженность депрессии, в свою очередь, соответствует тяжести псориатических поражений. Однако, некоторые авторы не нашли взаимосвязи между псориазом и депрессией (Bouguéon K. et al., 2008).

В начале 2016 года были опубликованы результаты исследования (проведенного с 2009 по 2012 годы), ставившего цель изучить взаимосвязи между депрессией и псориазом у населения США (Cohen B.E. et al., 2016; Singh S.M. et al., 2016). Из 12382 обследуемых 351 (2,8%) страдали псориазом и 968 (7,8%) имели симптомы депрессии. Из них 58 (16,5%) соответствовали критериям глубокой

клинической депрессии. Среди пациентов с псориазом страдали депрессией 23,6% человек. Авторы исследования считают, что депрессия определяется не тяжестью заболевания, а отношением пациентов к своему внешнему виду. На основании полученных данных был сделан вывод, что псориаз связан с риском депрессии, который, однако, не зависит от тяжести заболевания.

Характерными особенностями личностного профиля больных псориазом являются выраженная эмоциональная неустойчивость, повышенная тревожность, мнительность, с преобладанием лиц возбудимого и тревожно-мнительного типов, при этом псориаз чаще встречается у больных с экстраверсией (Силина Л.В., 1994; Fortune D.G. et al., 2002).

При тяжелом течении дерматоза превалирует психическая патология аффективных и невротических расстройств - депрессивных, тревожно-фобических и неврастенических. Депрессии у больных псориазом встречаются в 24-58% случаев (Иванов О.Л. и соавт., 1999; Gupta M.A. et al., 1998). Однако, даже у больных с легкой формой псориаза Р.Н. Hunecke и К. Bosse (1985) установили наличие депрессивных расстройств у 27% и астенических - у 23%. R.G. Fried et al. (1995) у 50% пациентов выявили умеренный и высокий уровни депрессии, вне зависимости от периода рецидива или ремиссии, и психологические проблемы были связаны с продолжительностью рецидива.

Ряд авторов указывает, что значительная часть больных имеет близкий к критическому уровень беспокойства, депрессии, гнева, особенно в период обострения заболевания (Fried R.G. et al., 1995). Н. Devrimci-Ozguven et al. (2000) у пациентов с псориазом по шкале BDI установили высокие уровни депрессии, указав на взаимосвязь между низким эмоциональным выражением, высоким уровнем депрессии и клиническими проявлениями дерматоза. Тяжелые больные псориазом с генерализованным кожным процессом имели самый высокий уровень депрессии (Gupta M.A. et al., 1998). Н.Л. Richards et al. (2001) по шкале MADRS у 10% пациентов также идентифицировали высокие уровни депрессии, при этом клиническая картина заболевания и анатомическая локализация не отражались на

психологическом состоянии. М.А. Gupta et al. (1998) показали, что депрессивная симптоматика коррелирует с интенсивностью зуда.

Белоусова Т.А., Горячкина М.В. (2004) выделили некоторые механизмы психоэмоциональных влияний на кожу, часть из которых может иметь патогенетическое значение при псориазе. По мнению авторов, эмоциональные воздействия стимулируют освобождение в коже гистамина, протеаз и других биологически активных веществ, что влечет за собой формирование и усиление воспалительной реакции, снижение капиллярной резистентности, инициирование экссудативных процессов в коже.

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что проблема психоэмоциональных расстройств при хронических дерматозах, в частности, при псориазе, на современном этапе очень важна и актуальна. Псориаз связан с разнообразными психологическими проблемами, которые требуют дальнейшего комплексного изучения. Так, в настоящее время недостаточно изучены как зависимость нервно-психических нарушений при псориазе от наличия сопутствующей патологии, например, метаболического синдрома, так и вопросы медикаментозной и немедикаментозной психокоррекции.

1.4. Качество жизни у больных псориазом

С позиций дерматологии качество жизни представляет собой оценку влияния симптомов кожного заболевания на различные аспекты жизни больного человека, как он сам это воспринимает (Кубанов А.А. и соавт., 2014; Campbell A. et al., 2014). В ряде исследований была выявлена взаимосвязь между тяжестью, распространённостью псориаза и качеством жизни (Kelley N.L., 2015).

У пациентов с псориазом отмечается нарушение качества жизни преимущественно из-за высыпаний как на открытых, так и на закрытых участках кожи (волосистая часть головы, половые органы), при этом псориазические очаги играют ведущую роль в затруднении общения, приводят к снижению самооценки и формируют стеснительный психотип поведения (Korman N.J. et al., 2016; Singh S.M. et al., 2016).

Пациенты с псориазом испытывают серьёзные ограничения в жизни: в быту, на работе, при общении с другими людьми, на отдыхе. Состояние кожи отражается на психоэмоциональном состоянии (особенно у женщин): пациенты высказывают беспокойство по поводу состояния своей кожи, нервничают, тревожатся (Кочергин Н.Г. и соавт., 2011; Kelley N.L., 2015).

В ряде стран были проведены многоцентровые исследования психосоциальных проблем у пациентов, страдающих псориазом, с использованием шкал опросников «Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Status SP – 36», SF-36 Skindex-29, CV-50 и других, оценивающие влияние псориаза на повседневную деятельность и взаимоотношения с окружающими людьми (Sampogna F. et al., 2012; Xhaja A. et al., 2014). Степень изменения качества жизни находится в тесной взаимосвязи с возрастом больных, длительностью болезни, частотой обострений и наличием сопутствующей соматической патологии (Sampogna F. et al., 2012). Наиболее выраженные эмоциональные расстройства были отмечены при локализации высыпаний на коже лица, шеи и области половых органов (Xhaja A. et al., 2014).

Дальнейшее изучение сложных психических и психо-соматических взаимоотношений может способствовать повышению эффективности терапии псориазической болезни.

1.5. Современные подходы к лечению псориаза

Лечение больных псориазом направлено на уменьшение клинических проявлений и частоты рецидивов заболевания, на устранение отрицательных субъективных ощущений и улучшение качества их жизни. Критериями эффективности лечения являются сроки наступления клинического эффекта, длительность ремиссии, улучшение качества жизни пациента и снижение риска развития коморбидных заболеваний. Большое значение имеют уровень безопасности терапевтических средств, их переносимость и удобство применения (Кубанова А.А. и соавт., 2010; Утц С.Р., 2016; Mrowietz U. et al., 2011).

Европейский консенсус по определению задач терапии псориаза разработал фундамент для оптимизации лечения через стандартизацию терапевтических решений на основании конечных точек (регресс клинических симптомов, улучшение качества жизни) и объективных параметров эффективности (индексы дерматологического статуса), оцениваемых на протяжении определённых периодов времени (устанавливаются для каждого метода) (Mrowietz U. et al., 2011). Клинические рекомендации по тактике ведения пациентов с псориазом в России по основным вопросам идентичны рекомендациям, действующим в США и странах Европы. Тактика ведения пациентов, прежде всего, основывается на определении тяжести процесса: при ограниченном процессе показана топическая терапия, при распространенном процессе назначается фототерапия, базисные системные препараты.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных псориазом (2015), при ограниченных проявлениях заболевания применяют топические глюкокортикостероидные препараты, синтетические аналоги витамина D₃, активированный цинк пиритион. Кроме того, в терапии псориаза могут применяться мази, содержащие салициловую кислоту, нафталанскую нефть, ихтиол, деготь березовый, а также средства базового ухода.

Глюкокортикостероидные препараты при наружном применении зарекомендовали себя в качестве эффективных и быстро действующих средств, способствующих достижению клинической ремиссии бляшечного псориаза уже через 2-3 недели лечения. Комбинированная терапия глюкокортикостероидными препаратами в сочетании с салициловой кислотой назначается при выраженном шелушении кожи. Применение топических глюкокортикостероидов в комбинации с другими топическими (например, аналогами витамина D) или системными средствами может способствовать увеличению периода ремиссии псориаза, в том числе проблемных локализаций. Применение аналогов витамина D, в том числе комбинированных, служит методом выбора терапии вульгарного псориаза (Утц С.Р., 2016; Круглова Л.С. и соавт., 2017).

В качестве системной терапии при среднетяжелом и тяжелом псориазе используются иммуносупрессивные средства (метотрексат, циклоспорин А),

ацитретин. В последние годы интенсивно изучается эффективность средств, полученных с помощью биотехнологических методов - генно-инженерных биологических препаратов (Круглова Л.С., 2018; Burkett P.R. et al., 2016; Herschel T. et al., 2016). Наиболее изучены и рекомендованы в лечении больных псориазом такие препараты, как инфликсимаб (селективный антагонист ФНО- α), адалимумаб (идентичные человеческим моноклональные антитела, блокирующие активность ФНО- α), устекинумаб (блокатор ИЛ 12/23), секукинумаб (блокатор ИЛ-17) (Leonardi C., 2016). Вместе с тем, использование биологических генно-инженерных препаратов ограничивается их высокой стоимостью и целым рядом побочных эффектов (Насонов Е.Л. и соавт., 2006).

Важной составной частью лечения и реабилитации больных псориазом являются преформированные методы, в частности фототерапия (Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом, 2015). Для лечения псориаза применяют методы средневолновой УФ-терапии и методы ПУВА-терапии. Лечебный эффект ПУВА-терапии обусловлен торможением пролиферации кератиноцитов, что сопровождается подавлением патологической кератинизации (Боголюбов В.М., 2008). Фототерапия и фармакологические препараты, в частности системные ретиноиды, оказывают синергическое действие, поэтому их комбинирование способно улучшить результаты лечения тяжелых и резистентных форм псориаза (Петрова Е.В., 2016). Данная комбинация показала эффективность в случаях отсутствия эффекта от применения фототерапии и ретиноидов в виде монотерапии.

1.5.1. Ингибитор фосфодиэстеразы 4 апремиласт в терапии псориаза

В последнее десятилетие появилась группа принципиально новых препаратов терапии псориаза - «малые» молекулы - ингибитор фосфодиэстеразы 4 - ФДЭ4 и янус-киназы (Бакулев А.Л., 2017; Хотко А.А. и соавт., 2018; Coates L.C. et al., 2016). Апремиласт, препарат ингибирующий внутриклеточный фермент фосфодиэстеразу 4, уже зарегистрирован в Соединенных Штатах Америки, Канаде, Австралии, странах Европы. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации в

2016 году. На сегодняшний день накоплен опыт применения апремиласта более, чем у 155 тысяч пациентов в всем мире (Хайрутдинов В.Р. и соавт, 2018; Gooderham M., 2015), что позволяет оценить его эффективность и безопасность, в том числе в долгосрочном прогнозе.

Ингибитор фосфодиэстеразы 4 относится к классу малых молекул, механизм действия которого основан на внутриклеточном механизме, реализующемся в способности влияния на снижение синтеза провоспалительных и повышение синтеза противовоспалительных цитокинов. Ингибитор фосфодиэстеразы 4 активирует противовоспалительный сигнальный путь в иммунокомпетентных клетках, что приводит к снижению синтеза провоспалительных факторов, купированию системного воспаления и нивелированию клинических симптомов псориаза. Фосфодиэстераза 4 относится к специфическим фосфодиэстеразам цАМФ, доминирующим ФДЭ в клетках, вовлеченных в процесс воспаления. При подавлении активности ФДЭ4 увеличивается количество цАМФ, что, в свою очередь, приводит к купированию воспалительной реакции преимущественно за счет уменьшения синтеза таких цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-23, ИЛ-17 и других медиаторов воспаления. В проведенных клинических исследованиях у пациентов с псориатическим артритом было доказано, что ингибитор фосфодиэстеразы 4 значительно уменьшал, но не ингибировал экспрессию цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарного хемоаттрактного белка-1 (МХБ-1), макрофагального белка воспаления-1 β (МБВ-1 β), ММП-3 и основного цитокина псориатического процесса - ФНО- α (Papp K. et al., 2015; Rich P. et al., 2016). Долгосрочные наблюдения показали, что через 40 недель терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4 наблюдалось уменьшение сывороточной концентрации провоспалительных интерлейкинов - ИЛ-17 и ИЛ-23 и увеличение концентрации противовоспалительного цитокина - ИЛ-10. По данным ряда авторов ингибитор фосфодиэстеразы 4 способствует снижению тропности воспалительных клеток к очагам воспаления и редуцирует экспрессию провоспалительных генов, включая гены индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), ИЛ-12/ИЛ-23p40, ИЛ-17A, ИЛ-22 и ИЛ-8 (Nast A., Spuls P., 2017).

В современных клинических рекомендациях апреиласт показан при средне-тяжелом течении псориаза, в том числе в сочетании с псориатическим артритом,

апремиласт является препаратом выбора при наличии противопоказаний и непереносимости базисных системных препаратов, методов фототерапии, а также у пациентов с сопутствующей коморбидной патологией (Nast A., Spuls P., 2017).

1.5.2. Регуляторные пептиды в клинической медицине и при псориазе

В настоящее время активно исследуется возможность использования синтетических пептидов – аналогов природных регуляторных молекул для лечения многих заболеваний. Лекарственные препараты, изготовленные на их основе, обладают такими свойствами как высокая эффективность, быстрота наступления эффекта и длительность воздействия, а также отсутствие побочных явлений.

Среди аналогов регуляторных пептидов изучена возможность клинического применения препарата даларгин - синтетического аналога эндогенного опиоидного пептида лейцин-энкефалина со структурой Тир-Д-Ала-Гли-Фе-Лей-Арг. Даларгин обладает антистрессорным, антигипоксическим, антиишемическим, иммуномодулирующим, антиоксидантным, органопротекторным (пульмопротекторным, кардиопротекторным, гепатопротекторным, панкреатопротекторным, церебропротекторным), антиноцицептивным эффектами (Мещерякова Н.А. и соавт., 2007). Препарат преимущественно взаимодействует с дельта-подтипом опиатных рецепторов, которые обеспечивают вегетативные и многие другие периферические эффекты опиоидов (Курзанов А.Н., 2010).

Даларгин, обладающий по данным отечественных исследователей, противоязвенным и репаративным эффектами, используется в гастроэнтерологической практике с целью усиления процессов регенерации тканей (Булгаков С.А., 2015). Данные литературы показали целесообразность включения даларгина в лечение ряда патологических состояний сердечно-сосудистой системы, в том числе ишемической болезни сердца (Гречкин В.И., 1991). Обнаруженные свойства даларгина по ограничению эндокринных и метаболических нарушений (Маньков Ю.У. и соавт., 1988) являются важным обоснованием использования препарата у больных с метаболическим синдромом.

В литературе имеются публикации о положительном патогенетическом воздействии даларгина в дерматологии, касающиеся лечения глубоких васкулитов кожи (Новикова Л.А. и соавт., 1998), хронической истинной экземы (Якушкина Н.Ю. и соавт., 2004), атопического дерматита (Козулин Е.А. и соавт., 2008). В ряде работ изучена возможность клинического применения даларгина в лечении больных псориазом (Малова И.О., 1990; Силина Л.В., 2002). Для усиления опиоидного эффекта разработано и использовано при псориазе интраназальное введение даларгина, показавшее выраженный стресслимитирующий эффект (Силина Л.В., 2002).

Большой интерес вызывают исследования о клиническом применении отечественного системного нейропептида дельтарана, который представляет собой композицию на основе синтетического аналога пептида дельта-сна и аминокислоты глицина – представителя принципиально нового класса фармакологических препаратов – нейропротекторов с мощным стресс-протекторным и антидепрессивным действиями, который обеспечивает защиту нейронов от разрушения токсическими, инфекционными и другими повреждающими агентами, а также предупреждает гибель нервных клеток вследствие стресса. Терапевтические эффекты дельтарана являются результатом увеличения сниженного количества дельта-сон индуцирующего пептида в организме и сопровождаются повышением кровоснабжения единицы нейрональной активности мозга, активацией синтеза серотонина, снижения накопления активных форм кислорода, изменением образования, высвобождения и утилизации биологически активных пептидов путем модуляции рецепторных и нерецепторных механизмов мозга, стимуляцией выработки вещества Р и β -эндорфина (Коплик Е.В. и соавт., 2007).

Дельтаран успешно применяется в наркологии, при интоксикациях, патологии центральной и периферической нервной системы (менингиты, энцефалиты любого генеза, невриты, радикулиты, парезы, инсульты, рассеянный склероз), в неврологической и геронтологической практике для лечения синдромов дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического генеза, при снижении

памяти, умственной работоспособности и других интеллектуально-мнестических нарушениях, при болезнях сердечно – сосудистой системы (атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, миокардиты), а также при неотложных состояниях (шок любого генеза) (Хватова Е.М., 2004).

В последние годы появились публикации об успешном использовании дельтарана в дерматологии, в частности, при лечении псориаза. В работе Р.Н. Левшина (2009) было показано более быстрое достижение и увеличение продолжительности ремиссии у больных псориазом при применении дельтарана, что сопровождалось корригирующим влиянием на систему про- и противовоспалительных цитокинов.

Изучение пептидных препаратов в клинических условиях показало перспективность применения синтетического аналога эндогенного тетрапептида тафтцина – препарата селанк (треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицин-пролина диацетат) в терапии посттравматических стрессовых расстройств, психогенного переедания (Вербенко В.А. и соавт., 2017).

Одним из новых и перспективных препаратов является разработанный в Институте молекулярной генетики РАН представитель семейства меланокортинов - препарат семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), лишенный гормональной активности. Общая химическая формула препарата семакс $C_{39}H_{55}N_9O_{12}S$, молекулярная масса 873,97. Все семь природных аминокислот, входящих в состав препарата семакс, представлены исключительно L-формами, так как D-изомеры аминокислот предназначены для пролонгации эффекта их эндокринной активности, а также для закрепления их устойчивости к воздействию протеаз, однако, при этом возникает и многократно возрастает риск развития серьезных нежелательных явлений (Левицкая Н.Г. и соавт., 2003; Medvedeva E.V. et al., 2013). В крови препарат подвергается биологической трансформации под воздействием аминопептидаз и ангиотензинпреобразующего фермента и расщепляется на отдельные аминокислоты.

Семакс имеет ряд важных преимуществ перед другими аналогами: полное отсутствие токсических и побочных влияний, гормональной активности,

увеличение продолжительности действия более чем в 24 раза по сравнению с природным аналогом, возможность интраназального применения с реальным проникновением в мозг (Самсонова Т.В., 2013). При интраназальном применении семакс через 4 минуты проникает через гематоэнцефалический барьер, период его полураспада в организме при однократном введении продолжается 20-24 часа. Пролонгированное действие семакса связано с его последовательной деградацией, при которой большая часть нейропептида сохраняется у его фрагментов ENFPGP (Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и HFPGP (His-Phe-Pro-Gly-Pro), также являющихся стабильными нейропептидами, самостоятельно модулирующими холинергическую нейротрансмиссию и генерацию оксида азота (Ashmarin I.P. et al., 2000).

Установленные антигипоксический и нормализующий мозговой кровоток эффекты семакса в сочетании с активацией мнестических процессов позволили квалифицировать его как пептидный ноотроп (Каплан Ф.Я. и соавт., 1992). В 1993 году он был разрешен для широкого применения в качестве лечебно-профилактического ноотропного средства. Механизм его действия основан на адаптивных изменениях клеточного метаболизма лимбической системы. Эти изменения приводят к увеличенной продукции цикло-АМФ. Кроме того, семакс влияет на уровень моноаминов, ацетилхолинэстеразную активность и допаминовые рецепторы ЦНС (Еремин К.О. и соавт., 2004).

Семакс оказывает разносторонние положительные влияния на функции переднего мозга, обладает избирательным действием на центральную нервную систему, но, в отличие от большинства ноотропных препаратов, непептидной природы, не вызывает истощения соответствующих функций (Ashmarin I.P. et al., 2000). Также показано влияние семакса на обмен моноаминов в мозге, снижение уровня дофамина и достоверное уменьшение содержания серотонина в гипоталамусе (Умарова Б.А. и соавт., 2003; Еремин К.О. и соавт., 2004).

Большой интерес вызывает сообщение Н.В. Кост с соавт. (2001) о том, что семакс обладает не только ноотропной активностью, но и способен ингибировать

ферменты, катализирующие деградацию эндогенных энкефалинов, тем самым, способствуя повышению их уровня в крови.

Ранее, в целом ряде работ было показано влияние семакса на функционирование системы нейротрофинов и их рецепторов. Нейротрофинами называют группу близких по происхождению секреторных белков – факторов роста, обеспечивающих выживание, рост и дифференцировку нейронов. Эти протеины ответственны за выбор нервными клетками генетических программ выживания/апоптоза в критических патологических условиях (Студеникин В.М., 2014; Shypshyna M.S. et al., 2015).

Существенным компонентом нейропротективного действия пептида является его способность защищать нейроны от повреждений, вызванных окислительным стрессом, что могло быть основой его нейропротективного действия при ишемическом инсульте (Сафарова Э.Р. и соавт., 2002). Основным механизмом антиоксидантного действия пептида признано угнетение образования оксида азота, обусловленное как прямым действием препарата на молекулярные триггерные механизмы, так и его опосредованным влиянием через нормализацию баланса цитокинов и повышение уровня противовоспалительных факторов (Гривенников И.А. и соавт., 1999).

Семакс оказывает также иммуномодулирующее влияние, обусловленное активизирующим воздействием на противовоспалительное звено постишемических реакций за счет сдвига нейромедиаторного баланса в сторону преобладания противовоспалительных агентов (фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин-10) над факторами, поддерживающими воспаление (интерлейкин-8, С-реактивный белок) (Мясоедов Н.Ф. и соавт., 1999). Препарат вызывает в ткани цепочку метаболических превращений: устраняет дисбаланс цитокинов вследствие значительного уменьшения уровня индукторов воспаления и повышения содержания противовоспалительных и нейротрофических факторов, что приводит к угнетению локальной воспалительной реакции и улучшению трофического обеспечения мозга.

Препарат усиливает избирательное (селективное) внимание при обучении и анализе информации, улучшает адаптацию организма к гипоксии, церебральной ишемии, анестезии и другим повреждающим факторам, повышает энергетические процессы в ЦНС, способствует повышению устойчивости к стрессовым повреждениям и гипоксии (Гусев Е.И. и соавт., 2007; Студеникин В.М., 2014; Romanova G.A. et al., 2007; Medvedeva E.V. et al., 2014).

Показано, что семакс обладает выраженными адаптационными свойствами к стрессу, препятствует развитию нервно-психического утомления и ослабляет его, повышая устойчивость к стрессовым повреждениям, проявляет выраженное стресс-протективное действие. В настоящее время семакс широко используется для лечения различных заболеваний ЦНС (интеллектуально-мнестических расстройств при сосудистых поражениях мозга, инсультах, астеноневротических расстройствах различного генеза, болезни Паркинсона, детского церебрального паралича) (Заец Т.Я. и соавт., 2001; Гусев Е.И. и соавт., 2007). Многие исследователи отмечают нейропротекторные эффекты семакса у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (Аубекова О.М., Климова Е.А., 2015) и при лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (Гусев Е.И. и соавт., 2007; Иванова Н.Е., 2012).

Есть данные о возможном противовоспалительном действии семакса. Так, при сравнительном изучении действия семакса на Ca^{2+} - ответы нейтрофилов человека и клеток HL-60, было показано, что препарат обладает способностью изменять функциональную активность нейтрофилов человека, влияя на обмен ионов кальция, что может лежать в основе нового механизма регуляции активности нейтрофилов, контролируемого нейропептидами и их производными (Асташкин Е.И. и соавт., 2000).

В дерматологической практике эффективность семакса в сочетании с лазеротерапией была показана в лечении больных акне (Желтышева А.С., 2011). При включении в комплекс лечебных мероприятий семакса и НИЛИ у больных акне не только происходит регресс клинических проявлений заболевания, но и нормализуется липидный обмен, повышается активность антиоксидантной

системы организма и снижается интенсивность процессов ПОЛ, улучшается качество жизни.

Клиническая эффективность семакса при атопическом дерматите продемонстрирована в работе Переверзевой И.В. и соавт. (2009). Авторами была показана способность семакса оказывать иммунокорригирующий эффект, заключавшийся в снижении уровней провоспалительных цитокинов. Так, в сыворотке крови у больных, получавших комплексное лечение с семаксом, концентрация ФНО- α снижалась на 48%, ИЛ-1 β – на 45%, ИЛ-2 – на 39%, ИЛ-4 – на 45%, ИЛ-10 – на 32%. При этом уровень интерферона- γ увеличился на 61%.

Однако, несмотря на многочисленные исследования, механизм действия семакса до конца не ясен, и потому представляет интерес дальнейшее изучение эффективности препарата на примере лечения больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом.

1.5.3. Лазерная терапия в клинической медицине и при псориазе

В лазеротерапии применяются световые потоки низкой интенсивности, не более 100 мВт/см². Такой вид лазерного воздействия считается низкоинтенсивным, в англоязычной литературе - Low Level Laser Therapy (Karu T.I., 2003). К группе низкоинтенсивных принято относить установки, создающие на облучаемом объекте спектральный световой поток, не превышающий величины естественной солнечной радиации, то есть, не приводящий к необратимым изменениям в биологических тканях.

Низкоинтенсивное лазерное излучение обладает широким спектром лечебных эффектов (Москвин С.В., 2016). Перспективность данного метода фототерапии обусловлена тем, что НИЛИ обладает стресс-лимитирующим, адаптогенным, иммуномодулирующим, антиоксидантным эффектами, выраженным вазоактивным, антипролиферативным и противовоспалительным действиями, а также способно устранять метаболические расстройства, липидные нарушения, эндотоксикоз (Москвин С.В., 2016; Posten W. et al., 2005; Barolet D., 2008; Avci P. et al., 2013).

Противовоспалительное действие НИЛИ вызвано уменьшением синтеза провоспалительных цитокинов, активизацией гормональной системы, контролирующей воспалительные реакции, а также улучшением местного кровообращения, усилением фибринолиза, микроциркуляции и кровоснабжения тканей (Гейниц А.В. и соавт., 2014).

Трофикостимулирующее действие обусловлено повышением кислородного метаболизма и синтеза АТФ в клетке, а также белкового синтеза при воздействии НИЛИ. Лазерное излучение стимулирует трофические процессы при тканевых повреждениях, дегенеративно-дистрофических процессах, преждевременном и возрастном старении тканей (Москвин С. В., 2016; André C.V. et al., 2014; Fabre H.S. et al., 2015).

Обезболивающее действие НИЛИ не столь интенсивно, как и у многих других физических факторов. Однако, оно устойчиво и длительно сохраняется. Механизм этого действия определяется усилением синтеза эндорфинов и энкефалинов – морфиноподобных эндогенных медиаторов, а также снижением боли в результате ликвидации тканевого отека (Котенко К.В., Дугиева М.З., 2013).

Противоотечное действие НИЛИ связано с активизацией местного кровообращения и усилением транспорта веществ через сосудистую стенку, что улучшает условия дренажа интерстициальной тканевой жидкости в сосудистое русло (Попов К.В., 2005).

Повышение иммунной защиты организма происходит за счет активизации фагоцитоза, лизоцимной активности и десенсибилизирующего действия лазерного излучения (Ferrante M. et al., 2013).

Важным результатом воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на ткани является увеличение специфической активности ядерного аппарата клетки: ускорение транскрипции ДНК и РНК, стимуляция белкового синтеза на рибосомах клетки, что усиливает биосинтетические процессы и, соответственно, трофикостимулирующее действие (Скворцов В.В., 2003; Hashmi J.T. et al., 2010).

Основная цель и задача каждого метода лазерной терапии — пространственно-временная организация лазерного воздействия, что обеспечивает оптимальность параметров НИЛИ (Huang Y.Y. et al., 2011).

Известно, что при всех заболеваниях, независимо от этиологии и патогенеза, а также при старении нарушается микрогемо- и лимфоциркуляция. В результате изменяется нормальное соотношение между клеточными, интерстициальным, кровеносным и лимфатическим пространствами внутренней среды организма (Calderhead R.G. et al., 2016). Поломка микрокапиллярного механизма (спазм капилляров, снижение их числа и плотности, шунтирование крови и лимфы на прекапиллярном участке, ухудшение реологии транспортируемой среды) ведет к отеку, гипоксии тканей, недоокислению продуктов обмена и их накоплению, нарушению функции коллагенового пула, накоплению в тканях гидролитических продуктов, истощению антиоксидантных и иммунокомпетентных систем. По данным исследований, наиболее доказанным механизмом действия низкоинтенсивного лазерного излучения на мягкие клеточные ткани и кровь является стимуляция микроциркуляторных процессов в зоне облучения (Бурдули Н.М. и соавт., 2012; Кубылинский А.А., 2012). Под влиянием НИЛИ увеличивается напряжение кислорода в тканях и его утилизация клетками (LampI Y., 2007). Происходит выраженное усиление местного кровообращения, скорости кровотока, увеличение числа коллатералей и функционирующих капилляров (Козлов Д.В. и соавт., 2011). Рост активности кислородного метаболизма способствует усилению энергетических и пластических процессов в клетке (Дмитриева Н.Ю. и соавт., 2006).

Основной задачей лазерной терапии является восстановление метаболизма тканей и регуляторных функций нервной системы. Поскольку заболевания кожи сопровождаются функциональными нарушениями вегетативной нервной системы, необходимо, кроме местного воздействия НИЛИ вызывать системные ответные реакции организма (Hamblin M.R. et al., 2006).

В ряде исследований подтвержден терапевтический эффект НИЛИ в лечении псориаза (Шубина А.М. и соавт., 2004; Герцен А.В. и соавт., 2006; Шахова А.С. и

соавт., 2010; Avci P. et al., 2013).

Установлено, что эффекты локального терапевтического лазерного воздействия проявляются, в основном, при ограниченных псориазных высыпаниях и недостаточны при распространенных поражениях, что явилось причиной дополнения локальной лазерной терапии, в частности, сегментно-рефлекторными лазерными воздействиями, а также использованием методик лазерного облучения крови (внутривенного и надвенозного) (Гейниц А.В. и соавт., 2014).

Теоретическое обоснование выбора низкоэнергетического лазерного излучения в качестве средства воздействия обусловлено механизмами его действия на целостный организм как высокоорганизованную, неравновесную, самоструктурирующуюся и самоорганизующуюся систему (Герцен А.В. и соавт., 2006). Эффективность и безопасность НИЛИ доказана многочисленными клиническими исследованиями в лечении многих видов патологии внутренних органов: гепатобилиарной системы (Буйлин В.А. и соавт., 2005), стабильной ИБС, гипертонической болезни (Крысюк О.Б., 2006), хронической обструктивной болезни легких (Никитин А.В. и соавт., 2014), язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (Михеева Е.С. и соавт., 2016), облитерирующего атеросклероза нижних конечностей (Липатова И.О. и соавт., 2003).

Известно, что низкоинтенсивное лазерное излучение способно непосредственно воздействовать на нервные клетки и влиять на механизмы нейрогуморальной регуляции (Москвин С.В., 2016). Биологическое (терапевтическое) действие НИЛИ (когерентного, монохроматического и поляризованного света) может быть условно подразделено на три основные категории (Абдрахманова А.И. и соавт., 2015). Первичными эффектами являются: изменение энергетики электронных уровней молекул живого вещества, стереохимическая перестройка молекул, локальные термодинамические нарушения, возникновение волн повышенной концентрации ионов кальция в цитозоле. Вторичные эффекты - распространение волн повышенной концентрации ионов кальция между клетками, фотореактивация, стимуляция или угнетение биопроцессов на клеточном уровне, изменение функционального состояния как

отдельных систем биологической клетки, так и организма в целом. К эффектам последствия относятся: цитопатический эффект, образование токсических продуктов тканевого обмена, отклик систем иммунного, нейрогуморального и эндокринного регулирования.

Многообразие наблюдаемых явлений определяет широчайший спектр адаптивных и саногенетических реакций организма на лазерное воздействие. Последовательность развития биологических эффектов от лазерного воздействия начинается от первичного акта поглощения фотона и заканчивается откликом различных регулирующих систем на уровне целостного организма (Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., 2015; Москвин С.В., 2016).

Показано, что под влиянием лечения низкоинтенсивным лазерным излучением снижаются показатели ФНО-альфа, С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов и клинические показатели, характеризующие уровень болевых ощущений у больных псориатическим артритом по данным визуально-аналоговой шкалы, отмечается положительная динамика кожного синдрома по данным индекса PASI и показателей перекисного окисления липидов (Горбатов М.Ф. и соавт., 2011).

Под действием НИЛИ активизируются Ca^{2+} - зависимые метаболические процессы, вследствие чего увеличивается высвобождение продуктов биохимических реакций – активных форм кислорода: перекись водорода, супероксид и другие (Alexandratou E., 2003). Соответственно активизируется и специфическая ферментативная защитная система, предотвращающая повреждающее действие АФК на мембраны клеток, то есть наблюдается увеличение активности каталазы и супероксиддисмутазы (Гейниц А.В., 2014).

Следовательно, в сфере лазерной терапии, как быстроразвивающейся медицинской технологии, ежедневно открываются широкие перспективы, обусловленные разработкой новых источников света, оптимизацией режимов лазеротерапии и обоснованием новых схем и протоколов её проведения.

Таким образом, вышеприведенные литературные данные свидетельствуют о многообразии методов терапии больных псориазом, но, вместе с тем, и о нерешенности многих вопросов ведения этой категории пациентов, особенно с коморбидными заболеваниями.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (ректор - доктор медицинских наук, профессор Есауленко И.Э.), БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» в период 2012-2018гг.

При проведении открытого рандомизированного исследования были соблюдены этические нормы, изложенные в Хельсинской декларации 1964г., модифицированной 41 Всемирной ассамблеей (Гонконг, 1989г.) и 52-й Генеральной ассамблеей ВМА (Эдинбург, Шотландия, Великобритания, октябрь 2000г.), в Лиссабонской Декларации о правах пациентов, принятой 34-й Всемирной медицинской ассамблеей, Лиссабон (Португалия, сентябрь/октябрь 1981г.), в разделе V Кодекса врачебной этики, одобренного II (XVIII) Всероссийским Пироговским съездом врачей (07.06.1997г.).

План проведения клинического исследования утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (выписки из протоколов № 2 от 19.03.2013 года, № 1 от 25.01.2018 года).

2.1. Общая характеристика материалов и методов исследования

Данное исследование основано на результатах наблюдения 432 больных вульгарным псориазом, мужчин было 217 (50,2%), женщин - 215 (49,8%).

Критерии включения больных в исследование: установленный верифицированный диагноз вульгарный псориаз, обострение заболевания на момент обследования, наличие сопутствующего метаболического синдрома, добровольное согласие больного на участие в исследованиях (подписанное информированное согласие).

Критерии невключения: лица моложе 18 лет, наличие сопутствующих тяжёлых соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации, заболевания нервной системы с нарушенной возбудимостью, заболевания кроветворной системы, гипертиреоз, беременность во всех сроках, фотодерматозы

и повышенная чувствительность к солнечным лучам, психические заболевания в стадии обострения, онкологические заболевания, указание на проведённую ранее терапию с использованием системных кортикостероидов, цитостатиков, иммунодепрессантов и антицитокиновых препаратов, применение иммуностропных средств в последние 30 дней до начала исследования, вероятная неспособность больного выполнить требования протокола, противопоказания к назначению лекарственных препаратов и лазерной терапии.

Больные находились на лечении в поликлинических отделениях № 1, 2, а также в дерматологических отделениях дневного и круглосуточного стационаров БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи».

Вся когорта обследованных включала 482 человека, из которых 432 - больные вульгарным псориазом: распространенная форма заболевания диагностирована у 372 пациентов (средний возраст $54,8 \pm 6,32$ лет; мужчин – 187, женщин - 185), ограниченная форма (группа сравнения 1 (Гс1) – у 60 больных (средний возраст $55,2 \pm 6,13$ лет; мужчин – 30, женщин - 30) (схема 1). Контрольную группу составили 50 здоровых лиц аналогичных по полу и возрасту. Больные с распространенной формой псориаза ($n=312$), имеющие признаки метаболического синдрома, составили в исследовании основную группу больных (Го) (средний возраст $54,5 \pm 6,77$ лет; мужчин – 157, женщин - 155), другая часть пациентов с распространенной формой заболевания, но без признаков МС ($n=60$) - группу сравнения 2 (Гс2) (средний возраст $55,9 \pm 6,96$ лет; мужчин - 30, женщин - 30).

В зависимости от вида лечения основная группа больных была разделена на 6 групп (схема 1):

- группа 1 - 51 больной псориазом с МС, получившие только стандартную медикаментозную терапию (СМТ);
- группа 2 - 50 больных псориазом с МС, получившие ингибитор фосфодиэстеразы 4 апремиласт (А) и стандартное медикаментозное лечение (А+СМТ);
- группа 3 - 50 больных псориазом с МС, получившие синтетический

регуляторный пептид семакс (С) и стандартное медикаментозное лечение (С+СМТ);

- группа 4 - 54 больных псориазом с МС, получившие апремиласт, семакс и стандартное медикаментозное лечение (А+С+СМТ);
- группа 5 - 52 больных псориазом с МС, получившие надвенное облучение крови (НЛОК) и стандартную медикаментозную терапию (НЛОК+СМТ);
- группа 6 - 55 больных псориазом с МС, получившие комбинированное лечение, включающее апремиласт, семакс, надвенное лазерное облучение крови и стандартную медикаментозную терапию (А+С+НЛОК+СМТ).

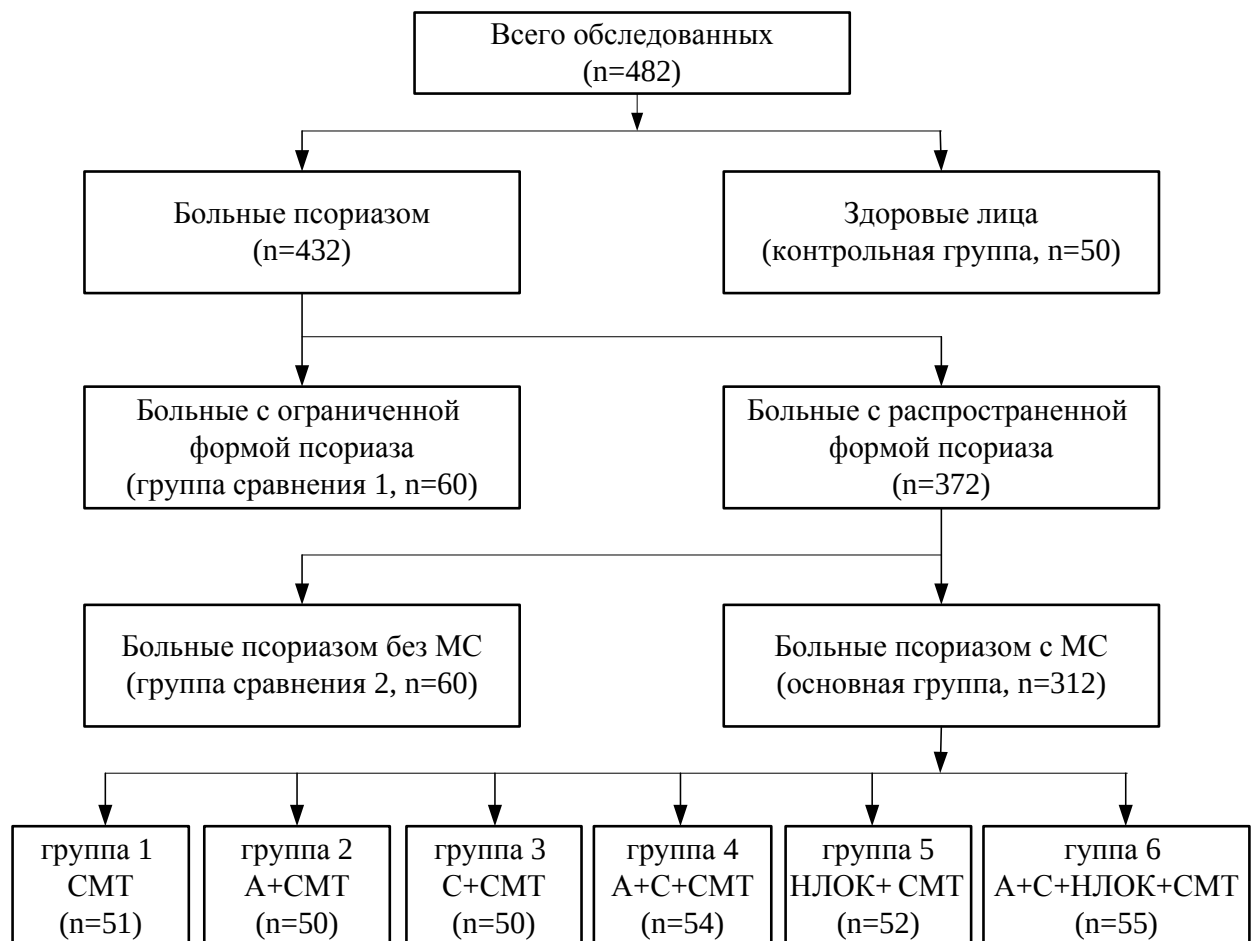


Схема 1 - Дизайн исследования и формирование групп

У обследованных лиц изучались антропометрические и клинические показатели, иммунологические, биохимические параметры крови, психоэмоциональное состояние и качество жизни.

Диагноз псориаза устанавливали на основании клинического обследования (анализ анамнеза, оценка клинической картины) при наличии характерных признаков заболевания в соответствии с X Международной статистической классификацией болезней: псориаз обыкновенный – L40.0.

Для оценки распространенности, степени выраженности кожных проявлений и эффективности проводимой терапии в программу исследования была включена балльная оценка тяжести течения псориаза с применением индекса симптомов PASI (Psoriasis Area and Severity Index) (Fredriksson T. et al., 1978), что позволило достичь согласованности в оценке тяжести течения заболевания. Данная система комплексно учитывает объективные (интенсивность и распространенность кожных поражений) показатели.

Интенсивность клинических проявлений оценивали по 3 симптомам: эритема/отек/папула, инфильтрация, шелушение. Оценку симптома проводили на участке кожи, где этот симптом максимально выражен.

Легкая, средняя, тяжелая формы псориаза определялись диапазонами PASI 0-10, 10-20, 20 и более баллов соответственно (Круглова Л.С. и соавт., 2017).

Наличие у больных метаболического синдрома определяли на основе «Рекомендаций по ведению больных с метаболическим синдромом» Министерства здравоохранения РФ (2013):

Основной критерий:

- абдоминальный тип ожирения - окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- уровень АД >140 (систолического) и >90 (диастолического) мм рт.ст. или лечение антигипертензивными препаратами;
- повышение уровня триглицеридов крови $\geq 1,7$ ммоль/л;
- снижение уровня ХС ЛПВП крови менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение уровня ХС ЛПНП крови более 3,0 ммоль/л;
- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ): через 2 ч после нагрузки 75 г

безводной глюкозы уровень глюкозы плазмы крови $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы крови натощак составляет менее 7,0 ммоль/л;

- нарушенная гликемия натощак (НГН) - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 часа при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л;
- комбинированное нарушение НГН/НТГ - повышенный уровень глюкозы плазмы крови натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы крови через 2 часа при пероральном глюкозотолерантном тесте $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л.

Достоверным метаболический синдром считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

При постановке диагноза метаболического синдрома проводили: сбор анамнеза, измерение АД, определение окружности талии (в см), объема бедер (ОБ) (в см), отношение ОТ к ОБ (ОТ/ОБ), роста (в м), массы тела (в кг), расчет индекса массы тела по формуле: масса тела (в кг) / рост (в м²).

Всем больным проведено общеклиническое обследование: общий анализ крови на гематологическом анализаторе «Abacus junior B» «Diatron» (Венгрия), биохимическое исследование крови на анализаторе Vitalab Flexor E (Нидерланды), ИФА крови на сифилис, ВИЧ-инфекцию, HBsAg, HCV на анализаторе «Immunochem-2100» «High Techlogy inc» (США), общий анализ мочи. Больные консультированы терапевтом, эндокринологом, по показаниям - гастроэнтерологом, оториноларингологом, неврологом, окулистом, психотерапевтом. Женщины осмотрены гинекологом. Проведены флюорография органов грудной клетки, УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости (печень, поджелудочная железа, почки) и малого таза на аппарате ультразвуковом сканирующим ULTIMA SE (Украина).

2.2. Клиническая характеристика больных

Клиническое обследование пациентов включало в себя изучение общего и специального (дерматологического) статусов, определение антропометрических

данных.

Обобщающая оценка состояния кожного процесса по PASI, отражающего степень тяжести псориаза, у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом составила в среднем $13,57 \pm 0,46$ балла, без метаболического синдрома – $11,24 \pm 0,31$ балла, что в обоих случаях соответствует среднетяжелой форме течения заболевания. Значение PASI у больных с ограниченным псориазом равнялось $9,60 \pm 0,01$ балла, что указывает на легкое течение заболевания.

В таблице 1 представлены данные по распределению больных псориазом по индексу массы тела (ИМТ).

Таблица 1 - Распределение больных псориазом по индексу массы тела

Группы больных	Го (n=312)		Гс1 (n=60)		Гс2 (n=60)		Всего (n=432)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Масса тела (МТ)								
нормальная МТ	0	0	15	25	8	13,3	23	5,3
избыточная МТ (ИМТ 25,0-29,9 кг/м ²)	2	0,6	41	68,3	44	73,3	87	20,1
ожирение I ст. (ИМТ 30,0-34,9 кг/м ²)	39	12,5	3	5	5	8,3	47	10,9
ожирение II ст. (ИМТ 35,0-39,9 кг/м ²)	214	68,6	1	1,7	2	3,3	217	50,2
ожирение III ст. (ИМТ > 40,0 кг/м ²)	57	18,3	-	-	1	1,7	58	13,4

Как показано в таблице 1, только 5,3% пациентов имели нормальную массу тела. Большинство обследованных больных (94,7%) имели повышенную массу тела и ожирение, что подтверждает средний ИМТ - $35,6 \pm 1,69$ кг/м². Избыточная масса тела определялась у 20,1% пациентов, ожирение I-III степени – у 74,5% обследованных. Преобладающей по частоте была II степень ожирения – более чем у половины больных (50,2%). Ожирение I степени отмечено у 10,9% больных, III степени – у 13,4% пациентов. Это обусловлено тем, что группа пациентов с псориазом и МС (Го) была наиболее представительной (312 человек) и в данной группе общее ожирение, определенное по ИМТ, имело абсолютное число больных.

У 68,6% пациентов основной группы (Го) наблюдалось ожирение II степени, у 18,3% - III степени, у 12,5% - I степени, у 0,6% - избыточная масса тела, а также у всех 100% больных - дополнительные критерии МС (2 или более), что являлось

основанием для диагностирования у них метаболического синдрома. У пациентов с ограниченной формой псориаза (Гс1) средний ИМТ был значительно ниже – $25,5 \pm 2,09$ кг/м².

Значение ОТ составило в среднем для всей когорты пациентов $97,0 \pm 7,2$ см, ОБ – $103,7 \pm 6,1$ см, отношение ОТ/ОБ – $0,94 \pm 0,04$, что свидетельствует о распространенности абдоминального типа ожирения среди больных псориазом.

Доля больных с абдоминальным типом ожирения в группе больных псориазом с МС (Го) составила – 100%, в группе пациентов с ограниченным псориазом (Гс1) – 12%, а в группе пациентов с распространенным псориазом без МС (Гс2) – 21%. Это свидетельствует о том, что распространенный псориаз в значительно большей мере ассоциирован с абдоминальным ожирением, чем ограниченный.

Поскольку применительно к пациентам с метаболическим синдромом показатель «окружность талии» имеет гендерную специфичность, в таблице 2 приведены особенности композиции тела отдельно для мужчин и женщин, страдающих псориазом.

Таблица 2 - Показатели, характеризующие композицию тела у больных псориазом по половому признаку

Группы больных Показатель	Го (n=312)		Гс1 (n=60)		Гс2 (n=60)		Всего (n=432)	
	муж. n=157	жен. n=155	муж. n=30	жен. n=30	муж. n=30	жен. n=30	муж. n=217	жен. n=215
ОТ, см	121,2 $\pm$ 13,4	123,1 $\pm$ 17,8	77,8 $\pm$ 5,9	79,1 $\pm$ 6,1	89,2 $\pm$ 4,2	91,1 $\pm$ 5,0	96,1 $\pm$ 5,8	97,8 $\pm$ 6,2
ОБ, см	112,4 $\pm$ 9,2	114,1 $\pm$ 9,6	95,2 $\pm$ 4,2	98,1 $\pm$ 4,1	99,8 $\pm$ 4,6	102,5 $\pm$ 6,4	102,5 $\pm$ 8,9	104,9 $\pm$ 5,7
ОТ/ОБ	1,08 $\pm$ 0,06	1,08 $\pm$ 0,1	0,82 $\pm$ 0,03	0,81 $\pm$ 0,04	0,89 $\pm$ 0,05	0,89 $\pm$ 0,08	0,93 $\pm$ 0,06	0,93 $\pm$ 0,07

Длительность заболевания у пациентов варьировала в широких пределах – от 5 до 36 лет, составляя в среднем $13,9 \pm 2,5$ лет, причем у 62,4 % больных стаж заболевания превышал 10 лет.

В процессе изучения семейного анамнеза у 85 (19,7%) больных установлена наследственная предрасположенность к заболеванию: по линии матери имело место заболевание псориазом в 12,3%, отца - в 4,2%, братьев, сестер - в 3,2%.

Среди факторов, наиболее часто провоцирующих обострение псориаза (табл. 3), установлено доминирование нарушений в психоэмоциональной сфере (стрессы, нервное перенапряжение) - 228 (52,8%) больных.

Таблица 3 - Факторы, провоцирующие обострение псориаза

Факторы	Группы больных	Го (n=312)		Гс1 (n=60)		Гс2 (n=60)		Всего (n=432)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Психоэмоциональные факторы		165	52,9	31	51,7	32	53,3	228	52,8
Обострение сопутствующей патологии		45	14,4	8	13,3	9	15	62	14,4
Инфекционные заболевания		34	10,9	6	10	7	11,7	47	10,9
Физические факторы		33	10,6	7	11,7	5	8,3	45	10,4
Климатические факторы		11	3,5	2	3,3	2	3,3	15	3,5
Ни с чем не связанные		24	7,7	6	10	5	8,3	35	8,1
Итого		165	52,9	31	51,7	32	53,3	432	100

При среднем количестве обострений в год – $3,2 \pm 0,6$ у большинства больных – 427 (98,8%) наблюдалось ежегодно по 3-4 обострения.

Определенный интерес в исследовании вызывал вопрос о наличии у больных вульгарным псориазом сопутствующих заболеваний. Установлено, что сопутствующая соматическая патология была выявлена у всех 432 (100%) больных псориазом. Наиболее частыми были сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия – у 324 человек или 75%, ишемическая болезнь сердца – у 273 человек или 63,2%), нарушение толерантности к глюкозе – у 252 (58,5%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 228 (52,8%) пациентов, реже наблюдались заболевания щитовидной железы – у 84 (19,4%) больных и ЛОР-органов – у 50 (11,6%) больных, а также хронические заболевания органов дыхания – у 32 (7,4%) больных, гинекологическая патология у 42 (9,7%) женщин и урологическая патология у 17 мужчин (3,9 %) (табл. 4).

Таблица 4 - Наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания у больных псориазом

Группы больных Наименование патологии	Го (n=312)		Гс1 (n=60)		Гс2 (n=60)		Всего (n=432)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сердечно-сосудистые заболевания								
артериальная гипертензия	312	100	4	6,7	8	13,3	324	75
ИБС, стабильная стенокардия напряжения, ФК 1-2	264	84,6	3	5	6	10	273	63,2
Заболевания желудочно-кишечного тракта								
хронический панкреатит, холецистит, гастрит, дуоденит	191	61,2	18	30	19	31,7	228	52,8
Заболевания эндокринной системы								
щитовидной железы (тиреоидит, гипотиреоз)	69	22,1	11	18,3	4	6,7	84	19,4
СД-2	11	3,5	-	-	-	-	11	2,5
НТГ	252	80,8	-	-	-	-	252	58,5
Заболевания ЛОР-органов								
хронический ринит, фарингит, тонзиллит	25	8	13	21,7	12	20	50	11,6
Хронические воспалительные заболевания дыхательных путей								
хронический необструктивный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких	20	6,4	2	3,3	10	16,7	32	7,4
Гинекологические заболевания у женщин								
хронический аднексит, фибромиома	12	3,8	13	21,7	17	28,3	42	9,7
Урологические заболевания у мужчин								
простатит	18	5,8	8	13,3	9	15	17	3,9

Следует отметить, что у всех наблюдаемых нами больных псориазом сопутствующие заболевания находились в стадии ремиссии, в связи с чем не требовалась их медикаментозная коррекция.

Таким образом, как следует из таблицы 4, при разных формах псориаза имеют место особенности коморбидной патологии. Установленные особенности коморбидной патологии у больных псориазом позволяют охарактеризовать основную группу больных с распространенными кожными высыпаниями, как лидирующую по сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, чаще носящей полиморбидный характер, а для пациентов с ограниченным псориазом более характерным оказалось наличие сопутствующих воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, дыхательной системы, гинекологической и урологической патологий.

2.3. Лабораторные методы исследования

2.3.1. Методики исследования углеводного обмена

Определение *глюкозы* в сыворотке крови проводили ферментативным окислением в присутствии глюкозооксидазы (глюкозооксидазный метод) с использованием автоматического биохимического анализатора Vitalab Flexor E (Нидерланды) и реагентов фирмы DiaSys (Германия). Концентрацию *гликированного гемоглобина* крови (HbA1c) измеряли иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Vitalab Flexor E (Нидерланды) с сенсibilизацией частицами и непосредственным определением HbA1c без измерения общего гемоглобина. *Инсулин* крови определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 компании Diagnostic Products Corporation (США). *C-пептид* крови также определяли с помощью автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора Immulite 2000 производства компании DPC (США) с использованием реагентов этой же фирмы. С-пептид - это устойчивый фрагмент эндогенно продуцируемого инсулина, «отрезаемый» от него при выделении в кровь. Уровень С-пептида соответствует уровню инсулина, выработанного в организме.

Индекс НОМА-IR, как показатель инсулинорезистентности, рассчитывали по формуле, разработанной D. Matthews (1985): $НОМА-IR = \frac{\text{глюкоза натощак} \cdot \text{инсулин натощак}}{22,5}$ (норма < 2,77).

2.3.2. Методики исследования липидного обмена

Триглицериды (ТГ) определяли в сыворотке крови энзиматическим ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Vitalab Flexor E (Нидерланды) с использованием реактивов BioSystems (Испания).

Холестерин общий (общий ХС) также определяли в сыворотке крови энзиматическим ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Vitalab Flexor E (Нидерланды) с использованием реактивов, произведенных компанией Analyticon Biotechnologies AG (Германия).

Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли в сыворотке крови энзиматическим ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Vitalab Flexor E (Нидерланды) с использованием реактивов производства компании DiaSys (Германия). Уровень *холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)* определяли расчетным методом по формуле W. Friedewald (1972 г.): $ХС\ ЛПНП\ (ммоль/л) = (ХС\ общ - ХС\ ЛПВП) - TG/2,2$.

Для оценки степени атерогенности плазмы крови использовался предложенный А.Н. Климовым в 1977 году *холестериновый коэффициент атерогенности (КА)*, который вычисляли по формуле: $КА = (ХС\ общ - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП$.

2.3.3. Методы исследования перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты

Определение *общей окислительной способности сыворотки крови (ООС)* проводили энзиматическим методом на анализаторе ИФА-ридер «Униплан» компании «Пикон» (Россия) с использованием реактивов фирмы Labor Diagnostika (Германия).

Окисленные липопротеины низкой плотности (окисленные ЛПНП) измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи реактивов фирмы Biomedica (Германия). Абсорбция пересчитывалась в концентрацию по калибровочному графику с использованием программного обеспечения ИФА-ридера «Униплан».

Общую антиоксидантную способность сыворотки крови (ОАС) также измеряли на анализаторе ИФА-ридер «Униплан» фирмы «Пикон» (Россия) с помощью реактивов фирмы CanAg Diagnostics AB (Швеция).

Супероксиддисмутазу (СОД) (Cu/Zn-форма) определяли на анализаторе ИФА-ридер «Униплан», «Пикон» (Россия) с использованием реактивов фирмы Bender MedSystem (Австрия). Расчет проводили по калибровочной кривой, которая

строилась по результатам измерения шести стандартных образцов с концентрациями СОД соответственно: 5,0; 2,5; 1,25; 0,63; 0,31 и 0,16 нг/мл.

2.3.4. Методики исследования маркеров системного воспаления

2.3.4.1. Методики определения циркулирующих цитокинов 1β , -4, -6, -8, ИНФ- γ и ФНО- α

Определение уровней интерлейкинов - 1β , -4, -6, -8, интерферона-гамма и фактора некроза опухолей альфа основано на твердофазном «сэндвич» - варианте иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител, который проводили с помощью наборов реактивов ЗАО "Вектор-Бест" (Россия).

2.3.4.2. Методики определения внутриклеточных цитокинов ИЛ-2, -4, ИНФ- γ

Забор крови осуществляли из периферической вены в стерильную одноразовую пластиковую гепаринизированную пробирку. Непосредственно после забора материала и перед исследованием кровь тщательно перемешали на миниротаторе RS-24. Хранение крови перед исследованием не превышало 2-3 часов.

Определение концентрации *интерлейкина-2, интерлейкина-4 и интерферона-гамма* в лимфоцитах проводили методом проточной цитофлуорометрии на анализаторе Cy Flow производства компании Partec (Германия) с использованием реактивов фирмы Beckman Coulter (США).

Индукция продукции внутриклеточных цитокинов лимфоцитами осуществляли путем добавления форбол-миристат-ацетата, активирующего протеинкиназу С. Для повышения внутриклеточной концентрации кальция, необходимого для работы протеинкиназы С, в реакционную смесь добавляли раствор иономицина в диметилсульфоксиде. Блокирование аппарата Гольджи, препятствующего выходу цитокинов из клеток в процессе культивации, осуществляли путем добавления в реакционную смесь раствора брефелдина А.

В нашей работе выполнялся анализ индуцирования продукции ИЛ-2, ИЛ-4 и ИНФ- γ в общей популяции Т-лимфоцитов, а также в Т-хелперах и Т-супрессорах.

Конечным результатом исследования являлся расчет процента Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, в которых был индуцирован синтез ИЛ-2, ИЛ-4 и ИНФ- γ .

2.3.5. Методики исследования нейрогормонального статуса

Измерение концентрации *лептина* в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора реагентов производства компании DBC (США). В состав этого набора входит 2 вида высокоспецифических моноклональных антител: мобилизованные на лунках планшета антитела к лептину и моноклональные антитела к особому эпитопу лептина, связанные с биотином. Величина абсорбции, измеряемая на иммуноферментном ридере «Униплан», «Пикон» (Россия), пропорциональна концентрации лептина в исследуемой сыворотке. Пересчет оптической плотности в концентрацию осуществлялся с помощью калибраторов, входящих в состав используемого набора реагентов.

Концентрацию *кортизола* в сыворотке крови определяли методом иммунохемилюминесценции на автоматическом анализаторе Immulite 2000 с использованием реагентов производства компании DPC (ныне Siemens), (Германия). Контроль качества осуществлялся с использованием трех уровней контрольных материалов компании DPC (ныне Siemens), (Германия).

Для определения *адренокортикотропного гормона (АКТГ)* венозную кровь отбирали в охлажденную во льду пластиковую одноразовую стерильную пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Концентрацию АКТГ в плазме крови определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Immulite 2000 с использованием реагентов производства компании DPC (ныне Siemens), (Германия). Концентрация АКТГ определялась путем сопоставления измеренной интенсивности люминесценции с многоточечной калибровочной кривой, построенной на основании анализа калибраторов с известной концентрацией искомого аналита. Контроль качества осуществляли с

использованием трех уровней контрольных материалов компании DPC (ныне Siemens), (Германия).

Концентрацию β -эндорфина определяли иммуноферментным методом (ELISA) на плащечном ридере Униплан «Пикон» (Россия) с использованием реактивов компании Peninsula Laboratories (США). Метод определения основан на взаимодействии сыворотки крови с иммобилизованным в лунках 96-луночного микропланшета биотинилированным трейсером, который впоследствии связывался с конъюгатом стрептавидин-пероксидазой хрена, образующим в свою очередь при добавлении тетраметилбензидина растворимый голубой продукт. Интенсивность окраски, пропорциональной концентрации β -эндорфина, определяли фотометрически.

2.4. Методы исследования психоэмоционального состояния

2.4.1. Метод самооценки тревоги по шкале Цунга

Для измерения тревоги использована шкала самооценки тревоги, разработанная Цунгом (Zung W., 1980), обладающая всеми преимуществами шкал самооценки: информация поступает непосредственно от пациента, заполнение шкалы требует мало времени, а сама процедура оценки очень проста и может проводиться при любых медицинских ситуациях. Шкала предназначена для оценки тревоги как клинического состояния, состоит из 20 пунктов. Измеряемые показатели: 5 пунктов оценивают аффективные симптомы, остальные 15 - соматические.

Методика применения: шкала заполняется пациентом около 3 минут после краткого инструктирования. Пациента просят поставить крестики в соответствующих ячейках бланка шкалы. Допускается выбор четырех степеней тяжести: очень редко, редко, часто, большую часть времени или постоянно. Балл определяется в соответствии с 4 градациями степени выраженности симптома по каждому пункту. Максимальный суммарный балл составляет 80. Уровни тревоги по данной клинической шкале подразделяются следующим образом: 20-40 баллов – низкий уровень тревоги; 41-60 баллов – средний уровень тревоги; 61-80 баллов -

высокий уровень тревоги.

2.4.2. Метод самооценки депрессии по шкале Цунга

Для самооценки депрессии применялась шкала Цунга (Zung Self-Rating Depression Scale), разработанная в университете Дюка (Zung W., 1965). Тест позволяет оценить уровень депрессии пациентов и определить степень депрессивного расстройства. При помощи шкалы Цунга испытуемый или врач могут произвести самостоятельное обследование или скрининг депрессии. Тест «шкала Цунга» обладает высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет избежать дополнительных экономических и временных затрат, связанных с медицинским обследованием этических проблем.

В тестировании учитывается 20 факторов, которые определяют четыре уровня депрессии. В тесте присутствуют десять позитивно сформулированных и десять негативно сформулированных вопросов. Каждый вопрос оценивается по шкале от 1 до 4 (на основе этих ответов: «никогда», «иногда», «часто», «постоянно»). Результаты делятся на четыре диапазона: 25-49 - нормальное состояние; 50-59 - легкая депрессия; 60-69 - умеренная депрессия; 70 и выше - тяжелая депрессия.

2.4.3. Метод исследования личностной и реактивной тревожности по Спилбергеру-Ханину

Большинство из известных методов измерения тревожности позволяют оценить или только личностную тревожность (ЛТ), или состояние тревожности. Методикой, позволяющей дифференцировано измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние, является методика, предложенная С.Д. Spielberger et al. (1970). На русском языке шкала была адаптирована Ю.Л. Ханиным (1976). Под личностной тревожностью понимается устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность субъекта к тревоге и предполагающая наличие у него тенденции воспринимать достаточно широкий спектр ситуаций как угрожающие, отвечая на каждую из них определенной

реакцией. Ситуативная или реактивная тревожность (РТ), как состояние, характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью. Это состояние возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию, и оно может быть разным по интенсивности и динамичности во времени.

Процесс измерения: больные заполняют опросник, в котором обозначается их состояние в данный момент, например: «я нервничаю» или «я спокоен». Эти выражения соответствуют ответам в вариациях от «вовсе нет» до «совершенно верно» в определенных цифровых значениях, сумма которых и дает окончательный результат.

2.5. Методика оценки качества жизни пациента

С 1995 года экспертами ВОЗ улучшение качества жизни признано одной из важнейших задач лечения больных с хроническими, длительно протекающими заболеваниями. Повышение качества жизни больных, являясь одной из главных целей лечения, затрагивает не только медицинские аспекты, но и отражает благополучие человека в обществе.

В настоящей работе применяли дерматологический индекс качества жизни - ДИКЖ (Dermatology Life Quality Index, DLQI), который был разработан A.Y. Finlay (1994) и русифицирован Н.Г. Кочергиным (2001), позволяющий оценить физическое, психоэмоциональное состояние пациентов, а также комфортность проводимого лечения. Стандартизированный вопросник построен в форме самооценки пациентов и включает 10 вопросов, заполняется самим пациентом, что имеет преимущества с точки зрения простоты и быстроты применения. Каждый вопрос оценивается по 3-балльной системе: «очень сильно» (очень часто) - 3 балла, «сильно» (часто) - 2 балла, «несильно» (не часто) - 1 балл, «совсем нет» или «затрудняюсь ответить» - 0 баллов. Подсчет индекса осуществляется простым суммированием всех баллов: минимальное значение - 0 баллов, максимальное значение - 30 баллов. Чем больше показатель, тем более отрицательное воздействие оказывает заболевание на качество жизни пациента.

2.6. Методы лечения

2.6.1. Стандартная медикаментозная терапия

Стандартная медикаментозная терапия (стандарт медицинской помощи больным псориазом, утвержденный приказом Минздравсоцразвития России от 30.05.2006г. № 433 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным псориазом») включала: общую десенсибилизирующую терапию, средства для наружного применения - топические глюкокортикостероидные комбинированные препараты, кератопластические средства.

2.6.2. Методика применения ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта

В лечении больных псориазом и метаболическим синдромом использован препарат апремиласт - торговое название: отесла (Селджен Интернэшнл Сарл, Швейцария) в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, предназначенных для внутреннего применения.

Апремиласт ингибирует ФДЭ4, что приводит к увеличению уровня цАМФ и активации протеинкиназы А, результатом чего является подавление воспалительного процесса за счет воздействия на про- и противовоспалительные факторы. Апремиласт работает как внутриклеточный блокатор ФДЭ4 на уровне клеток, вовлеченных в воспалительный процесс при псориазе. Основной механизм действия - регулировка выработки цитокинов: про- и противовоспалительных факторов. Обладает достаточно таргетным действием, не вызывая системную иммуносупрессию.

Апремиласт рекомендован к применению у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом ($PASI \geq 10$, $DLQI \geq 10$), с недостаточным ответом на традиционную системную терапию (например, метотрексат и циклоспорин, или PUVA-терапию), с непереносимостью или при наличии противопоказаний к препаратам традиционной системной терапии, у пациентов с сопутствующей соматической патологией. По современным рекомендациям апремиласт может

назначаться в режиме монотерапии или в сочетании с традиционной медикаментозной терапией, фототерапией, топической терапией, базисными противовоспалительными препаратами (метотрексатом, лефлуномидом, сульфасалазином и др.).

Прием апремиласта осуществлялся в суточной дозе 60 мг по 30 мг два раза в день в утреннее и вечернее время вне зависимости от времени приема пищи при запивании достаточным количеством жидкости с соблюдением одинакового интервала - 12 часов. Начало лечения проводилось с первичным титрованием дозы: 1-й день – 10 мг в сутки (утро), 2-ой день – 20 мг в сутки (10 мг утро, 10 мг вечер), 3-й день – 30 мг в сутки (10 мг утро, 20 мг вечер), 4-й день – 40 мг в сутки (20 мг утро, 20 мг вечер), 5-й день – 50 мг в сутки (20 мг утро, 30 мг вечер), 6-й день – 60 мг в сутки (30 мг утро, 30 мг вечер), далее 30 мг 2 раза в день.

Курс лечения составлял 12 месяцев.

2.6.3. Методика применения синтетического регуляторного пептида семакса

В работе использован 0,1% раствор синтетического регуляторного пептида - семакса (ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген», Россия). Флакон объемом 3 мл содержит 0,1% семакса; 0,1 % нипагина (в качестве консерванта) и дистиллированную воду. Одна капля (0,05 мл) 0,1% водного раствора семакса содержит 50 мкг синтетического полипептида.

Семакс вводили больным интраназально по 2 капли в каждый носовой ход в положении лежа 3 раза в день в течение 10 дней. Для максимального всасывания препарат закапывали по одной капле поочередно в каждый носовой ход с перерывом в 2 минуты. Курсовая доза составила 6000 мкг за 10 дней лечения, суточная доза – 600 мкг. Всего проводилось 3 курса с интервалом 1 месяц.

2.6.4. Методика проведения процедур надвенного лазерного облучения крови

Для проведения лазеротерапии использовали лазерный полупроводниковый терапевтический аппарат «Матрикс-ВЛОК» производства научно-исследовательского центра «Матрикс» (Россия). Проводили надвенное лазерное облучение крови (в проекции локтевых сосудов) по модифицированной методике «ВЛОК-405» А.В. Гейница и С.В. Москвина (2009). Лазеротерапию применяли со 2-го дня поступления больного в стационар (дневной/круглосуточный) после уточнения диагноза, степени тяжести заболевания и выявления противопоказаний к лечению, по правилам, предусмотренным «Санитарными нормами устройства и эксплуатации лазеров № 5804 - 91» (1992).

Соблюдая хронобиологический подход в лечении больных, процедуры проводились 1 раз в сутки, в одно и то же время ± 2 часа с учетом циркадного ритма.

Выбор метода надвенного лазерного облучения крови обусловлен тем, что инвазивный способ лазерного облучения крови – внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) имеет ряд недостатков: нарушение целостности кожного покрова, возможность травмы стенки сосуда, риск скола кончика световода в просвете сосуда, необходимость тщательной и трудоёмкой дезинфицирующей обработки световодов. При этом нами учитывалось, что надвенный способ ЛОК позволяет довести до циркулирующей в вене крови ту же энергию, что и в случае ВЛОК (Утц С.Р., Волнухин В.А., 1998).

В работе была разработана методика НЛОК с последовательным использованием излучателей различных длин волн: 0,63 нм и 0,89 нм.

Процедура проведения НЛОК: использована излучающая головка КЛ-ВЛОК-405 с мощностью на конце световода 2,5 мВт и длиной волны 0,63 нм и лазерное излучение красного диапазона ($\lambda=0,89$ нм).

Последовательность проведения процедуры НЛОК:

- больной укладывается на кушетку, подготавливается кубитальная вена;
- измеряется мощность излучения на конце магистрального световода, которая должна быть равной 2,5 мВт, над локтевым сгибом фиксируется излучающая

головка;

- включается аппарат, устанавливается таймер с заданным временем, который автоматически отключается, после чего лазерная головка снимается.

Курс терапии составлял 10 процедур ежедневно при длительности процедур 20 минут (по 10 минут для каждой длины волны). Всего проводилось 3 курса с интервалом 1 месяц.

2.7. Определение оценки терапевтической эффективности лечения

Результаты лечения оценивались перед началом лечения и через 1 и 3 месяца лечения. Для сравнительной оценки влияния различных видов терапии на частоту развития рецидивов и длительность ремиссии проводили проспективное наблюдение за всеми пациентами на протяжении 12 месяцев от момента включения их в исследование.

2.8. Методы статистической обработки полученных данных

Базы данных пациентов формировались с помощью электронных таблиц Excel MS Office 2007. Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ STATISTICA 7.0. Количественные данные представлены как медиана (Me) и верхняя, и нижняя квартили (25%;75%). Качественные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Fisher. Сравнение количественных переменных при нормальном распределении признака проводили с помощью t-критерия Стьюдента, а в случае отличия распределения от нормального – с помощью критерия рангов Wilcoxon для зависимых переменных и U-теста Mann-Whitney для независимых групп. Для сравнения нескольких независимых групп использовали тест Kruskal-Wallis. Для изучения связей между признаками применяли корреляционный анализ с использованием непараметрического критерия Spearman и линейный регрессионный анализ. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

3.1. Особенности композиции тела и уровня лептина крови у больных псориазом и метаболическим синдромом

В исследование на первом этапе были включены 2 группы пациентов с распространенным псориазом: основная (Го) - 312 больных с диагностическими критериями метаболического синдрома, и группа сравнения (Гс2) – 60 пациентов без проявлений МС. Кроме того, проводился анализ клинко-лабораторных характеристик пациентов с ограниченным псориазом (Гс1, n=60). В контрольную группу вошли 50 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

В контрольной группе индекс массы тела у обследованных лиц находился в пределах нормальных значений - $23,8 \pm 0,97$ кг/м² (рис. 1).

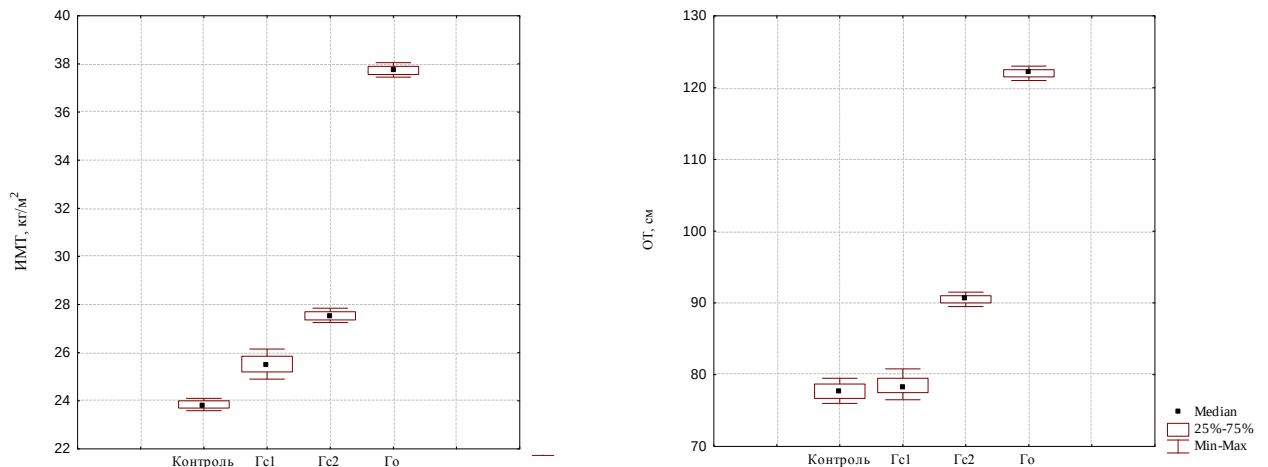


Рисунок 1 - Значение индекса массы тела, окружность талии у лиц сравниваемых групп

примечание (здесь и далее): контроль - здоровые лица, группа сравнения 1 (Гс1) - больные с ограниченным псориазом, группа сравнения 2 (Гс2) - больные с распространенной формой псориаза без МС, основная группа (Го) - больные с распространенной формой псориаза и МС

У пациентов с ограниченной формой псориаза и у лиц с распространенным псориазом без признаков метаболического синдрома ИМТ соответствовал избыточной массе тела - $25,5 \pm 2,09$ кг/м² и $27,5 \pm 1,03$ кг/м², а у больных с

распространенным псориазом и признаками МС он был наибольшим и достигал II степени ожирения - $37,7 \pm 2,37$ кг/м² (все межгрупповые различия значимы при $p < 0,001$) (рис. 1).

В группе пациентов с ограниченным псориазом величина ОТ в сравнении с группой контроля не имела статистически значимых отличий – $78,3 \pm 3,1$ см и $77,5 \pm 3,2$ см соответственно ($p > 0,05$) (рис. 1). У больных с распространенным псориазом без признаков МС данный показатель был выше, чем в контрольной группе – $90,5 \pm 4,3$ см ($p < 0,001$), а наибольшее значение он имел у пациентов с псориазом и признаками МС – $122,0 \pm 9,9$ см ($p < 0,001$ в сравнении с другими группами) (рис. 1).

Абдоминальное ожирение определялось у 100% пациентов с распространенным псориазом и сопутствующим метаболическим синдромом, у 12% лиц с ограниченной формой псориаза и у 21% больных с распространенной формой псориаза, не имеющих диагностических критериев МС.

В работе изучались параметры значений окружности бедер и отношения ОТ/ОБ. По данным параметрам между пациентами с ограниченным псориазом и здоровыми лицами статистически значимых различий выявлено не было: ОБ - $96,7 \pm 4,1$ см vs. $95,1 \pm 3,9$ см ($p > 0,05$), ОТ/ОБ - $0,83 \pm 0,08$ vs. $0,82 \pm 0,08$ ($p > 0,05$). У больных с распространенным псориазом без МС данные характеристики превышали показатели здоровых лиц: ОБ - $101,2 \pm 3,3$ см ($p < 0,001$), ОТ/ОБ - $0,9 \pm 0,07$ ($p < 0,001$), а в группе больных с распространенным псориазом и признаками МС они имели наибольшие значения, достоверно превышая показатели других групп: ОБ – $113,3 \pm 8,9$ см ($p < 0,001$), ОТ/ОБ – $1,08 \pm 0,03$ ($p < 0,001$).

Таким образом, при анализе композиции тела пациентов, включенных в исследование, обращает на себя внимание тот факт, что больные с распространенной формой псориаза и диагностическими признаками метаболического синдрома в отличие от пациентов, страдающих распространенной формой заболевания без признаков МС и особенно ограниченной формой заболевания, характеризуются большей частотой абдоминального ожирения.

Поскольку состояние ожирения имеет связь с уровнем лептина, было

проанализировано содержание его в крови у пациентов сравниваемых групп (рис. 2).

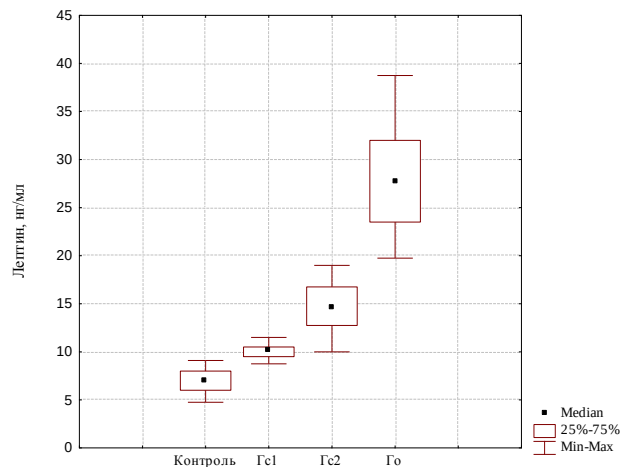


Рисунок 2 - Уровень лептина крови у лиц сравниваемых групп

Оказалось, что концентрация лептина в крови у здоровых лиц была самой низкой – $7,01 \pm 0,79$ нг/мл (рис. 2). У пациентов с ограниченной формой псориаза уровень лептина в крови был выше в 1,4 раза, а с распространенной формой заболевания без МС - в 2,1 раза, составляя соответственно $10,1 \pm 0,92$ нг/мл ($p < 0,001$) и $14,6 \pm 1,67$ нг/мл ($p < 0,001$). При наличии у больных псориазом признаков МС уровень лептина в крови оказался наивысшим - $27,7 \pm 3,06$ нг/мл, превышая показатель контрольной группы в 4 раза ($p < 0,001$).

Из вышеизложенного следует, что для пациентов с распространенной формой псориаза и сопутствующим метаболическим синдромом было характерно не только абдоминальное ожирение, но и более высокий по сравнению с другими группами уровень лептина в крови.

3.2. Особенности состояния углеводного обмена у больных псориазом и метаболическим синдромом

Поскольку для метаболического синдрома характерны нарушения углеводного обмена, были проанализированы такие его параметры, как уровень тощаковой гликемии, уровни инсулина и С-пептида крови, содержание в крови гликированного гемоглобина и индекс инсулинорезистентности НОМА-IR у больных псориазом (рис. 3, 4, 5).

У больных с распространенной формой заболевания без признаков МС отмечены более высокие уровни гликемии по сравнению с контрольной группой ($5,49 \pm 0,38$ ммоль/л vs. $4,48 \pm 0,3$ ммоль/л; $p < 0,001$), у лиц с ограниченным псориазом уровень глюкозы в крови также был достоверно выше, чем у здоровых лиц – $4,89 \pm 0,61$ ммоль/л ($p < 0,001$) (рис. 3).

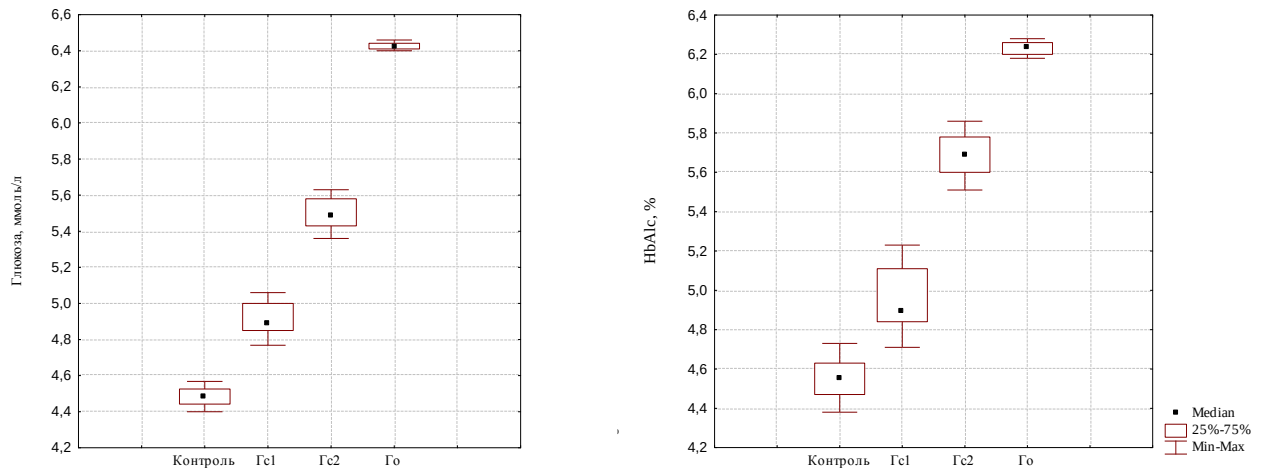


Рисунок 3 - Уровень глюкозы крови и гликированного гемоглобина у лиц сравниваемых групп

Как и следовало ожидать, наиболее высокий уровень гликемии натощак отмечен у пациентов с распространенным псориазом, имеющих проявления метаболического синдрома – $6,42 \pm 0,23$ ммоль/л ($p < 0,001$ в сравнении с другими группами) (рис. 3).

Самое высокое содержание HbA1c в крови отмечено у пациентов с распространенной формой заболевания и признаками метаболического синдрома – $6,23 \pm 0,42$ % ($p < 0,001$ по сравнению с остальными группами). Достоверно ниже был его уровень в группе больных с распространенным псориазом без МС – $5,69 \pm 0,68$ % ($p < 0,001$), но, при этом, достоверно более высоким, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). Обратило на себя внимание, что у пациентов с ограниченным псориазом гликированный гемоглобин также был значимо выше, чем в контрольной группе – $4,89 \pm 1,04$ % vs. $4,55 \pm 0,62$ % ($p < 0,001$) (рис. 3).

У пациентов с распространенным псориазом и проявлениями метаболического синдрома уровень инсулина в крови оказался самым высоким из всех групп – $13,5 \pm 0,17$ мкМЕ/мл ($p < 0,001$) (рис. 4).

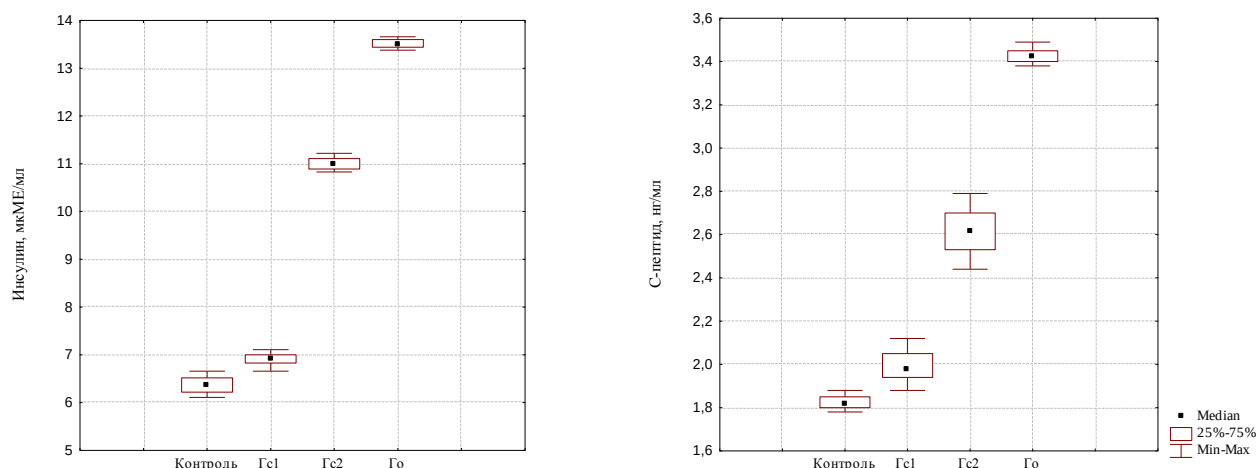


Рисунок 4 - Уровень инсулина крови и С-пептида у лиц сравниваемых групп

У больных с распространенной формой заболевания, но без признаков МС, данный показатель был ниже, чем при наличии МС, но достоверно выше, чем в контрольной группе – $11,0 \pm 0,93$ мкМЕ/мл vs. $6,37 \pm 0,90$ мкМЕ/мл ($p < 0,001$). У больных с ограниченным псориазом уровень инсулина в крови также превышал таковой в контрольной группе – $6,90 \pm 0,86$ мкМЕ/мл ($p = 0,0029$) (рис. 4).

Аналогичным образом выглядели данные по уровню С-пептида крови у больных псориазом и здоровых лиц (рис. 4). Так, концентрация С-пептида в крови больных с распространенной формой заболевания и метаболическим синдромом была самой высокой – $3,42 \pm 0,50$ нг/мл ($p < 0,001$), более низкой – у пациентов без признаков МС – $2,61 \pm 0,70$ нг/мл ($p < 0,001$). У лиц с ограниченной формой заболевания уровень С-пептида в крови оказался также повышенным в сравнении со здоровыми лицами – $1,98 \pm 0,53$ vs. $1,82 \pm 0,18$ нг/мл ($p = 0,035$).

На рисунке 5 представлены значения индекса НОМА-IR, отражающего состояние инсулинорезистентности: наибольшее его значение было отмечено у больных с распространенным псориазом и признаками метаболического синдрома – $3,85 \pm 0,83$ ед. ($p < 0,001$).

У пациентов с распространенным псориазом, но без признаков МС, его величина оказалась ниже, чем у больных с МС ($p < 0,001$), но достоверно выше, чем у здоровых лиц – $2,68 \pm 0,35$ ед. vs. $1,27 \pm 0,25$ ед. ($p < 0,001$). У лиц с ограниченной формой заболевания значение индекса НОМА-IR также достоверно превышало данный показатель у здоровых лиц – $1,50 \pm 0,24$ ед. vs. $1,27 \pm 0,25$ ед. ($p = 0,001$).

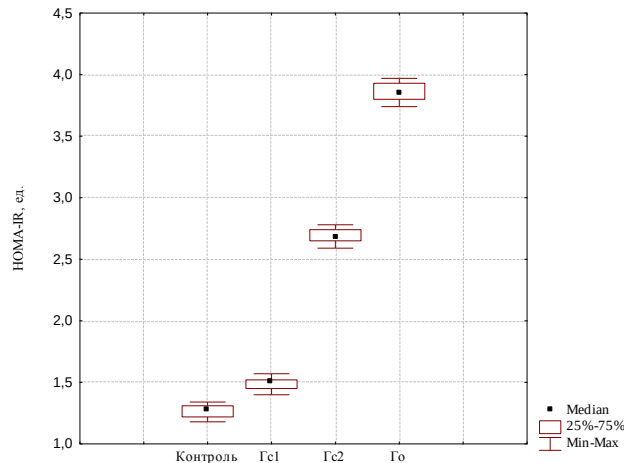


Рисунок 5 - Значения индекса HOMA-IR у лиц сравниваемых групп

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что состояние инсулинорезистентности ($\text{HOMA-IR} > 2,77$ ед.) характерно только для пациентов с распространенным псориазом и сопутствующим метаболическим синдромом.

Таким образом, из всех обследованных больных с различными формами псориаза нарушения углеводного обмена в виде гипергликемии при одновременно повышенной секреции инсулина и наличии инсулинорезистентности были характерны преимущественно для пациентов с распространенной формой псориаза и проявлениями метаболического синдрома.

3.3. Характеристика липидного профиля крови у больных псориазом и метаболическим синдромом

У пациентов с ограниченной формой псориаза уровень общего холестерина крови превышал его значение в контрольной группе ($4,49 \pm 0,6$ ммоль/л vs. $4,18 \pm 0,58$ ммоль/л; $p < 0,001$) (рис. 6).

У пациентов с распространенным псориазом без признаков метаболического синдрома данный показатель был еще выше – $5,25 \pm 0,49$ ммоль/л ($p < 0,001$), а самым высоким оказался у больных с распространенным псориазом и МС – $6,53 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$ в сравнении с остальными группами), достигая уровня гиперхолестеринемии (рис. 6).

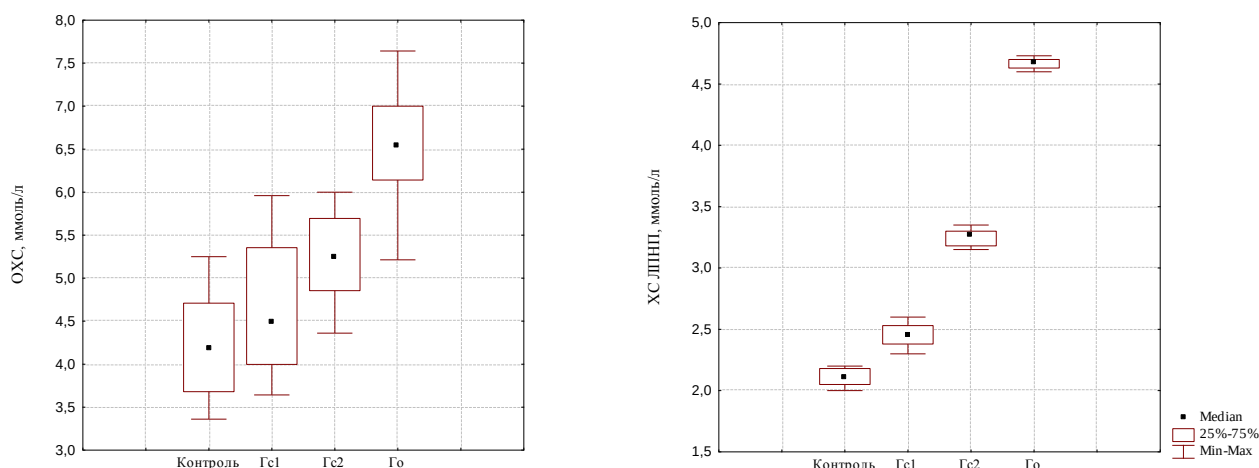


Рисунок 6 - Уровень общего холестерина и ХС ЛПНП крови у лиц сравниваемых групп

При наличии ограниченной формы псориаза уровень ХС ЛПНП крови достоверно превышал значение исследуемого параметра в группе контроля ($2,45 \pm 0,51$ ммоль/л vs. $2,11 \pm 0,39$ ммоль/л; $p < 0,001$), при распространенной форме заболевания, но без признаков МС, был еще выше – $3,26 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,001$) и самым высоким оказался у лиц с распространенным псориазом и метаболическим синдромом – $4,68 \pm 0,28$ ммоль/л ($p < 0,001$) (рис. 6).

Напротив, уровень в крови антиатерогенной фракции холестерина липопротеинов высокой плотности у пациентов с ограниченным псориазом оказался достоверно ниже, чем в контрольной группе – $1,43 \pm 0,19$ ммоль/л vs. $1,50 \pm 0,18$ ммоль/л ($p = 0,002$) (рис. 7).

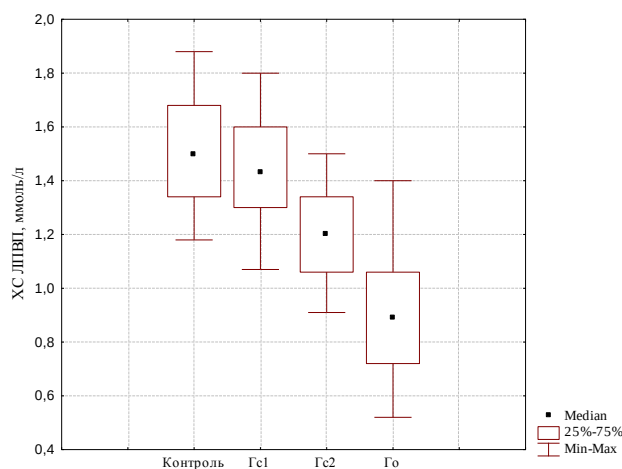


Рисунок 7 - Уровень ХС ЛПВП крови у лиц сравниваемых групп

В группе больных с распространенной формой заболевания без признаков метаболического синдрома уровень в крови ХС ЛПВП был еще более низким –

1,2±0,17 ммоль/л ($p<0,001$), а у пациентов с распространенным псориазом и МС – самым низким – 0,89±0,20 ммоль/л ($p<0,001$ в сравнении с другими группами) (рис.7).

У пациентов с ограниченной формой псориаза по сравнению со здоровыми лицами различий по показателю триглицеридов не выявлено (1,35±0,22 ммоль/л vs. 1,28±0,21 ммоль/л; $p>0,05$) (рис. 8).

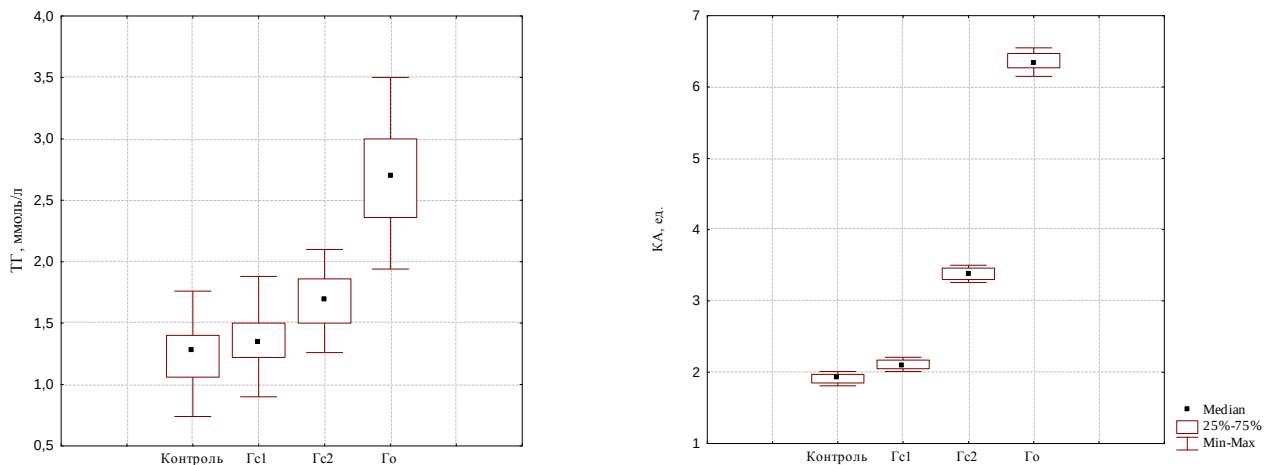


Рисунок 8 - Уровень триглицеридов крови и коэффициент атерогенности у лиц сравниваемых групп

В группе больных с распространенным псориазом, не имевших признаков МС, уровень в крови ТГ был достоверно выше, чем в контрольной группе – 1,69±0,23 ммоль/л ($p<0,001$), а самым высоким оказался у больных с распространенным псориазом и МС – 2,69±0,37 ммоль/л ($p<0,001$).

У пациентов с ограниченной формой псориаза КА был выше, чем в контрольной группе (2,1±0,37 ед. vs. 1,92±0,25 ед.; $p<0,001$) (рис. 8), еще более высоким его значение регистрировалось у больных с распространенной формой псориаза без признаков МС - 3,38±0,42 ед. ($p<0,001$) и наиболее высоким – в группе пациентов с распространенным псориазом и МС – 6,34±1,65 ед. ($p<0,001$).

Таким образом, анализ липидного спектра крови больных с различными формами псориаза показал, что у пациентов с распространенной формой заболевания и признаками метаболического синдрома обнаруживаются наиболее выраженные атерогенные изменения. В меньшей степени они присущи больным с распространенной формой псориаза, не имеющим признаков метаболического

синдрома. У пациентов с ограниченной формой заболевания отмечены повышение уровня в крови ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП, однако уровень триглицеридов у них не имел статистически значимых отличий от здоровых лиц.

3.4. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных псориазом и метаболическим синдромом

Как показано на рисунке 9, значение такого интегрального показателя оксидативного потенциала, как общая окислительная способность сыворотки крови, у пациентов с ограниченным псориазом достоверно превышало его уровень в контрольной группе – $2,2 \pm 0,5$ мкмоль/л vs. $1,97 \pm 0,51$ мкмоль/л ($p=0,019$).

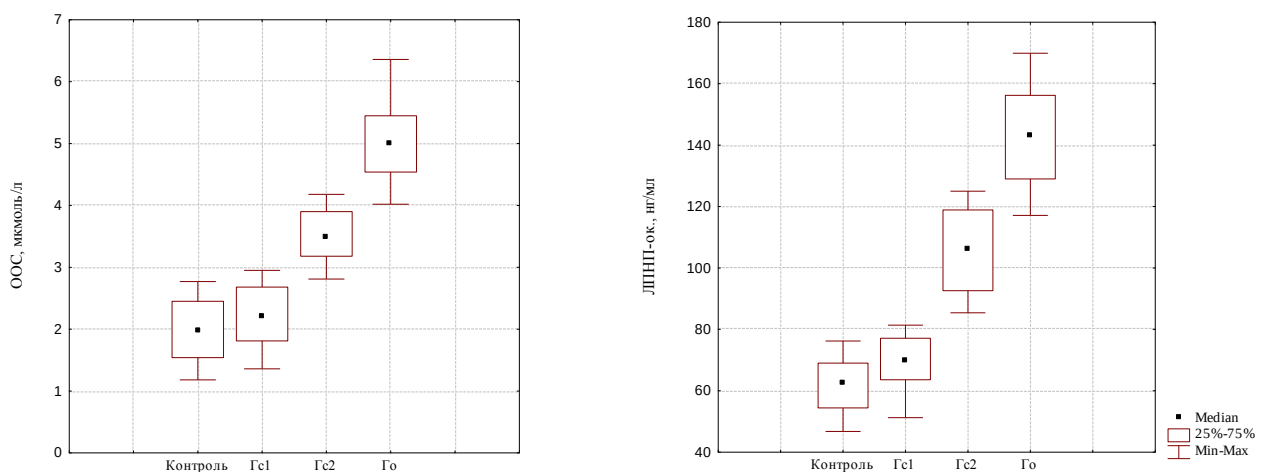


Рисунок 9 - Уровень общей окислительной способности крови и ЛПНП окисленных у лиц сравниваемых групп

В группе больных с распространенным псориазом, но без признаков МС, уровень ООС в крови был более высоким - $3,5 \pm 0,41$ мкмоль/л ($p<0,001$), а у пациентов с распространенным псориазом и МС – самым высоким – $4,98 \pm 0,59$ мкмоль/л ($p<0,001$).

Повышенный окислительный потенциал у больных псориазом закономерно приводил к усиленной окислительной модификации липопротеинов низкой плотности: в группе пациентов с ограниченной формой псориаза уровень в крови ЛПНП-ок. был выше, чем у здоровых лиц – $70,0 \pm 8,3$ мкмоль/л vs. $62,2 \pm 8,9$ мкмоль/л ($p<0,001$) (рис. 9). У больных с распространенным псориазом, не имевших признаков метаболического синдрома, уровень в крови ЛПНП-ок. был значительно

выше, чем в контрольной группе – $106,3 \pm 13,1$ мкмоль/л ($p < 0,001$), а при наличии МС – самым высоким – $143,0 \pm 16,2$ мкмоль/л ($p < 0,001$) (рис. 9).

При анализе состояния антиоксидантной системы крови было отмечено, что у пациентов с ограниченной формой псориаза показатель общей антиоксидантной способности сыворотки крови статистически значимо не отличался от его значения в контрольной группе ($65,3 \pm 8,9$ мкмоль/л vs. $68,0 \pm 8,9$ мкмоль/л; $p = 0,058$) (рис. 10).

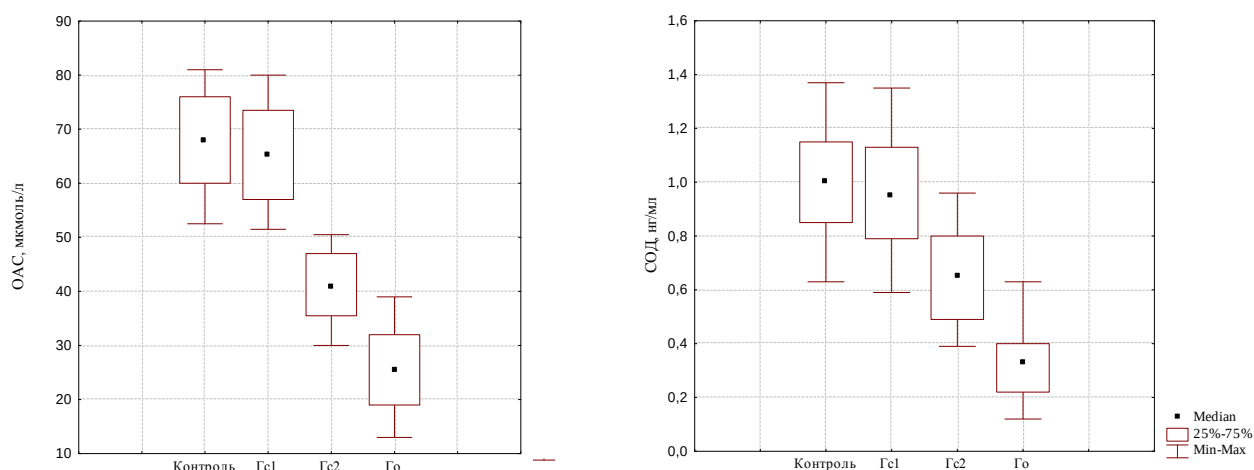


Рисунок 10 - Уровень общей антиоксидантной способности крови и супероксиддисмутазы у лиц сравниваемых групп

У пациентов с распространенным псориазом, но без МС, уровень ОАС крови был значимо ниже – $40,9 \pm 6,4$ мкмоль/л ($p < 0,001$), а при наличии признаков МС он оказался самым низким – $25,5 \pm 7,5$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

При оценке одного из важнейших компонентов антиоксидантной системы – фермента супероксиддисмутазы установлено (рис. 10), что уровень исследуемого фермента в крови пациентов с ограниченным псориазом значимо не отличался от данного показателя у здоровых лиц – $0,95 \pm 0,2$ нг/мл vs. $1,0 \pm 0,2$ нг/мл ($p > 0,05$). У больных с распространенным псориазом без метаболического синдрома уровень СОД в крови был ниже – $0,65 \pm 0,17$ нг/мл ($p < 0,001$), а при наличии признаков МС зафиксировано его наименьшее значение – $0,33 \pm 0,13$ нг/мл ($p < 0,001$) (рис.10).

Таким образом, для больных псориазом характерно усиление окислительного потенциала крови с повышением липидной пероксидации и снижение активности антиоксидантных систем, достигающих наибольшей степени при сочетании распространенного псориаза и метаболического синдрома.

3.5. Особенности цитокинового профиля крови у больных псориазом и метаболическим синдромом

3.5.1. Сравнительный анализ уровней циркулирующих цитокинов крови

У пациентов с различными формами псориаза были проанализированы показатели системного воспаления – интерлейкины крови -1 β , -4, -6, -8, ФНО- α , ИНФ- γ (рис. 11-13).

У пациентов с ограниченным псориазом концентрация ИЛ-1 β в крови была выше, чем у здоровых лиц – $1,56 \pm 0,26$ пг/мл vs. $1,27 \pm 0,19$ пг/мл ($p < 0,001$), у больных с распространенной формой заболевания без признаков метаболического синдрома оказалась еще выше - $2,94 \pm 0,26$ пг/мл ($p < 0,001$), а при наличии МС была наиболее высокой - $4,51 \pm 0,21$ пг/мл ($p < 0,001$) (рис.11).

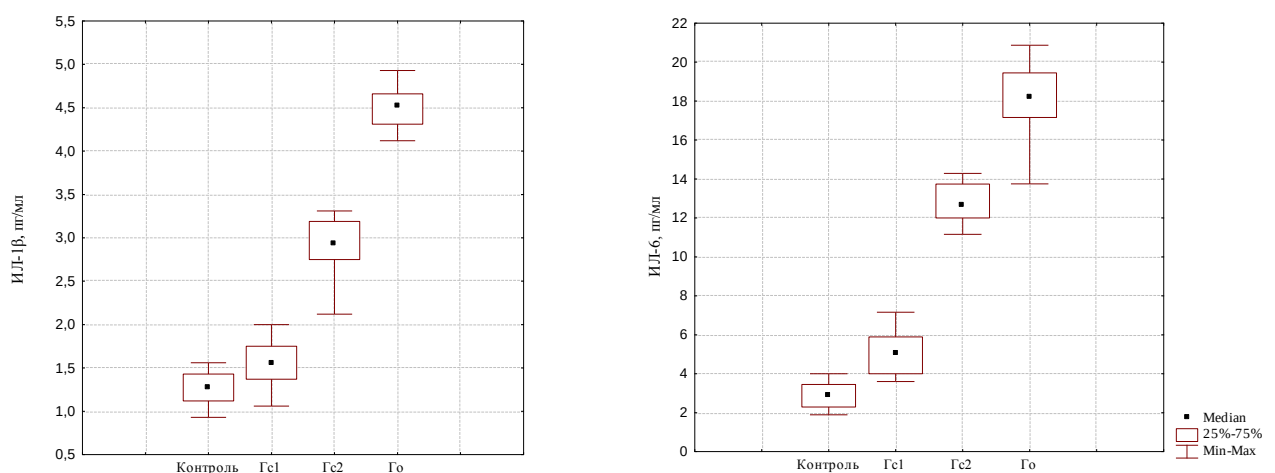


Рисунок 11 - Уровень ИЛ-1бета и ИЛ-6 крови у лиц сравниваемых групп

Сходные данные были получены в отношении другого провоспалительного цитокина – ИЛ-6: минимальный его уровень в крови регистрировался в контрольной группе - $2,86 \pm 0,64$ пг/мл (рис. 11). В группе пациентов с ограниченным псориазом уровень в крови ИЛ-6 был выше, чем у здоровых лиц в 1,75 раза ($5,0 \pm 0,94$ пг/мл; $p < 0,001$), в группе с распространенным псориазом, но без признаков метаболического синдрома - в 4,4 раза ($12,6 \pm 0,97$ пг/мл; $p < 0,001$), а в группе больных с МС - в 6,4 раза ($18,2 \pm 1,38$ пг/мл; $p < 0,001$).

Как показано на рисунке 12, уровень в крови ИЛ-8 был минимальным в

контрольной группе ($3,68 \pm 0,61$ пг/мл), более высоким - у лиц с ограниченным псориазом ($5,9 \pm 0,27$ пг/мл; $p < 0,001$), еще более высокий уровень в крови исследуемого цитокина регистрировался в группе пациентов с распространенным псориазом без метаболического синдрома ($11,8 \pm 2,87$ пг/мл; $p < 0,001$) и самым высоким оказался при наличии признаков МС ($20,1 \pm 3,04$ пг/мл; $p < 0,001$).

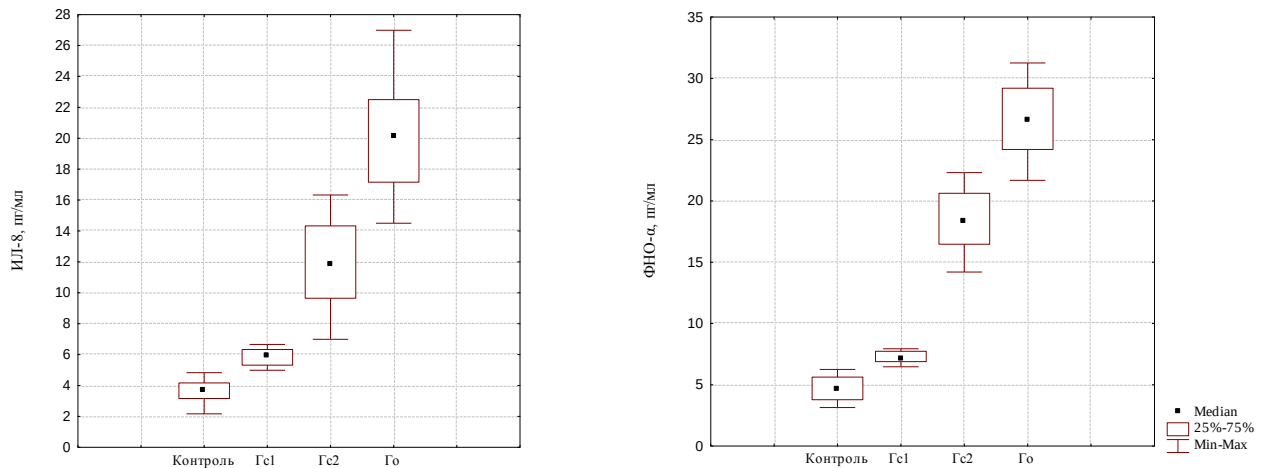


Рисунок 12 - Уровень ИЛ-8 и ФНО-α крови у лиц сравниваемых групп

Аналогично выглядели значения другого провоспалительного цитокина – ФНО-α: в контрольной группе его уровень в крови был минимален – $4,67 \pm 0,95$ пг/мл, у пациентов с ограниченным псориазом выше - $7,17 \pm 0,33$ пг/мл ($p < 0,001$), у больных с распространенным псориазом без МС отмечен еще более высокий уровень в крови исследуемого цитокина - $18,4 \pm 2,54$ пг/мл ($p < 0,001$), а у больных с проявлениями метаболического синдрома максимально высокий - $26,6 \pm 0,73$ пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 12).

В отношении другого цитокина с провоспалительной активностью - ИНФ-γ установлено (рис. 13), что его уровень в крови у лиц контрольной группы имел минимальное значение - $15,8 \pm 2,09$ пг/мл, а у больных с ограниченным псориазом был достоверно выше – $25,5 \pm 1,05$ пг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с распространенным псориазом без признаков МС уровень в крови ИНФ-γ оказался еще более высоким - $61,3 \pm 12,2$ пг/мл ($p < 0,001$), а наивысший его уровень в крови зафиксирован у больных при сочетании псориаза и метаболического синдрома - $89,5 \pm 12,6$ пг/мл ($p < 0,001$).

Как видно из рисунка 13, уровень в крови противовоспалительного ИЛ-4 был

минимальным у лиц контрольной группы - $1,77 \pm 0,35$ пг/мл.

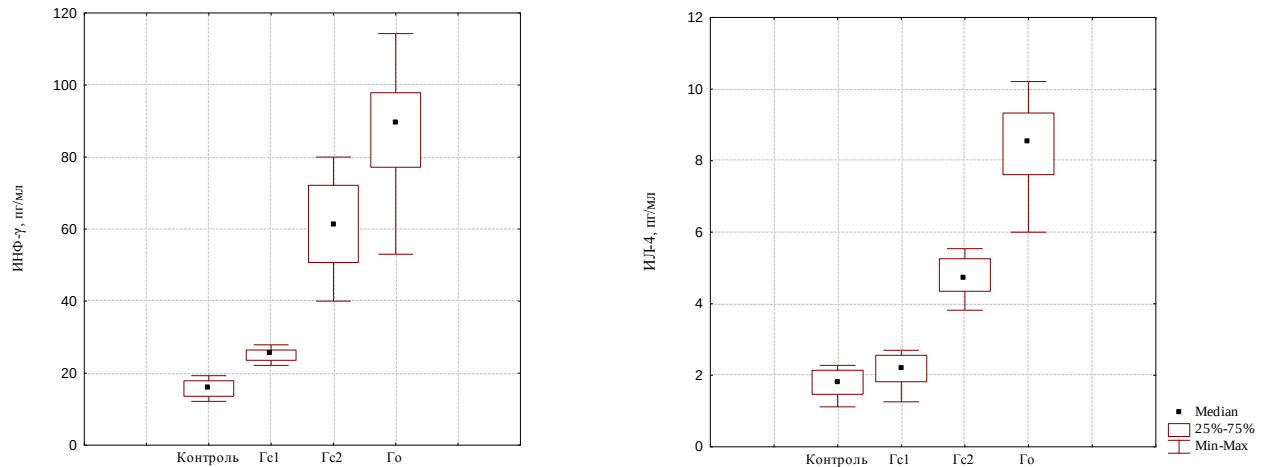


Рисунок 13 - Уровень интерферона-гамма и ИЛ-4 крови у лиц сравниваемых групп

У пациентов с ограниченным псориазом его уровень в крови был выше – $2,18 \pm 0,43$ пг/мл ($p=0,001$), у больных с распространенным псориазом без признаков метаболического синдрома более высоким - $4,44 \pm 0,53$ пг/мл ($p<0,001$) и самым высоким - в группе пациентов с распространенным псориазом и сопутствующим метаболическим синдромом - $8,51 \pm 0,96$ пг/мл ($p<0,001$).

Таким образом, в группе пациентов с ограниченной формой заболевания уровни в крови исследуемых цитокинов были повышены в наименьшей степени, в то время как у больных с распространенным псориазом и проявлениями метаболического синдрома – в наибольшей.

3.5.2. Сравнительный анализ уровней внутриклеточных цитокинов

Наряду с определением концентраций отдельных циркулирующих в крови цитокинов (ИЛ-1 β , -4, -6, -8, ФНО- α , ИНФ- γ) у больных с различными формами псориаза проводилось изучение продукции внутриклеточных ИЛ-2, ИЛ-4 и ИНФ- γ в общей популяции Т-лимфоцитов (CD3⁺), а также в Т-хелперах (CD4⁺) и Т-супрессорах (CD8⁺) с подсчетом процентного содержания Т-клеток, в которых был индуцирован синтез указанных цитокинов (рис. 14-16).

На рисунке 14 представлены данные по проценту CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ - лимфоцитов, способных индуцировать ИЛ-2 у больных псориазом и у здоровых лиц. Из представленного материала следует, что процент CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ -

лимфоцитов с индукцией провоспалительного ИЛ-2 у больных с ограниченным псориазом, составляя соответственно $40,4 \pm 4,05\%$; $42,0 \pm 2,74\%$ и $27,0 \pm 4,28\%$, достоверно превышал аналогичные показатели в контрольной группе - $31,55 \pm 5,65\%$; $33,16 \pm 5,9\%$ и $22,93 \pm 4,89\%$ ($p < 0,001$ для всех показателей).

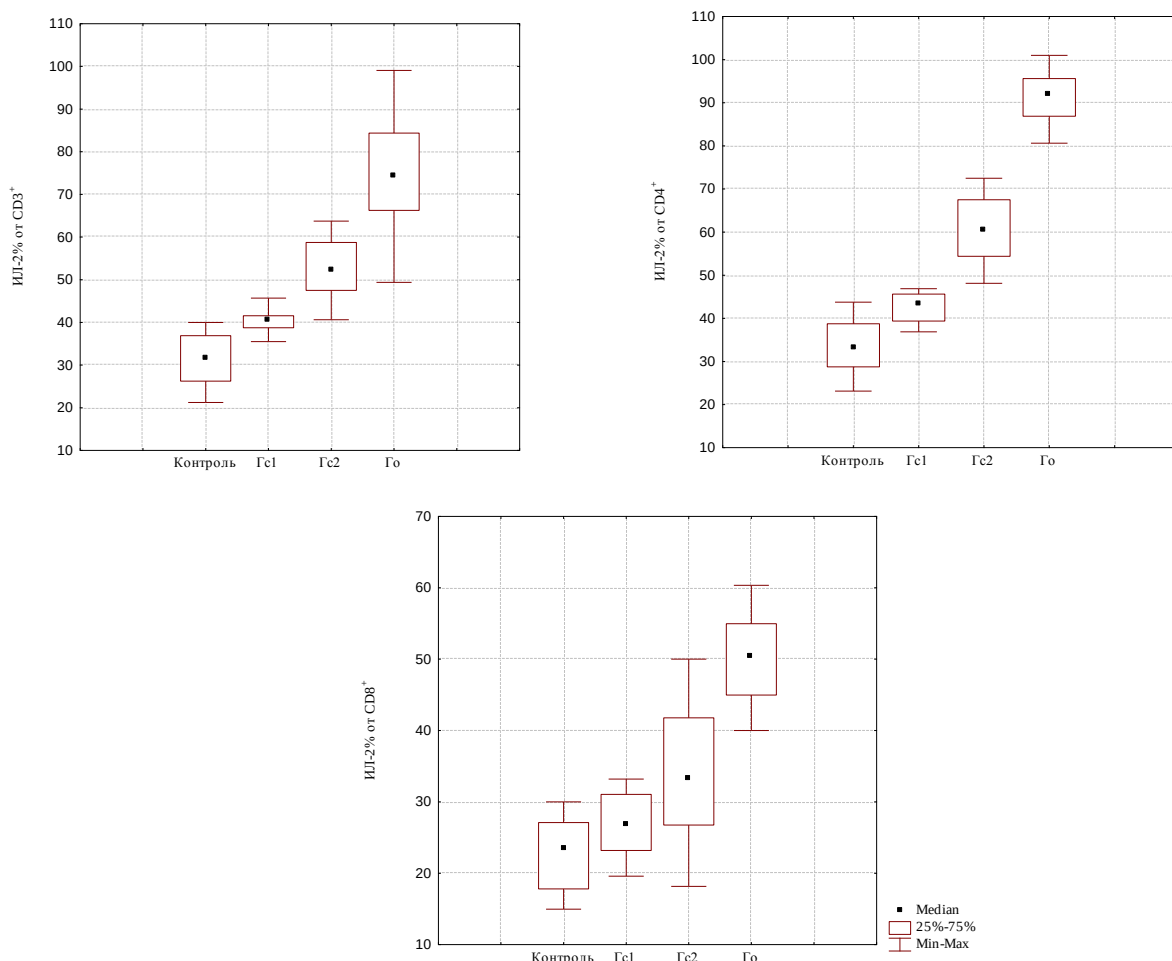


Рисунок 14 - Процент CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ - лимфоцитов, индуцирующих интерлейкин-2, у лиц сравниваемых групп

Обращает внимание более значимый рост процента общей субпопуляции Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, продуцирующих ИЛ-2, у больных с распространённой формой псориаза без признаков МС (соответственно – $53,28 \pm 6,86\%$; $61,04 \pm 7,1\%$ и $34,13 \pm 8,98\%$) по сравнению не только с группой здоровых лиц ($p < 0,001$ для всех показателей), но и с пациентами, имеющими ограниченную форму заболевания ($p < 0,001$ для всех показателей). Наиболее высокая индукция ИЛ-2 исследуемыми субпопуляциями Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) имела место у больных с распространённой формой заболевания и диагностическими признаками метаболического синдрома ($73,66 \pm 8,82\%$;

91,04±5,22%; 50,2±5,8% соответственно), что превышало значения изучаемых показателей всех других исследуемых групп ($p<0,001$ для всех групп) (рис.14).

Анализ полученных данных показал (рис. 15), что относительно группы здоровых лиц, где процент $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоцитов, продуцирующих ИНФ- γ , составлял соответственно 16,32±2,57%; 17,29±3,64% и 15,71±3,42%, имело место статистически достоверное повышение продукции исследуемого внутриклеточного цитокина как в группе больных с ограниченной формой заболевания (процент $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ - лимфоцитов, индуцирующих ИНФ- γ , соответственно равнялся 27,0±4,68%; 22,0±1,97%; 21,7±3,42%; $p<0,001$ для всех показателей), так и в группе лиц с распространенным псориазом без диагностических признаков метаболического синдрома (процент $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоцитов, продуцирующих ИНФ- γ , соответственно равнялся 53,76±10,52%; 62,09±12,09%; 47,8±9,75%; $p<0,001$ для всех показателей).

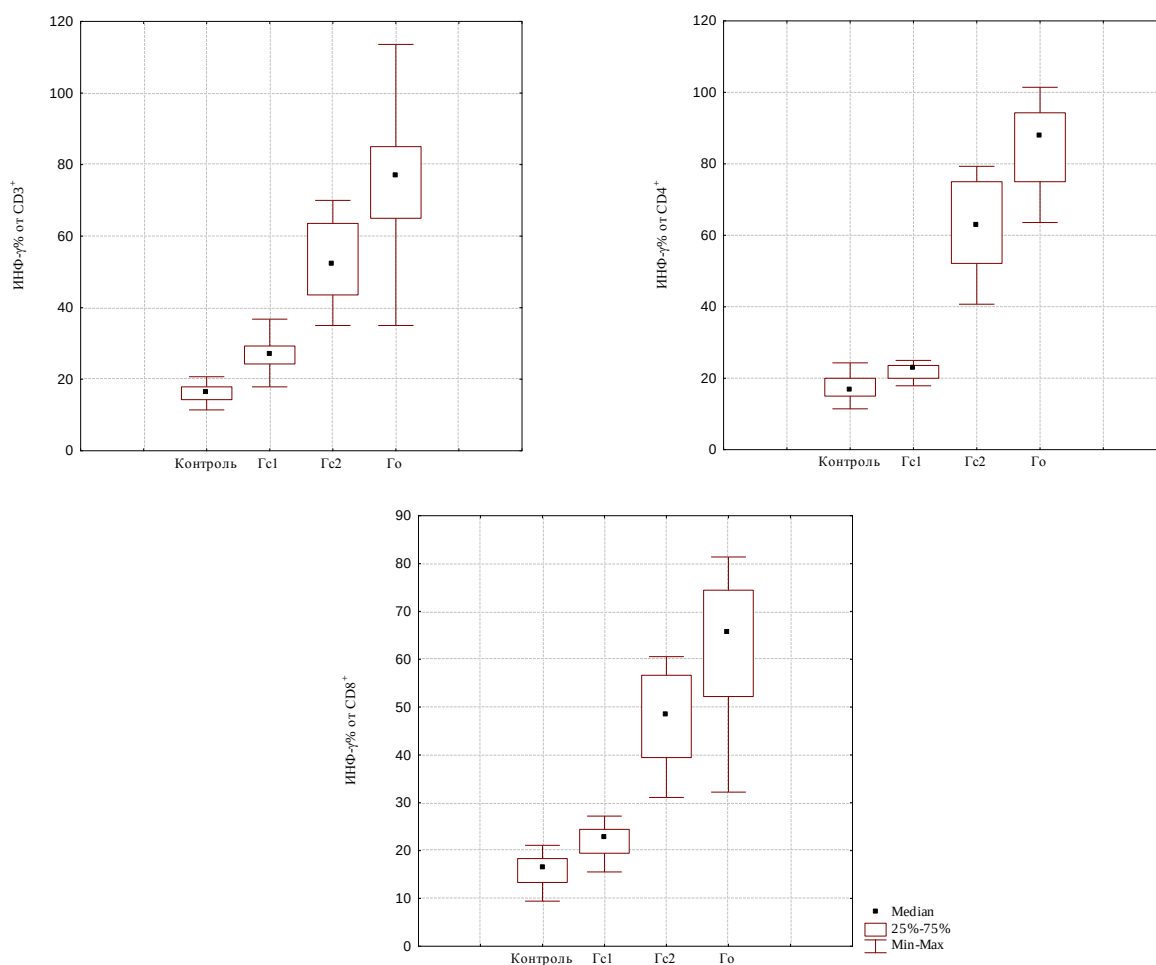


Рисунок 15 - Процент $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоцитов, индуцирующих интерферон-гамма, у лиц сравниваемых групп

Наличие проявлений метаболического синдрома в группе пациентов с распространенной формой заболевания сопровождалось большим усилением функциональной активности субпопуляций $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ - лимфоцитов, индуцирующих ИНФ- γ , соответственно до $75,62 \pm 11,93\%$; $84,36 \pm 11,13\%$; $63,46 \pm 12,11\%$, что превышало их значения у лиц всех обследуемых групп ($p < 0,001$ для всех показателей) (рис.15).

В контрольной группе функциональное состояние исследуемых субпопуляций Т-лимфоцитов характеризовалось следующим образом: процент $CD3^+$ -лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-4, равнялся $6,66 \pm 0,78\%$, $CD4^+$ -лимфоцитов - $9,54 \pm 1,09\%$ и $CD8^+$ -лимфоцитов - $3,52 \pm 0,61\%$ (рис. 16).

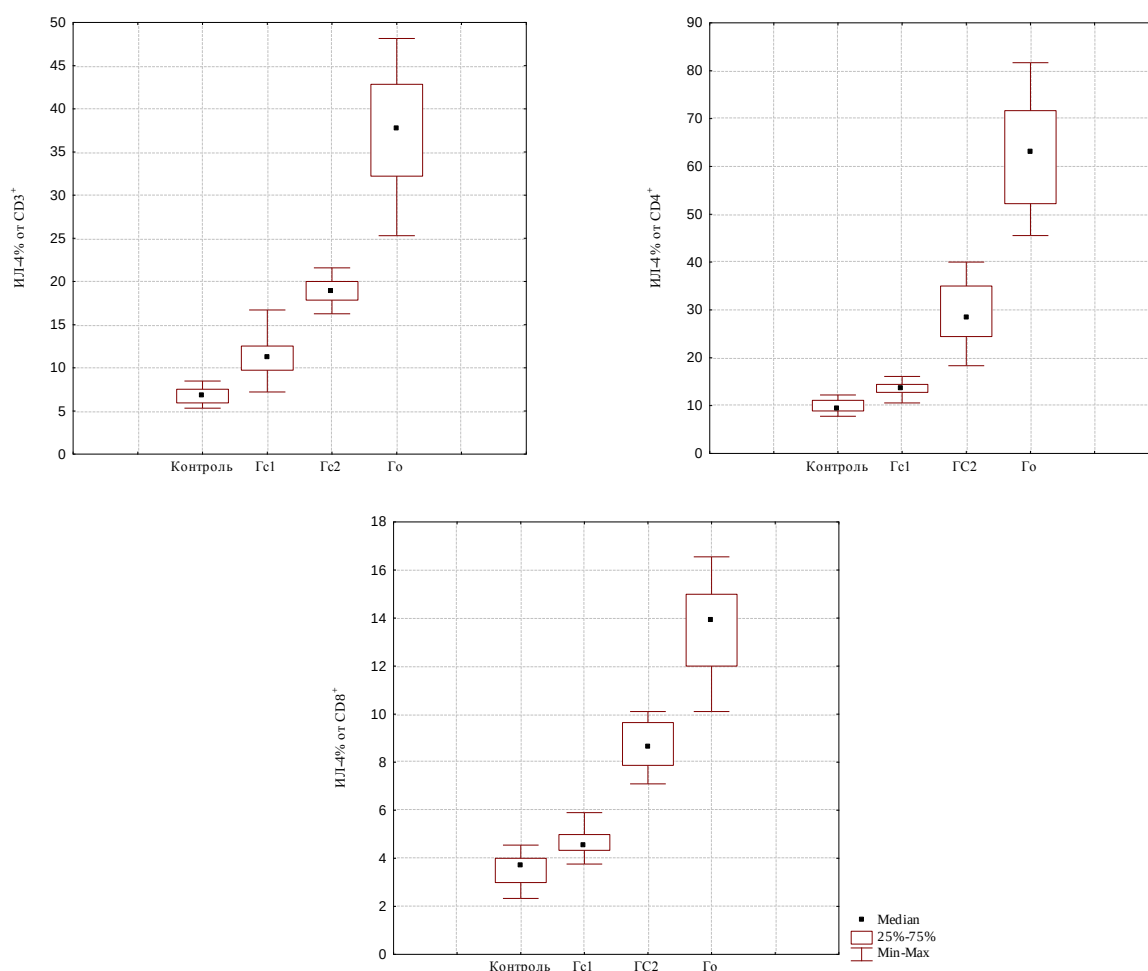


Рисунок 16 - Процент $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоцитов, индуцирующих интерлейкин-4, у лиц сравниваемых групп

У больных с ограниченным псориазом продукция ИЛ-4 субпопуляциями $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ - лимфоцитов относительно группы здоровых лиц статистически

достоверно возросла соответственно до $11,0 \pm 2,31\%$; $13,0 \pm 1,24\%$ и $4,8 \pm 0,67\%$ ($p < 0,001$ для всех показателей). У больных с распространенной формой заболевания, но без признаков метаболического синдрома, индукция ИЛ-4 CD3⁺-лимфоцитами равнялась $18,77 \pm 1,45\%$; CD4⁺-лимфоцитами - $29,33 \pm 6,38\%$ и CD8⁺-лимфоцитами - $8,63 \pm 0,92\%$, что было выше значений данного параметра, как в группе здоровых лиц ($p < 0,001$ для всех показателей), так и в группе больных с ограниченной формой заболевания ($p < 0,001$ для всех показателей). Более высокая степень продукции ИЛ-4 регистрировалась у пациентов, имеющих распространенный характер высыпаний и проявления метаболического синдрома: процент CD3⁺-лимфоцитов, индуцирующий ИЛ-4, равнялся $37,37 \pm 6,06\%$, CD4⁺-лимфоцитов - $62,21 \pm 10,3\%$ и CD8⁺-лимфоцитов - $13,45 \pm 1,86\%$ ($p < 0,001$ для всех показателей в сравнении с другими группами) (рис.16).

Таким образом, проведенные исследования указывают на выраженные изменения в системе иммунного гомеостаза у обследуемых пациентов с различной степенью распространенности заболевания. Наиболее высокая индукция внутриклеточных цитокинов (ИЛ-2, -4, ИНФ- γ) характерна для больных с распространенной формой псориаза и признаками метаболического синдрома, наименьшая – для больных с ограниченной формой заболевания.

3.6. Особенности гормонального профиля крови больных псориазом и метаболическим синдромом

В данном разделе проанализированы уровни гормонов гипоталамо-надпочечниковой оси у больных с различной степенью тяжести псориаза в сравнении со здоровыми лицами (рис. 17).

Было установлено, что при ограниченном псориазе нет статистически значимых отличий по уровню кортизола от контрольной группы ($15,7 \pm 1,09$ мкг/дл vs. $16,0 \pm 1,05$ мкг/дл; $p > 0,05$). У пациентов с распространенной формой заболевания, но без признаков метаболического синдрома, уровень кортизола в крови был достоверно ниже – $11,04 \pm 1,14$ мкг/дл ($p < 0,001$), а наиболее низкий уровень его в крови зафиксирован у больных, имеющих признаки метаболического

синдрома - $8,99 \pm 1,09$ мкг/дл ($p < 0,001$) (рис. 17).

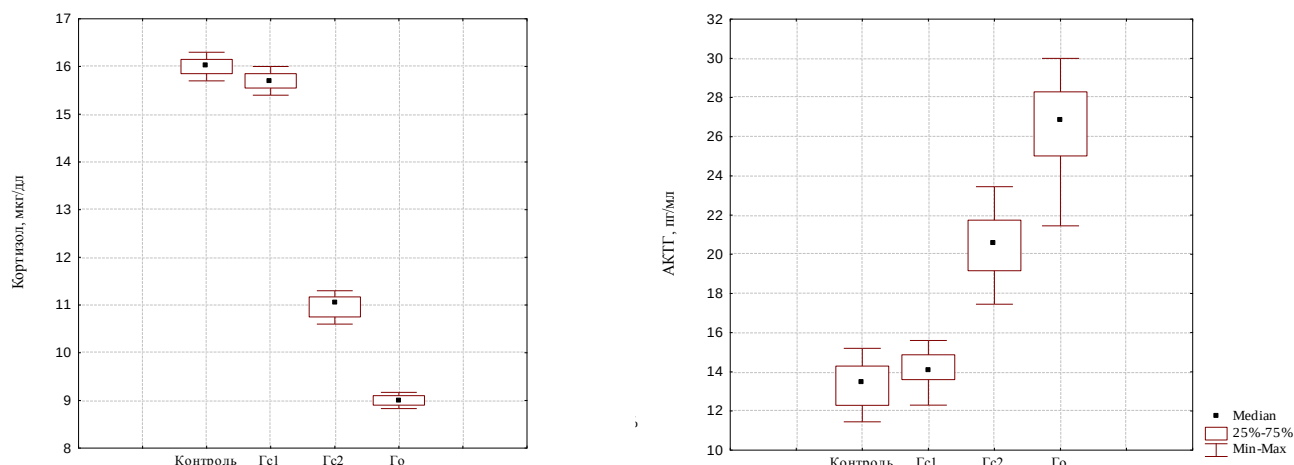


Рисунок 17 - Уровень кортизола и АКТГ крови у лиц сравниваемых групп

При ограниченной форме заболевания уровень АКТГ не имел достоверных отличий от данного показателя в контрольной группе – $14,1 \pm 1,07$ пг/мл vs. $13,4 \pm 1,09$ пг/мл ($p = 0,058$) (рис. 17). У пациентов с распространенным псориазом, не имеющих признаков метаболического синдрома, уровень в крови АКТГ был значительно выше – $20,5 \pm 1,73$ пг/мл ($p < 0,001$), а при наличии МС – наиболее высоким - $26,8 \pm 1,91$ пг/мл ($p < 0,001$).

Таким образом, особенностью гормонального профиля крови больных с распространенной формой псориаза является дисбаланс в функционировании гипоталамико-надпочечниковой оси, проявлением чего является увеличение уровня АКТГ в крови на фоне снижения уровня кортизола, более выраженные у больных с сопутствующим метаболическим синдромом.

3.7. Особенности продукции бета-эндорфина крови и выраженность тревожно-депрессивных нарушений у больных псориазом и метаболическим синдромом

В контрольной группе уровень в крови бета-эндорфина был самым высоким – $5,60 \pm 0,28$ мкг/мл (рис. 18). У больных с ограниченным псориазом его уровень оказался достоверно ниже – $4,88 \pm 0,41$ мкг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с распространенным псориазом, но без признаков метаболического синдрома,

данный показатель был ещё более низким – $3,30 \pm 0,38$ мкг/мл ($p < 0,001$), а в группе больных с МС наиболее низким – $2,90 \pm 0,46$ мкг/мл ($p < 0,001$).

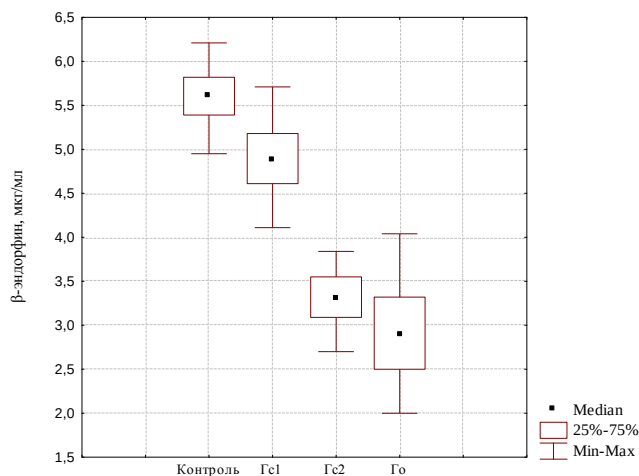


Рисунок 18 - Уровень бета-эндорфина крови у лиц сравниваемых групп

При тестировании по шкале Цунга было установлено (рис. 19), что уровень тревоги в группе пациентов с ограниченным псориазом достоверно превышает таковой в контрольной группе – $25,0 \pm 3,68$ балла vs. $16,7 \pm 3,61$ балла ($p < 0,001$).

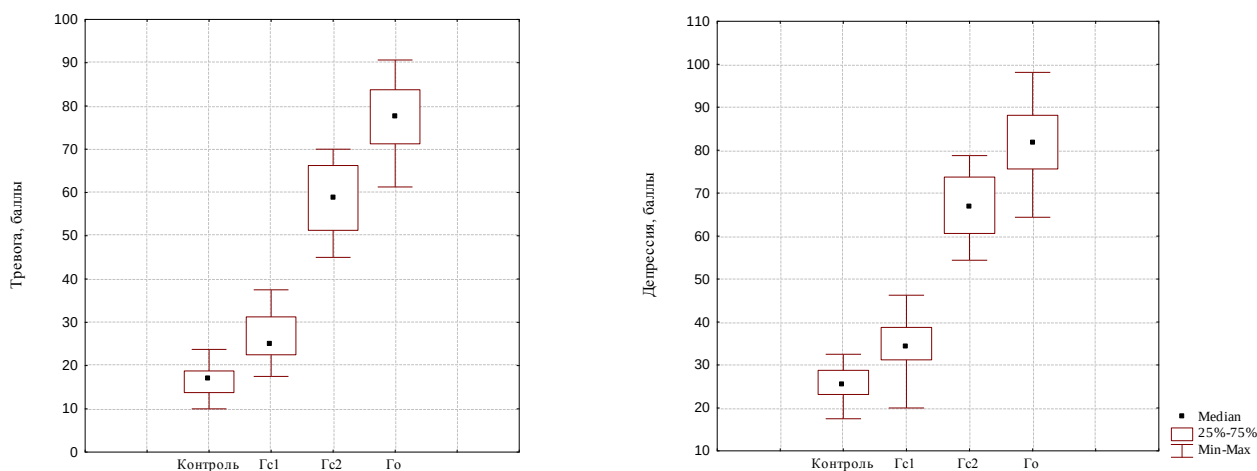


Рисунок 19 - Уровни тревоги и депрессии у лиц сравниваемых групп

У пациентов с распространенной формой заболевания, но без метаболического синдрома, данный показатель был еще выше – $58,5 \pm 7,45$ балла ($p < 0,001$), и самый высокий уровень тревоги зафиксирован у больных псориазом с признаками МС – $77,6 \pm 7,82$ балла ($p < 0,001$).

У пациентов с ограниченной формой псориаза уровень депрессии был достоверно выше, чем в контрольной группе ($35,0 \pm 5,8$ балла vs. $25,2 \pm 3,5$ балла,

$p<0,001$) (рис. 19). У больных с распространенным псориазом без признаков метаболического синдрома данный показатель составил $66,9\pm7,3$ балла ($p<0,001$), а у пациентов с МС оказался самым высоким – $81,7\pm8,0$ балла ($p<0,001$).

С помощью методики Спилбергера-Ханина были определены уровни личностной и реактивной тревожностей (рис. 20).

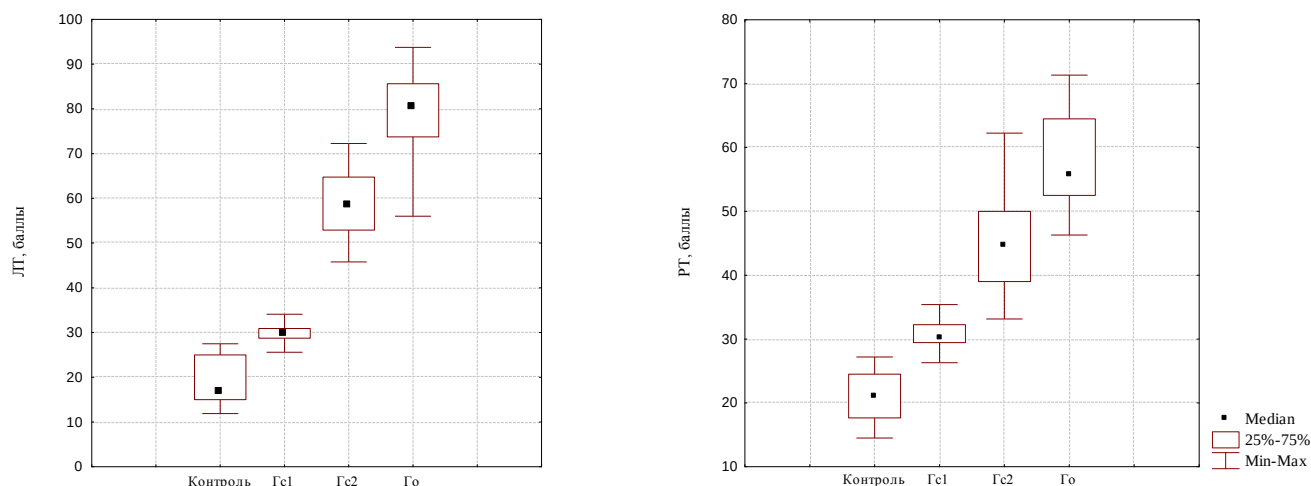


Рисунок 20 - Уровни личностной и реактивной тревожностей у лиц сравниваемых групп

У пациентов с ограниченным псориазом уровень личностной тревожности был повышен по сравнению с контрольной группой – $29,8\pm2,36$ балла vs. $16,7\pm3,61$ балла ($p<0,001$), у больных с распространенной формой заболевания, но без метаболического синдрома, был более высокий – $58,5\pm7,45$ балла ($p<0,001$) и наиболее высокий - у лиц с признаками метаболического синдрома - $80,5\pm6,7$ балла ($p<0,001$). Подобным образом выглядели результаты тестирования реактивной тревожности (рис. 20). Самый низкий уровень РТ выявлен в контрольной группе – $21,1\pm3,45$ балла, более высокий – в группе больных с ограниченным псориазом – $30,3\pm2,43$ балла ($p<0,001$), выше - у пациентов с распространенным псориазом без признаков метаболического синдрома – $44,8\pm7,1$ балла ($p<0,001$) и самый высокий при наличии признаков МС – $58,4\pm6,5$ балла ($p<0,001$).

Приведенные результаты исследования указывают на наличие выраженных психоэмоциональных расстройств у больных с различными клиническими формами псориаза, развивающимися на фоне снижения в крови уровня бета-эндорфина. Наиболее высокий уровень тревожно-депрессивных нарушений

наблюдается у больных с распространенной формой заболевания и признаками метаболического синдрома, наименьший – у лиц с ограниченным псориазом.

3.8. Качество жизни больных псориазом и метаболическим синдромом

Наименьший средний балл качества жизни - $10,3 \pm 1,24$ балла определен в группе пациентов с ограниченным псориазом, что свидетельствует о незначительном отрицательном воздействии заболевания на качество жизни больных данной группы (рис. 21).

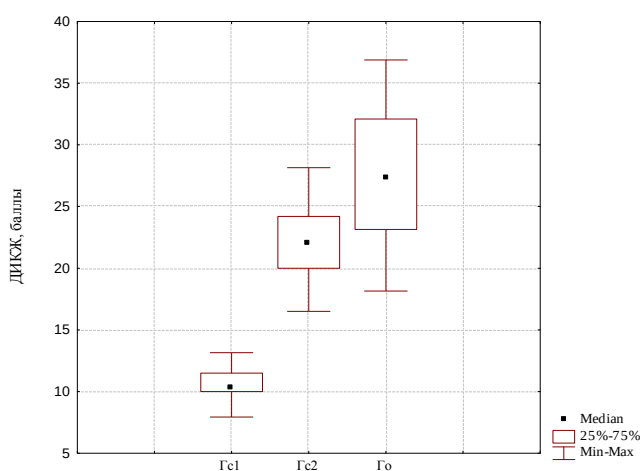


Рисунок 21 - Качество жизни у больных псориазом сравниваемых групп

Больше ограничений, связанных с заболеванием, установлено у больных с распространенным псориазом без сопутствующего метаболического синдрома – $22,1 \pm 3,18$ балла ($p < 0,001$ по сравнению с группой пациентов с ограниченным псориазом).

Самое низкое качество жизни оказалось у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом, поскольку они продемонстрировали наибольшее количество ограничений, связанных с заболеванием - $27,32 \pm 4,94$ балла ($p < 0,001$ в сравнении с каждой из двух других групп).

3.9. Корреляционный анализ связей компонентов метаболического синдрома и клинико-лабораторных характеристик больных псориазом

С помощью корреляционного анализа (Вашку П.Г. и соавт., 2001) были изучены связи основных параметров, характеризующих метаболический синдром

(окружность талии как показатель абдоминального ожирения и индекс НОМА-IR, отражающий состояние инсулинорезистентности) с рядом клинико-лабораторных характеристик больных псориазом (табл. 5, 6).

Таблица 5 - Корреляции окружности талии с клинико-лабораторными показателями больных псориазом и метаболическим синдромом

Корреляционные пары	Коэффициент Spearman	Уровень p
Положительные корреляции		
ОТ & депрессия по Цунгу	0,34	<0,001
ОТ & PASI	0,32	<0,001
ОТ & ДИКЖ	0,31	<0,001
ОТ & ИЛ-1 β	0,29	<0,001
ОТ & кортизол	0,28	<0,001
ОТ & лептин	0,27	<0,001
ОТ & ИЛ-2% от CD3 ⁺ -лимфоцитов	0,27	<0,001
ОТ & ИЛ-2% от CD4 ⁺ -лимфоцитов	0,27	<0,001
ОТ & ООС	0,26	<0,001
ОТ & ИНФ- γ % от CD4 ⁺ -лимфоцитов	0,26	<0,001
ОТ & ТГ	0,25	<0,001
ОТ & ИНФ- γ	0,25	<0,001
ОТ & ЛТ	0,25	<0,001
ОТ & HbA1c	0,24	<0,001
ОТ & ЛПНП-ок.	0,24	<0,001
ОТ & ИЛ-2% от CD8 ⁺ -лимфоцитов	0,24	<0,001
ОТ & ИЛ-4% от CD8 ⁺ -лимфоцитов	0,24	<0,001
ОТ & тревога по Цунгу	0,24	<0,001
ОТ & ИНФ- γ % от CD3 ⁺ -лимфоцитов	0,23	<0,001
ОТ & С-пептид	0,22	<0,001
ОТ & ИЛ-8	0,22	<0,001
ОТ & ФНО- α	0,22	<0,001
ОТ & ИЛ-4	0,21	<0,001
ОТ & ИЛ-6	0,21	<0,001
ОТ & ИНФ- γ % от CD8 ⁺ -лимфоцитов	0,21	<0,001
ОТ & ИЛ-4% от CD3 ⁺ -лимфоцитов	0,20	<0,001
ОТ & ИЛ-4% от CD4 ⁺ -лимфоцитов	0,20	<0,001
ОТ & инсулин	0,19	0,0014
ОТ & НОМА-IR	0,19	0,0016
ОТ & РГ	0,17	0,0039
ОТ & ОХС	0,11	>0,05
ОТ & ХС ЛПНП	0,08	>0,05
ОТ & глюкоза крови	0,05	>0,05
Отрицательные корреляции		
ОТ & СОД	-0,29	<0,001
ОТ & β -эндорфин	-0,23	<0,001
ОТ & ОАС	-0,22	<0,001
ОТ & ХС ЛПВП	-0,13	0,0295
ОТ & КА	-0,10	>0,05

Установлено, что ОТ имеет слабую, но статистически значимую ($p < 0,001$) положительную связь с индексом PASI, уровнями лептина крови, кортизола, триглицеридов, окисленных ЛПНП, общей оксидативной способностью крови, уровнями HbA1c, С-пептида, инсулина крови, НОМА-IR, уровнями циркулирующих (ИЛ-1 β , -4, -6, -8, ФНО- α , ИНФ- γ) и внутриклеточных (ИЛ-2, -4, ИНФ- γ) цитокинов, а также с выраженностью тревоги, депрессии, личностной и реактивной тревожностей (табл. 5).

Кроме того, при увеличении ОТ отмечалось снижение качества жизни пациентов (нарастание значения показателя ДИКЖ). Отрицательные корреляции слабой силы, но статистически достоверные ($p < 0,001$), были найдены с уровнями β -эндорфина крови и состоянием антиоксидантной системы крови (ОАС, СОД), а также с ХС ЛПВП ($p < 0,05$) (табл. 5).

Положительная корреляция индекса НОМА-IR умеренной силы была обнаружена с уровнями лептина крови, триглицеридов, С-пептида, циркулирующих цитокинов (ИЛ-1 β , -4, -6, -8, ФНО- α , ИНФ- γ), показателями окислительного стресса (ООС, ЛПНП-ок.), уровнями кортизола крови, тревоги и депрессии, а также с продукцией внутриклеточных цитокинов (ИЛ-2, -4, ИНФ- γ) и уровнями личностной и реактивной тревожностей (табл. 6).

Таблица 6 - Корреляции индекса НОМА-IR с клинико-лабораторными показателями больных псориазом и метаболическим синдромом

Корреляционные пары	Коэффициент Spearman	Уровень p
Положительные корреляции		
НОМА-IR & IL-2% от CD4 ⁺ -лимфоцитов	0,92	<0,001
НОМА-IR & ДИКЖ	0,91	<0,001
НОМА-IR & лептин	0,69	<0,001
НОМА-IR & ИЛ-8	0,68	<0,001
НОМА-IR & тревога по Цунгу	0,68	<0,001
НОМА-IR & ЛПНП-ок.	0,64	<0,001
НОМА-IR & IL-4% от CD8 ⁺ -лимфоцитов	0,63	<0,001
НОМА-IR & ИНФ- γ % от CD8 ⁺ -лимфоцитов	0,63	<0,001
НОМА-IR & кортизол	0,63	<0,001
НОМА-IR & депрессия по Цунгу	0,63	<0,001

НОМА-IR & ИЛ-1 β	0,62	<0,001
НОМА-IR & ФНО- α	0,62	<0,001
НОМА-IR & ИЛ-2% от CD3 ⁺ -лимфоцитов	0,62	<0,001
НОМА-IR & ИЛ-2% от CD8 ⁺ -лимфоцитов	0,62	<0,001
НОМА-IR & ИЛ-4% от CD3 ⁺ -лимфоцитов	0,62	<0,001
НОМА-IR & ИНФ- γ % от CD3 ⁺ -лимфоцитов	0,62	<0,001
НОМА-IR & ИЛ-4	0,61	<0,001
НОМА-IR & ИЛ-4% от CD4 ⁺ -лимфоцитов	0,61	<0,001
НОМА-IR & ИНФ- γ	0,60	<0,001
НОМА-IR & ИНФ- γ % от CD4 ⁺ -лимфоцитов	0,60	<0,001
НОМА-IR & РТ	0,60	<0,001
НОМА-IR & С-пептид	0,59	<0,001
НОМА-IR & ТГ	0,58	<0,001
НОМА-IR & ЛТ	0,57	<0,001
НОМА-IR & ИЛ-6	0,55	<0,001
НОМА-IR & ООС	0,54	<0,001
НОМА-IR & HbA1c	0,43	<0,001
НОМА-IR & КА	0,41	<0,001
НОМА-IR & ХС ЛПНП	0,34	<0,001
НОМА-IR & ОХС	0,33	<0,001
НОМА-IR & PASI	0,31	<0,001
НОМА-IR & ОТ	0,19	0,0016
Отрицательные корреляции		
НОМА-IR & ОАС	- 0,61	<0,001
НОМА-IR & СОД	- 0,61	<0,001
НОМА-IR & β -эндорфин	- 0,60	<0,001
НОМА-IR & ХС ЛПВП	- 0,55	<0,001

Из таблицы 6 видно, что индекс НОМА-IR имеет весьма сильную прямую корреляцию со значением ДИКЖ ($R=0,91$).

Слабая, но статистически значимая ($p<0,001$) прямая корреляция индекса НОМА-IR установлена с уровнями гликированного гемоглобина, общим ХС и ХС ЛПНП крови, коэффициентом атерогенности, индексом PASI. Отрицательная корреляция умеренной силы обнаружена с состоянием антиоксидантной системы (ОАС, СОД), а также с уровнями в крови β -эндорфина и ХС ЛПВП (табл. 6).

Как показано на рисунке 22, между значением индекса НОМА-IR и уровнем ИЛ-2, индуцированного CD4⁺-лимфоцитами, имеется линейная регрессионная зависимость. Обращает на себя внимание достаточно тесная прямая корреляция индекса НОМА-IR с уровнем лептина крови ($R=0,69$; $p<0,001$) (рис. 22).

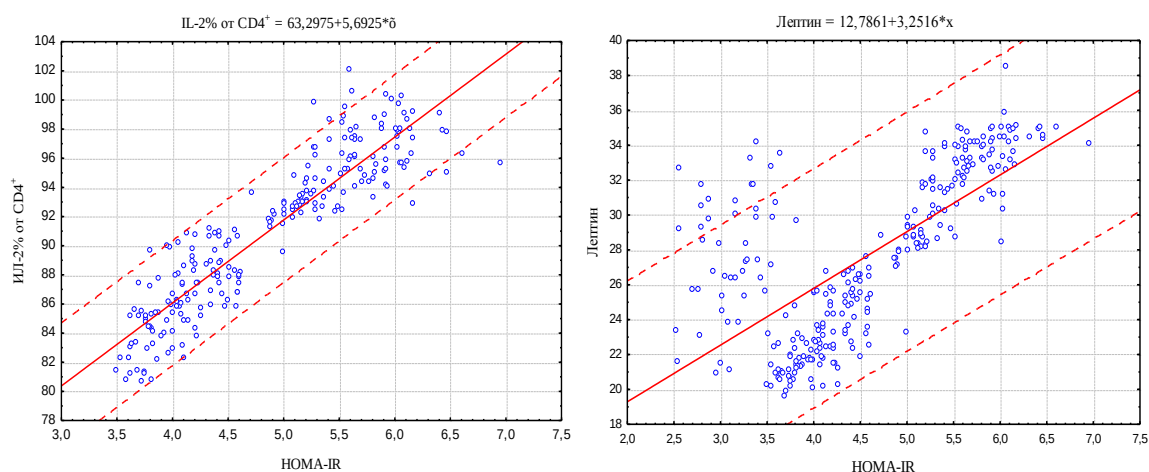


Рисунок 22 - Зависимость между значениями HOMA-IR и интерлейкином-2, продуцируемым CD4⁺-лимфоцитами, HOMA-IR и уровнем лептина крови

С учетом этих данных был проведен корреляционный анализ уровня лептина крови с комплексом изучаемых клинико-лабораторных характеристик пациентов с псориазом и метаболическим синдромом, результаты которого представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Корреляции уровня лептина крови с клинико-лабораторными показателями больных псориазом и метаболическим синдромом

Корреляционные пары	Коэффициент Spearman	Уровень <i>p</i>
Положительные корреляции		
Лептин & ДИКЖ	0,94	<0,001
Лептин & IL-2% от CD4 ⁺ -лимфоцитов	0,91	<0,001
Лептин & депрессия по Цунгу	0,86	<0,001
Лептин & тревога по Цунгу	0,84	<0,001
Лептин & ИЛ-1β	0,83	<0,001
Лептин & ИЛ-8	0,82	<0,001
Лептин & IL-4% от CD8 ⁺ -лимфоцитов	0,82	<0,001
Лептин & ЛПНП-ок	0,81	<0,001
Лептин & IL-4% от CD3 ⁺ -лимфоцитов	0,81	<0,001
Лептин & IL-4% от CD4 ⁺ -лимфоцитов	0,81	<0,001
Лептин & ИНФ-γ% от CD8 ⁺ -лимфоцитов	0,81	<0,001
Лептин & ТГ	0,80	<0,001
Лептин & ИЛ-4	0,80	<0,001
Лептин & IL-2% от CD3 ⁺ -лимфоцитов	0,80	<0,001
Лептин & кортизол	0,80	<0,001
Лептин & РТ	0,80	<0,001
Лептин & IL-2% от CD8 ⁺ -лимфоцитов	0,78	<0,001
Лептин & ИНФ-γ% от CD4 ⁺ -лимфоцитов	0,78	<0,001

Лептин & ЛТ	0,78	<0,001
Лептин & ООС	0,77	<0,001
Лептин & ИНФ- γ	0,77	<0,001
Лептин & ИНФ- γ % от CD3 ⁺ -лимфоцитов	0,77	<0,001
Лептин & С-пептид	0,76	<0,001
Лептин & ФНО- α	0,75	<0,001
Лептин & ИЛ-6	0,73	<0,001
Лептин & НОМА-IR	0,69	<0,001
Лептин & инсулин	0,67	<0,001
Лептин & HbA1c	0,65	<0,001
Лептин & PASI	0,53	<0,001
Лептин & ОХС	0,51	<0,001
Лептин & ХС ЛПНП	0,41	<0,001
Лептин & ОТ	0,27	<0,001
Лептин & ИМТ	0,06	0,334
Отрицательные корреляции		
Лептин & ОАС	- 0,82	<0,001
Лептин & СОД	- 0,79	<0,001
Лептин & β -эндорфин	- 0,78	<0,001
Лептин & ХС ЛПВП	- 0,58	<0,001
Лептин & КА	- 0,39	<0,001
Лептин & глюкоза крови	- 0,04	0,457

Уровень лептина крови имеет весьма сильную прямую корреляционную связь с уровнем ИЛ-2, индуцируемого CD4⁺-лимфоцитами, и показателем качества жизни пациентов. Сильная положительная связь обнаружена также с тревожно-депрессивными расстройствами, с циркулирующими (ИЛ-1 β , -4, -6, -8, ФНО- α , ИНФ- γ) и внутриклеточными (ИЛ-2, индуцируемый CD3⁺, CD8⁺-лимфоцитами; ИЛ-4 и ИНФ- γ , индуцируемые CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитами) цитокинами, показателями окислительного стресса (ООС, ЛПНП-ок.), с уровнями триглицеридов крови, С-пептида, кортизола крови, личностной и реактивной тревожностей. Умеренная прямая корреляция лептина крови регистрировалась с уровнями инсулина крови, гликированного гемоглобина, индекса НОМА-IR, общего ХС крови, индексом PASI, а слабая, но статистически достоверная – с ХС ЛПНП крови и ОТ ($p < 0,001$). Сильная отрицательная корреляция уровня лептина крови отмечена с показателями антиоксидантной системы (ОАС, СОД) и уровнем β -эндорфина крови, умеренная – с ХС ЛПВП крови, слабая, но статистически значимая - с коэффициентом атерогенности ($p < 0,001$).

В таблице 8 приведены связи индекса клинических симптомов псориаза -

PASI с клинико-лабораторными характеристиками пациентов.

Таблица 8 - Корреляции индекса PASI с клинико-лабораторными показателями больных псориазом и метаболическим синдромом

Корреляционные пары	Коэффициент Spearman	Уровень p
Положительные корреляции		
PASI & ДИКЖ	0,58	<0,001
PASI & тревога по Цунгу	0,54	<0,001
PASI & лептин	0,53	<0,001
PASI & ООС	0,51	<0,001
PASI & ИЛ-1 β	0,51	<0,001
PASI & ЛТ	0,50	<0,001
PASI & РТ	0,49	<0,001
PASI & ИНФ- γ % от CD3 $^{+}$ -лимфоцитов	0,44	<0,001
PASI & депрессия по Цунгу	0,41	<0,001
PASI & ИЛ-8	0,40	<0,001
PASI & IL-2% от CD8 $^{+}$ -лимфоцитов	0,40	<0,001
PASI & IL-4% от CD4 $^{+}$ -лимфоцитов	0,39	<0,001
PASI & ИНФ- γ % от CD8 $^{+}$ -лимфоцитов	0,37	<0,001
PASI & ФНО- α	0,36	<0,001
PASI & ИНФ- γ % от CD4 $^{+}$ -лимфоцитов	0,35	<0,001
PASI & ТГ	0,34	<0,001
PASI & IL-4% от CD8 $^{+}$ -лимфоцитов	0,34	<0,001
PASI & ЛПНП-ок	0,33	<0,001
PASI & ОТ	0,32	<0,001
PASI & ОХС	0,31	<0,001
PASI & НОМА-IR	0,31	<0,001
PASI & инсулин	0,30	<0,001
PASI & IL-2% от CD4 $^{+}$ -лимфоцитов	0,28	<0,001
PASI & ИЛ-6	0,26	<0,001
PASI & ИЛ-4	0,24	<0,001
PASI & IL-2% от CD3 $^{+}$ -лимфоцитов	0,22	<0,001
PASI & кортизол	0,21	<0,001
PASI & ИМТ	0,20	0,003
PASI & ИНФ- γ	0,20	0,003
PASI & IL-4% от CD3 $^{+}$ -лимфоцитов	0,20	0,003
PASI & ХС ЛПНП	0,18	0,007
PASI & С-пептид	0,18	0,007
PASI & HbA1c	0,12	0,055
PASI & глюкоза крови	0,08	0,068
PASI & КА	0,07	0,074
Отрицательные корреляции		
PASI & β -эндорфин	- 0,47	<0,001
PASI & СОД	- 0,43	<0,001
PASI & ОАС	- 0,19	0,006
PASI & ХС ЛПВП	- 0,16	0,010

Выявлена прямая корреляция умеренной силы PASI с количеством

ограничений в качестве жизни, выраженностью тревоги, уровнями лептина крови, ИЛ-1 β , окислительным потенциалом крови, уровнем личностной тревожности. Слабая прямая, но статистически достоверная, корреляционная связь выявлена с окружностью талии, депрессией, реактивной тревожностью, уровнями триглицеридов, общего ХС, индексом НОМА-IR, С-пептидом, окисленными ЛПНП, циркулирующими (ИЛ-4, -6, -8, ФНО- α) и внутриклеточными (ИЛ-2 и ИНФ- γ , индуцируемые CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$ -лимфоцитами; ИЛ-4, индуцируемый CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ -лимфоцитами) цитокинами, с уровнями инсулина и кортизола крови ($p < 0,001$).

Статистически значимыми, при значении коэффициента корреляции $R < 0,003$, были связи индекса PASI с ИМТ, уровнями ИНФ- γ и ИЛ-4 (% от CD3 $^{+}$ -лимфоцитов). Слабые отрицательные, но статистически значимые корреляции были выявлены между индексом PASI и уровнями β -эндорфина крови и СОД ($p < 0,001$).

В заключение следует отметить, что для сравнительного анализа был взят 41 параметр, отражающий основные клиничко-лабораторные нарушения у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом.

При сравнении групп больных с различной степенью распространенности псориаза между собой и с контрольной группой были получены следующие результаты:

ограниченный псориаз - статистически значимые отличия от контрольной группы установлены по большинству параметров - 35 из 41 ($p < 0,05$), кроме таких показателей, как окружность талии, уровень триглицеридов крови, общая антиоксидантная способность сыворотки крови, активность супероксиддисмутазы, секреция кортизола и АКТГ ($p > 0,05$);

распространенный псориаз без метаболического синдрома - достоверные отличия отмечены по всем исследуемым показателям в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$) и с группой пациентов с ограниченным псориазом ($p < 0,05$);

распространенный псориаз с метаболическим синдромом - по всем параметрам имелись статистически значимые отличия как от контрольной группы

($p < 0,05$), так и от других групп пациентов с псориазом ($p < 0,05$ для всех групп).

Таким образом, анализ представленного комплексного изучения клинико-лабораторных характеристик больных псориазом свидетельствует о том, что сочетание распространенной формы псориаза и метаболического синдрома, в отличие от лиц с ограниченной формой заболевания и распространенным псориазом без сопутствующей метаболической патологии, ассоциируется с абдоминальным ожирением, гиперлептинемией и инсулинорезистентностью. Данные метаболические нарушения потенцируют атерогенную дислипидемию, нарушения в системе цитокинового профиля крови, развитие оксидативного стресса и гормонального дисбаланса на фоне уменьшения продукции эндогенных опиоидных пептидов, что приводит к высокому уровню PASI, развитию тревожно-депрессивных расстройств и снижению качества жизни пациентов. Результаты исследования указывают на выраженные патологические сдвиги в разных биологических системах организма с отклонениями в функционировании метаболического, оксидативного, цитокинового, психоэмоционального и нейрогормонального статусов, степень выраженности которых возрастает при наличии признаков метаболического синдрома, что позволяет считать характер этих нарушений специфической особенностью патогенеза подобного состояния у больных псориазом.

Вышеизложенное подтверждает обоснованность включения в программу лечения данной категории больных как современных высокоэффективных лекарственных, так и немедикаментозных воздействий, обладающих способностью к коррекции выявленных нарушений.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В данной главе анализируются результаты лечения 312 пациентов, страдающих распространенной формой псориаза и метаболическим синдромом. Данная когорта пациентов была разделена на 6 групп в зависимости от проводимой терапии. Следует отметить, что пациенты всех групп получали стандартную медикаментозную терапию (СМТ), предусмотренную для лечения больных псориазом и подробно изложенную во 2-й главе.

1 группа (n=51): пациенты получали только СМТ.

2 группа (n=50): в дополнение к СМТ пациенты получали препарат апремиласт (А) 30 мг 2 раза в день утром и вечером (с начальным титрованием дозы) в течение 12 месяцев.

3 группа (n=50): пациентам дополнительно назначали раствор семакса интраназально по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день в течение 10 дней (С+СМТ). Всего проводилось 3 курса с интервалом 1 месяц.

4 группа (n=54): пациенты, наряду с СМТ, получали одновременно по вышеуказанным схемам препарат апремиласт и препарат семакс (А+С+СМТ).

5 группа (n=52): СМТ была дополнена курсом из 10-ти процедур надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК+СМТ). Всего проводилось 3 курса с интервалом 1 месяц.

6 группа (n=55): пациенты получали комбинированную терапию – одновременно апремиласт, семакс и НЛОК на фоне стандартной медикаментозной терапии (А+С+НЛОК+СМТ).

Оценка биохимических, иммунологических параметров крови, клинических, психоэмоциональных показателей и ДИКЖ у больных псориазом проводилась до начала терапии и через 1 и 3 месяца лечения. Отдаленные результаты оценивались на протяжении 1 года наблюдения.

Сравнительная эффективность различных лечебных методик оценивалась следующим образом:

- результаты терапии в группах 2-6 сравнивались с результатами в 1-й группе (группа сравнения - СМТ).
- проводили сравнение лечебного действия дополнительного медикаментозного и немедикаментозного воздействий (сравнение групп 2, 3, 4 с 5: А+СМТ vs НЛОК+СМТ; С+СМТ vs НЛОК+СМТ; А+С+СМТ vs НЛОК+СМТ).
- оценивался эффект комбинированной терапии (А+С+НЛОК+СМТ) в сравнении с терапией А+СМТ (сравнение групп 2 и 6), с терапией С+СМТ (сравнение групп 3 и 6), с терапией А+С+СМТ (сравнение групп 4 и 6) и с терапией НЛОК+СМТ (сравнение групп 5 и 6).

Указанные группы пациентов до начала лечения были сопоставимы по значениям анализируемых параметров.

4.1. Динамика антропометрических параметров и уровня лептина крови у больных псориазом и метаболическим синдромом при разных видах лечения

Антропометрические характеристики пациентов с псориазом (Пс), отражающие состояние общего и абдоминального ожирения, определялись до начала лечения и через 3 месяца лечения.

На рисунке 23 представлена динамика окружности талии у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом при различных видах терапии.

Исследованиями установлено, что у больных псориазом, получающих только стандартную медикаментозную терапию (1 группа - СМТ) окружность талии до лечения составляла в среднем $121,4 \pm 9,66$ см, а через 3 месяца лечения – $119,4 \pm 9,38$ см ($p < 0,039$).

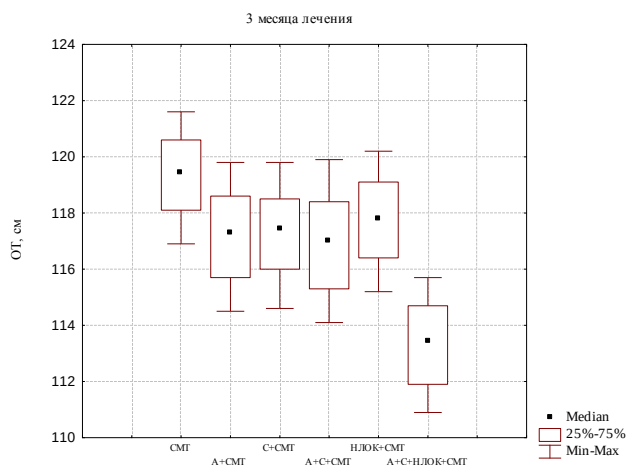


Рисунок 23 - Величина окружности талии у больных Пс с МС через 3 месяца лечения

Во второй группе (А+СМТ) за указанный 3-х месячный период лечения окружность талии у обследуемых пациентов уменьшилась с $122,6 \pm 9,61$ см до лечения до $117,3 \pm 8,74$ см после лечения, то есть на 5,3 см ($p < 0,05$). В 3-й группе (С+СМТ) до лечения ОТ равнялась $122,4 \pm 10,13$ см, а после 3-месячного периода лечения – $117,4 \pm 10,36$ см, то есть уменьшение на 5 см ($p < 0,05$). В 4-ой группе (А+С+СМТ) у больных Пс с МС до лечения ОТ равнялась $122,7 \pm 10,4$ см, а через 3 месяца лечения – $117 \pm 10,41$ см, то есть уменьшение на 5,7 см ($p < 0,05$). При дополнительном использовании НЛОК на фоне стандартной медикаментозной терапии (НЛОК+СМТ) ОТ у больных Пс с МС менялась следующим образом: $122,8 \pm 10,03$ см до лечения и $117,8 \pm 10,14$ см после лечения, то есть уменьшение ОТ у больных данной группы составило 5,0 см ($p < 0,05$). Наиболее значимое уменьшение ОТ у больных Пс с МС (на 8,5 см) имело место в группе комбинированной терапии (А+С+НЛОК+СМТ): до лечения - $121,9 \pm 9,69$ см и после 3-х месячного периода лечения – $113,4 \pm 9,64$ см ($p < 0,05$). У больных группы СМТ изменения окружности талии были наименьшими - на 2,0 см ($p > 0,05$ для межгрупповых сравнений).

Анализ динамики общего ожирения, определяемого по величине индекса массы тела, показал, что через 3 месяца лечения данный показатель у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом достоверно снизился во всех группах в среднем на $0,74\text{--}3,4$ кг/м² ($p < 0,05$ для всех показателей) (табл. 9).

Таблица 9 - Динамика индекса массы тела у больных Пс с МС через 3 месяца при разных видах лечения

Группы больных		ИМТ, кг/м ² (M±CO)	p
СМТ	до лечения	37,26±2,4	<0,05
	3 месяца лечения	36,52±2,45	
А+СМТ	до лечения	37,44±2,36	<0,05
	3 месяца лечения	35,44±2,92	
С+СМТ	до лечения	37,87±2,31	<0,05
	3 месяца лечения	36,11±2,43	
А+С+СМТ	до лечения	37,66±2,33	<0,05
	3 месяца лечения	35,56±2,22	
НЛОК+СМТ	до лечения	37,90±2,05	<0,05
	3 месяца лечения	36,10±2,04	
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	38,08±2,56	<0,05
	3 месяца лечения	34,68±2,51	

примечание (здесь и далее): p – достоверность различий при сравнении с исходным уровнем внутри группы

Как видно из таблицы 9, индекс массы тела в меньшей степени снизился у больных группы СМТ - на 0,74 кг/м², в одинаковой степени в группах С+СМТ (на 1,76 кг/м²) и НЛОК+СМТ (на 1,8 кг/м²), в большей степени в группе А+СМТ (на 2 кг/м²) и в группе А+С+СМТ (на 2,1 кг/м²), максимально – в группе комбинированной терапии - А+С+НЛОК+СМТ (на 3,4 кг/м²). Следует отметить, что несмотря на достоверное уменьшение у всех больных Пс с МС величины ИМТ через 3 месяца лечения, в группах 2-6, как показано на рисунке 24, не было получено статистически значимых различий по сравнению с группой СМТ (p>0,05 для межгрупповых различий).

Таким образом, динамика антропометрических показателей у больных псориазом и метаболическим синдромом за 3 месяца лечения свидетельствует о том, что во всех группах после лечения отмечено уменьшение общего и абдоминального ожирения, но степень его снижения оказалась наибольшей в группе комбинированной терапии (А+С+НЛОК+СМТ).

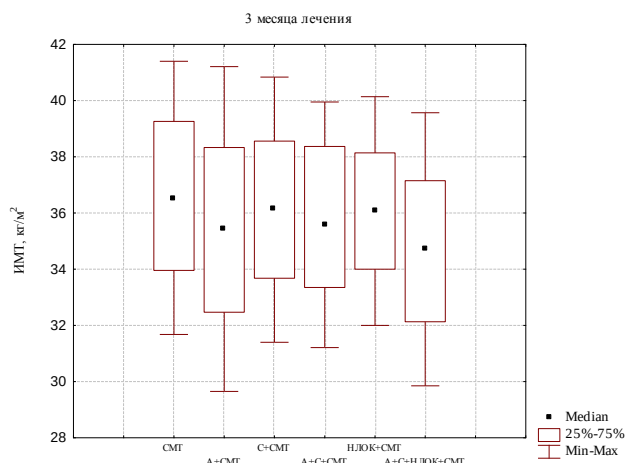


Рисунок 24 - Значение индекса массы тела у больных Пс с МС через 3 месяца лечения

Принимая во внимание выявленную прямую корреляцию окружности талии и уровня лептина крови у больных псориазом с признаками метаболического синдрома (глава 3), нами была проведена оценка данного показателя в динамике.

Рисунок 25 представляет динамику уровня лептина крови у больных Пс с МС при разных терапевтических методиках (через 1 месяц лечения).

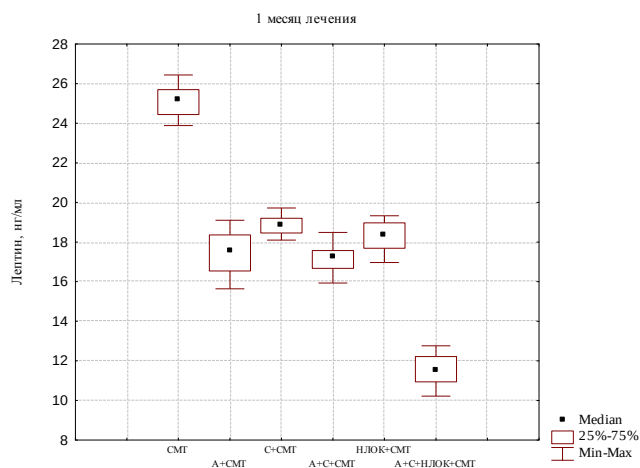


Рисунок 25 - Уровень лептина крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Исследования показали, что во всех группах обследуемых больных имело место статистически значимое снижение исходного уровня лептина крови через 1 месяц лечения, которое сохранялось до конца 3-го месяца, кроме группы СМТ, где через 3 месяца уровень лептина крови вернулся к значению данного параметра до лечения. Так, если у больных группы сравнения уровень лептина крови до лечения

равнялся $27,9 \pm 4,93$ нг/мл, то к концу 1 месяца стандартной терапии уменьшился лишь на 9,8% ($p < 0,05$) и составил $25,16 \pm 4,76$ нг/мл, а через 3 месяца лечения статистически значимо не отличался от исходного уровня – $26,95 \pm 4,84$ нг/мл ($p > 0,05$).

Дополнительное включение апремиласта в стандарт лечения больных Пс с МС оказало выраженное корригирующее действие на уровень лептина крови у больных группы А+СМТ: до лечения он равнялся $27,3 \pm 5,41$ нг/мл, после 1 месяца терапии наблюдалось его снижение на 35,8% ($17,52 \pm 5,27$ нг/мл, $p < 0,001$) и после 3-месячного периода лечения - на 36,6% ($17,3 \pm 5,3$ нг/мл, $p < 0,001$). Дополнительное эндоназальное применение семакса способствовало также выраженному уменьшению концентрации лептина в крови больных группы С+СМТ: до лечения уровень лептина крови составлял $28,0 \pm 4,6$ нг/мл, после одномосячной терапии – $18,9 \pm 3,62$ нг/мл (снижение на 32,5%, $p < 0,001$), а через 3 месяца лечения – $18,56 \pm 3,52$ нг/мл (снижение на 33,7%, $p < 0,001$). Одновременное применение апремиласта и семакса на фоне стандартной терапии приводило к уменьшению содержания лептина крови с $27,8 \pm 3,58$ нг/мл до $17,29 \pm 3,48$ нг/мл через 1 месяц лечения (снижение на 37,8%; $p < 0,001$) и через 3 месяца лечения до $17,2 \pm 3,53$ нг/мл (снижение на 38,1%; $p < 0,001$). В группе больных Пс с МС с дополнительным использованием надвенозного лазерного облучения крови отмечено значимое уменьшение содержания лептина в крови: с $27,5 \pm 5,17$ нг/мл до $18,31 \pm 5,15$ нг/мл через 1 месяц лечения (снижение на 33,4%; $p < 0,001$) и до $18,28 \pm 5,07$ нг/мл через 3 месяца лечения (снижение на 33,5%; $p < 0,001$).

Обращает внимание тот факт, что в группе комбинированной терапии (А+С+НЛОК+СМТ) уровень лептина крови оказался наиболее низким, то есть комплексное медикаментозное и немедикаментозное воздействия на фоне стандартной терапии способствовали еще более выраженному - более чем в 2 раза и пролонгированному снижению концентрации лептина в крови больных этой группы: с $27,4 \pm 5,41$ нг/мл до $11,56 \pm 5,15$ нг/мл через 1 месяц лечения (снижение на 57,8%, $p < 0,001$) и до $10,16 \pm 5,1$ нг/мл через 3 месяца лечения (снижение на 62,9%, $p < 0,001$).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровню лептина крови у больных псориазом с метаболическим синдромом: в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ, НЛОК+СМТ и А+С+НЛОК+СМТ уровень лептина крови был достоверно ниже в указанные сроки, чем в группе сравнения - СМТ ($p < 0,001$ для всех групп). Наряду с этим, не установлено различий между уровнем лептина крови у обследуемых пациентов групп А+СМТ vs. НЛОК+СМТ; С+СМТ vs. НЛОК+СМТ; А+С+СМТ vs. НЛОК+СМТ; А+СМТ vs. С+СМТ; А+СМТ vs. А+С+СМТ; С+СМТ vs. А+С+СМТ ($p > 0,05$ для всех показателей).

Таким образом, более значимо снижался уровень лептина в крови больных при дополнительном лечении с применением апремиласта, семакса, либо лазеротерапии ($p < 0,001$ для всех групп), а в наибольшей степени – при комбинированной терапии - А+С+НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп).

4.2. Динамика показателей метаболического статуса и системы перекисного окисления липидов у больных псориазом и метаболическим синдромом при разных видах лечения

4.2.1. Динамика показателей углеводного обмена

В процессе лечения больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом анализировалась динамика таких параметров углеводного обмена, как тощаковая гликемия, содержание в крови гликированного гемоглобина, уровни инсулина и С-пептида, а также показатель состояния инсулинорезистентности – индекс НОМА-IR.

Согласно данным таблицы 10 и рисунка 26, во всех группах больных Пс с МС к концу 1 месяца лечения отмечено статистически значимое снижение уровня тощаковой глюкозы, но, при этом, степень снижения уровня глюкозы была неодинакова при различных вариантах лечения.

В группе СМТ через 1 месяц лечения уровень глюкозы в крови понизился на 6,4% относительно состояния до лечения ($p < 0,05$), однако через 3-х месячный период лечения вновь возвратился к исходному значению ($p > 0,05$).

Таблица 10 - Динамика уровня гликемии у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		Глюкоза, ммоль/л	p
СМТ	до лечения	6,4±0,64	<0,05
	1 месяц лечения	5,99±0,68	
	3 месяца лечения	6,3±0,6	>0,05
А+СМТ	до лечения	6,44±0,28	<0,001
	1 месяц лечения	5,33±0,25	
	3 месяца лечения	5,29±0,23	<0,001
С+СМТ	до лечения	6,43±0,75	<0,001
	1 месяц лечения	5,41±0,85	
	3 месяца лечения	5,42±0,73	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	6,41±0,56	<0,001
	1 месяц лечения	5,17±0,52	
	3 месяца лечения	5,11±0,79	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	6,41±0,78	<0,001
	1 месяц лечения	5,29±0,79	
	3 месяца лечения	5,28±0,51	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	6,45±0,65	<0,001
	1 месяц лечения	4,43±0,6	
	3 месяца лечения	4,36±0,58	<0,001

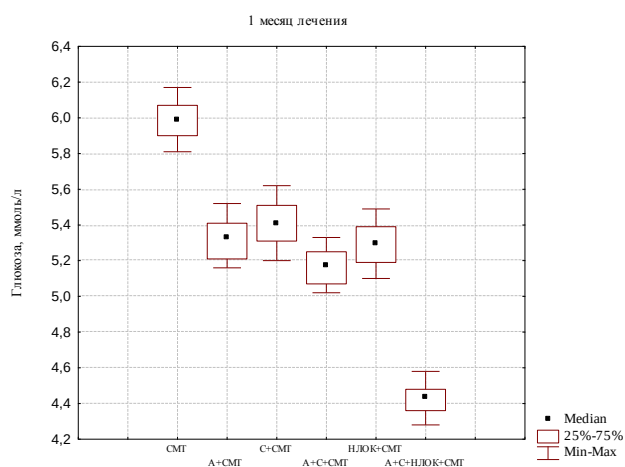


Рисунок 26 - Уровень гликемии у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

В группах больных псориазом с дополнительным медикаментозным (А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ) и немедикаментозным (НЛОК+СМТ) воздействиями наблюдалась эквивалентная динамика исследуемого показателя как к концу одного месяца лечения (снижение уровня глюкозы соответственно на 17,2%; 15,9%; 19,3%; 17,5%; $p < 0,001$ для всех показателей), так и в более

отдаленные сроки 3-х месячного периода лечения (снижение соответственно на 17,9%; 15,7%; 20,3%; 17,6%; $p < 0,001$ для всех показателей). Комбинированный вид лечения, включающий апремиласт, семакс, НЛОК и стандартное лечение приводил в указанные сроки к снижению уровня глюкозы крови у больных Пс с МС соответственно на 31,3% и 32,4% относительно исходного значения ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий у больных Пс с МС по уровню гликемии при разных лечебных программах: в отличие от больных группы СМТ, уровень глюкозы крови при лечении больных в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ, НЛОК+СМТ и особенно группы А+С+НЛОК+СМТ снижался в большей степени ($p < 0,001$ для всех групп). Статистически эффект терапевтического воздействия не отличался у пациентов следующих групп: А+СМТ vs. НЛОК+СМТ; С+СМТ vs. НЛОК+СМТ; А+С+СМТ vs. НЛОК+СМТ; А+СМТ vs. С+СМТ; А+СМТ vs. А+С+СМТ; С+СМТ vs. А+С+СМТ ($p > 0,05$ для всех групп).

С целью представления о компенсации углеводного обмена в процессе лечения больных Пс с МС разными терапевтическими методиками нами оценивался уровень гликированного гемоглобина в крови, что демонстрирует рисунок 27.

Установлено, что у пациентов всех групп к концу 1 месяца лечения статистически значимой динамики исследуемого показателя не отмечено ($p > 0,05$ для всех показателей), однако через 3-х месячный период лечения у больных всех сравниваемых групп произошло достоверное снижение в крови уровня HbA1c ($p < 0,05$ для всех показателей).

Так, в группе СМТ уровень HbA1c в крови больных псориазом через 3 месяца лечения снизился с $6,23 \pm 0,13\%$ до $6,04 \pm 0,11\%$ ($p = 0,036$), в группах с дополнительным включением апремиласта - с $6,23 \pm 0,13\%$ до $5,69 \pm 0,2\%$ ($p = 0,012$), семакса - с $6,24 \pm 0,12\%$ до $5,72 \pm 0,1\%$ ($p = 0,016$) и одновременно апремиласта и семакса - с $6,23 \pm 0,14\%$ до $5,67 \pm 0,11\%$ ($p = 0,010$).

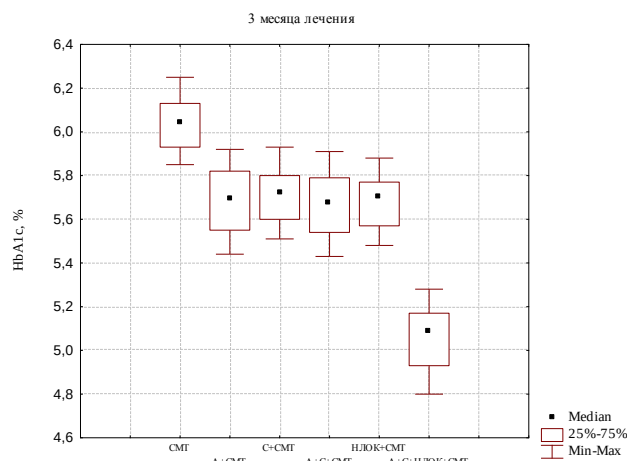


Рисунок 27 - Уровень HbA1c крови у больных Пс с МС через 3 месяца лечения

Физиотерапевтическое воздействие меняло значение исследуемого показателя в группе HЛОК+CMT с $6,24 \pm 0,09\%$ до $5,7 \pm 0,11\%$ ($p=0,012$). Наиболее значимое уменьшение концентрации HbA1c в крови наблюдалось у больных в группе комбинированного медикаментозного и немедикаментозного лечения на фоне стандартной терапии (A+C+HЛОК+CMT): снижение с $6,23 \pm 0,15\%$ до $5,09 \pm 0,13\%$ ($p<0,001$).

В процентном отношении установлено, что через 3 месяца лечения имело место снижение уровня HbA1c крови у пациентов группы CMT - на 3% ($p<0,05$), эквивалентное снижение отмечено в группах A+CMT, C+CMT, A+C+CMT, HЛОК+CMT (соответственно на 8,7%; 8,3%; 9%; 8,7%; $p<0,05$ для всех показателей) и наиболее показательное - в группе A+C+HЛОК+CMT - на 18,3% ($p<0,001$).

Значимость межгрупповых различий по уровню HbA1c крови у больных Пс с МС: в группах A+CMT, C+CMT, A+C+CMT и HЛОК+CMT эффект терапии по динамике уровня HbA1c крови был более выраженным, чем в группе CMT ($p<0,05$ для всех групп), а наиболее низкий уровень HbA1c крови отмечался в группе комбинированной терапии - A+C+HЛОК+CMT ($p<0,05$ для всех групп). При этом результаты различных вариантов терапии A+CMT vs. HЛОК+CMT; C+CMT vs. HЛОК+CMT; A+C+CMT vs. HЛОК+CMT; A+CMT vs. C+CMT; A+CMT vs. A+C+CMT; C+CMT vs. A+C+CMT были сопоставимы ($p>0,05$ для всех групп).

Далее была проанализирована динамика уровня инсулина крови при разных программах лечения больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом. Результаты исследования представлены в таблице 11 и на рисунке 28.

Таблица 11 - Динамика уровня инсулина крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		Инсулин, мкМе/мл	p
СМТ	до лечения	13,57±0,84	<0,05
	1 месяц лечения	12,52±0,81	
	3 месяца лечения	13,56±0,83	>0,05
А+СМТ	до лечения	13,55±0,87	<0,001
	1 месяц лечения	10,55±0,96	
	3 месяца лечения	10,38±0,95	<0,001
С+СМТ	до лечения	13,56±0,81	<0,001
	1 месяц лечения	10,87±0,78	
	3 месяца лечения	10,89±0,76	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	13,55±0,87	<0,001
	1 месяц лечения	10,23±0,79	
	3 месяца лечения	10,09±0,96	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	13,5±0,96	<0,001
	1 месяц лечения	10,87±1,05	
	3 месяца лечения	10,88±1,03	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	13,66±0,92	<0,001
	1 месяц лечения	8,13±0,88	
	3 месяца лечения	8,02±0,87	<0,001

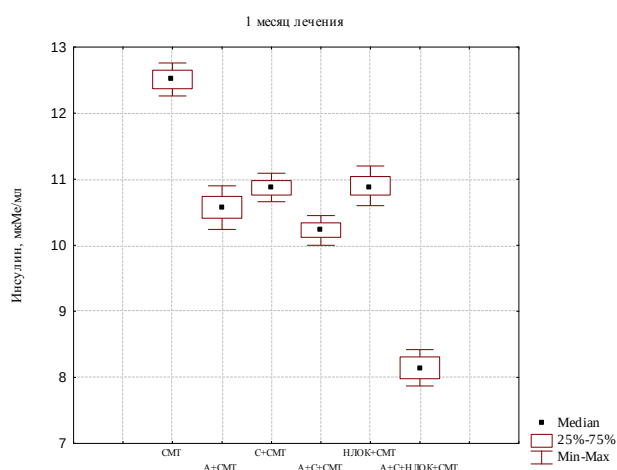


Рисунок 28 - Уровень инсулина крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Как видно из представленного материала, в группе СМТ через 1 месяц лечения отмечено статистически достоверное снижение уровня инсулина в крови у

больных псориазом на 7,7% ($p < 0,05$) с последующим возвращением к исходным значениям к концу 3-го месяца лечения ($p > 0,05$).

В остальных группах больных Пс с МС наблюдалось более выраженное и продолжительное снижение исходно повышенного уровня инсулина в крови: в группе А+СМТ к концу 1 месяца лечения у больных отмечалось снижение уровня инсулина на 22,1%, а через 3 месяца лечения - на 23,4% ($p < 0,001$ для обоих показателей). В группе С+СМТ к концу 1 месяца лечения у больных Пс с МС имело место уменьшение в крови концентрации инсулина на 19,8% от состояния до лечения ($p < 0,001$), и такой сниженный уровень инсулина в крови (на 19,7%) сохранялся через 3 месяца лечения ($p < 0,001$). Одновременное применение апремиласта и семакса сопровождалось уменьшением уровня инсулина крови через 1 месяц лечения на 24,5% и на 3-й месяц лечения на 25,5% ($p < 0,001$ для обоих показателей). Аналогичная динамика исследуемого показателя наблюдалась и при дополнительном лечении низкоинтенсивным лазерным облучением крови. У больных группы НЛОК+СМТ отмечено уменьшение в крови уровня инсулина через 1 месяц лечения на 19,5% ($p < 0,001$) и через 3 месяца - на 19,4% ($p < 0,001$).

Комбинированное лечение апремиластом, семаксом и НЛОК на фоне стандартного лечения сопровождалось у больных Пс с МС значимо выраженной и пролонгированной коррекцией содержания инсулина в крови на протяжении всего 3-х месячного периода лечения - снижение через 1 месяц лечения на 40,5% ($p < 0,001$) и через 3 месяца лечения на 41,3% ($p < 0,001$).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровню инсулина в крови больных Пс с МС: уровень инсулина в крови больных группы СМТ в контрольные сроки исследования был достоверно выше, чем у больных в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ, НЛОК+СМТ и особенно А+С+НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп). Сопоставимые результаты по снижению концентрации инсулина в крови были получены в группах А+СМТ vs. НЛОК+СМТ; С+СМТ vs. НЛОК+СМТ; А+С+СМТ vs. НЛОК+СМТ; А+СМТ vs. С+СМТ; А+СМТ vs. А+С+СМТ; С+СМТ vs. А+С+СМТ ($p > 0,05$ для всех групп). Наиболее выраженное

снижение уровня инсулина в крови отмечено у больных группы А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для всех групп).

Анализ результатов выработки С-пептида у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом при разных видах лечения показал, что в целом они соответствовали изменениям содержания инсулина крови при лечении данной категории больных, что демонстрируют таблица 12 и рисунок 29. Таблица 12 - Динамика уровня С-пептида крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		С-пептид, нг/мл	p
СМТ	до лечения	3,44±0,54	<0,05
	1 месяц лечения	3,2±0,56	
	3 месяца лечения	3,42±0,54	>0,05
А+СМТ	до лечения	3,44±0,7	<0,001
	1 месяц лечения	2,63±0,62	
	3 месяца лечения	2,62±0,6	<0,001
С+СМТ	до лечения	3,40±0,48	<0,001
	1 месяц лечения	2,71±0,35	
	3 месяца лечения	2,69±0,33	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	3,41±0,45	<0,001
	1 месяц лечения	2,54±0,41	
	3 месяца лечения	2,51±0,51	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	3,42±0,48	<0,001
	1 месяц лечения	2,72±0,39	
	3 месяца лечения	2,72±0,38	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	3,41±0,57	<0,001
	1 месяц лечения	2,17±0,34	
	3 месяца лечения	2,14±0,36	<0,001

В процессе исследования установлено, что в группе СМТ уровень С-пептида у больных данной группы снизился через 1 месяц лечения на 7% ($p<0,05$), но через 3 месяца возвратился к исходному значению ($p>0,05$ для обоих показателей). В остальных группах больных псориазом в контрольные сроки исследования отмечены более низкие уровни С-пептида ($p<0,001$ для всех групп). Так, примерно эквивалентными, были результаты лечения больных в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ со снижением содержания С-пептида через 1 месяц лечения соответственно на 23,6%; 20,3%; 25,5% и 20,5% ($p<0,001$ для всех

показателей), оставаясь на том же уровне и через 3 месяца лечения (снижение соответственно на 23,8%; 20,9%; 26,4%; 20,5%; $p < 0,001$ для всех показателей).

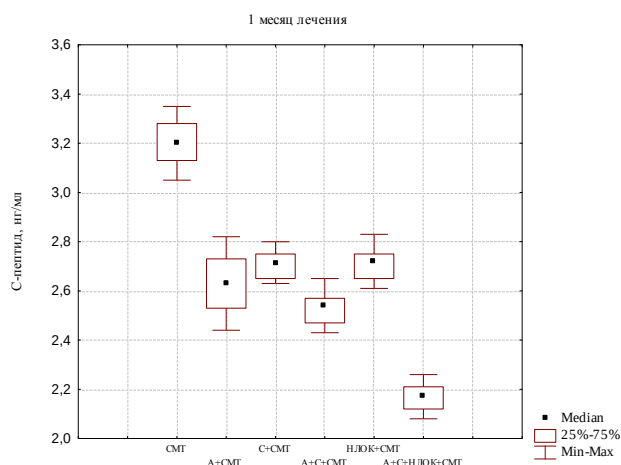


Рисунок 29 - Уровень С-пептида крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Самым низким оказался уровень в крови С-пептида у больных группы комбинированной терапии (А+С+НЛОК+СМТ): через 1 месяц лечения снижение на 36,4% и через 3 месяца - на 37,2% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Статистические межгрупповые различия по уровню С-пептида крови у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом: у больных Пс с МС в группах А+СМТ vs. НЛОК+СМТ; С+СМТ vs. НЛОК+СМТ; А+С+СМТ vs. НЛОК+СМТ; А+СМТ vs. С+СМТ; А+СМТ vs. А+С+СМТ; С+СМТ vs. А+С+СМТ значения исследуемого параметра статистически значимо не отличались ($p > 0,05$ для всех групп). В группе СМТ изменения уровня С-пептида крови были минимальные, более выраженное и сопоставимое снижение анализируемого показателя имело место в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп), а наибольшая коррекция уровня С-пептида крови наблюдалась у больных группы А+С+НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп).

Результаты изучения динамики индекса инсулинорезистентности НОМА-IR у больных псориазом и метаболическим синдромом отражены в таблице 13 и на рисунке 30.

Таблица 13 - Динамика индекса НОМА-IR у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		Индекс НОМА-IR, ед.	p
СМТ	до лечения	3,86±0,72	<0,001
	1 месяц лечения	3,34±0,73	
	3 месяца лечения	3,8±0,77	>0,05
А+СМТ	до лечения	3,85±0,9	<0,001
	1 месяц лечения	2,47±0,63	
	3 месяца лечения	2,46±0,64	<0,001
С+СМТ	до лечения	3,88±0,86	<0,001
	1 месяц лечения	2,61±0,56	
	3 месяца лечения	2,63±0,55	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	3,86±0,49	<0,001
	1 месяц лечения	2,37±0,26	
	3 месяца лечения	2,33±0,24	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	3,85±0,85	<0,001
	1 месяц лечения	2,57±0,63	
	3 месяца лечения	2,59±0,62	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	3,83±0,78	<0,001
	1 месяц лечения	1,75±0,41	
	3 месяца лечения	1,66±0,42	<0,001

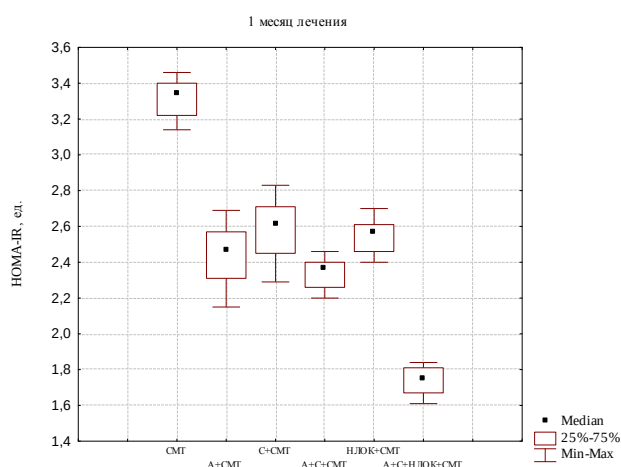


Рисунок 30 - Значение индекса НОМА-IR у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Проведенными исследованиями установлено, что через 1 месяц лечения во всех группах больных псориазом отмечено снижение индекса НОМА-IR, но разной степени выраженности. Например, в группе стандартной терапии (СМТ) индекс НОМА-IR уменьшился на 13,5% ($p < 0,001$), однако через 3 месяца лечения изучаемый параметр у больных данной группы возвратился к исходному значению

($p>0,05$). Дополнительное медикаментозное (группы А+СМТ, С+СМТ и А+С+СМТ) и немедикаментозное (группа НЛОК+СМТ) воздействия способствовали не только более значимому уменьшению индекса НОМА-IR через 1 месяц лечения (соответственно на 35,8%; 32,7%; 38,6%; 33,2%; $p<0,001$ для всех показателей), но и пролонгировали этот эффект на более отдаленный 3-х месячный срок со снижением НОМА-IR соответственно на 36,1%; 32,2%; 39,6%; 32,7% ($p<0,001$ для всех показателей).

Более низкое значение индекса НОМА-IR наблюдалось у больных группы комбинированной терапии (А+С+НЛОК+СМТ) как через 1 месяц ($1,75\pm0,41$ ед.), так и через 3 месяца лечения ($1,66\pm0,42$ ед.), с уменьшением исследуемого показателя соответственно на 54,3% и 56,7% ($p<0,001$ для обоих показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по индексу НОМА-IR у больных псориазом и метаболическим синдромом: в группе СМТ значение индекса НОМА-IR в контрольные сроки исследования было самое высокое. Более низкие и эквивалентные величины оцениваемого показателя отмечены у больных групп А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для всех групп). Наименьшее значение НОМА-IR зафиксировано у больных группы комбинированного лечения - А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для всех групп).

Таким образом, сравнительный анализ влияния разных видов терапии на углеводный обмен больных псориазом с проявлениями метаболического синдрома показал, что все предлагаемые варианты дополнительного медикаментозного и немедикаментозного воздействий на фоне стандартной терапии оказывают позитивный эффект, снижая уровни глюкозы крови, гликированного гемоглобина, инсулина, С-пептида и индекс инсулинорезистентности у обследуемой категории больных. Однако, коррекция гиперинсулинемии и инсулинорезистентности оказалась различной: наименьшей она была в группе стандартной терапии, более выраженной и пролонгированной в группах с дополнительным применением апремиласта, семакса и надвЕННОГО низкоинтенсивного лазерного облучения, а наибольшая - у больных с комбинированным вариантом лечения.

4.2.2. Динамика показателей липидного обмена

Особенности динамики уровня общего холестерина у больных псориазом с метаболическим синдромом при разных терапевтических программах демонстрируют таблица 14 и рисунок 31.

Таблица 14 - Динамика общего холестерина крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ОХС, ммоль/л	p
СМТ	до лечения	6,56±0,31	<0,05
	1 месяц лечения	6,05±0,34	
	3 месяца лечения	6,51±0,51	>0,05
А+СМТ	до лечения	6,55±0,22	<0,001
	1 месяц лечения	5,4±0,52	
	3 месяца лечения	5,38±0,51	>0,001
С+СМТ	до лечения	6,55±0,29	<0,001
	1 месяц лечения	5,46±0,49	
	3 месяца лечения	5,48±0,47	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	6,57±0,25	<0,001
	1 месяц лечения	5,32±0,26	
	3 месяца лечения	5,31±0,28	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	6,5±0,61	<0,001
	1 месяц лечения	5,41±0,6	
	3 месяца лечения	5,42±0,61	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	6,47±0,62	<0,001
	1 месяц лечения	4,48±0,37	
	3 месяца лечения	4,41±0,69	<0,001

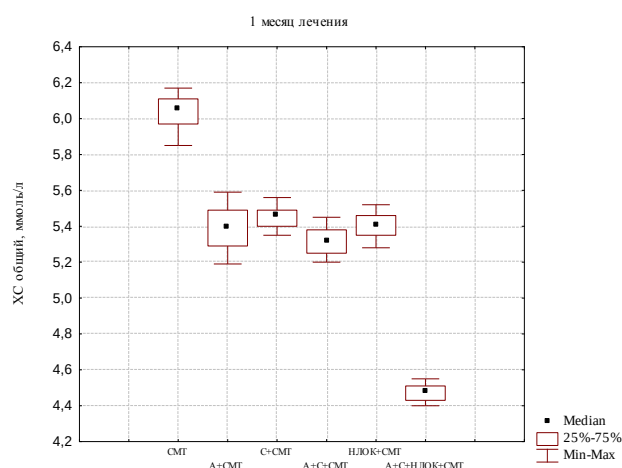


Рисунок 31 - Уровень общего холестерина крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Как видно из представленного материала, независимо от лечебных методик во всех группах больных псориазом к концу 1 месяца лечения отмечается снижение ОХС в крови ($p < 0,05$ для всех показателей). Такая динамика прослеживается до 3-го месяца лечения, за исключением больных в группе СМТ, где через 1 месяц лечения концентрация в крови ОХС снизилась на 7,8% от исходного уровня ($p < 0,05$), а в конце 3-х месячного срока лечения уровень в крови ОХС возвратился к исходному ($p > 0,05$). В остальных группах больных Пс с МС уровень в крови исследуемого показателя после лечения был достоверно меньше, чем в группе СМТ ($p < 0,001$). Так, к концу 1 месяца лечения уровень в крови ОХС в группе с дополнительным применением апремиласта (А+СМТ) снизился на 17,6% относительно исходного значения ($p < 0,001$), через 3 месяца лечения - на 17,9% ($p < 0,001$), а в группе С+СМТ соответственно на 16,6% и 16,3% ($p < 0,001$ для обоих показателей). В группе А+С+СМТ уровень в крови ОХС уменьшился к концу 1 месяца лечения на 19%, 3-ого месяца - на 19,2% ($p < 0,001$ для обоих показателей). Подобная динамика данного показателя имела место и в группе лазеротерапии: через 1 месяц лечения уровень в крови ОХС у больных снизился на 16,8%, а в отдаленные сроки (через 3 месяца лечения) - на 16,6% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Наиболее низкие концентрации ОХС в крови были отмечены у больных группы комбинированной терапии (А+С+НЛОК+СМТ): через 1 месяц лечения наблюдалось снижение исследуемого параметра на 30,8% и через 3 месяца лечения на 31,8% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровню общего холестерина в крови больных псориазом и метаболическим синдромом при разных программах лечения: в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ уровни в крови общего холестерина в контрольные сроки наблюдения статистически значимо не отличались ($p > 0,05$ для всех групп), но были на более низком уровне по сравнению с больными из группы СМТ ($p < 0,05$ для всех групп). Самая низкая концентрация в крови ОХС по сравнению с пациентами из других групп имела место у больных группы А+С+НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп).

В таблице 15 и на рисунке 32 продемонстрированы изменения уровня ХС ЛПНП крови у больных Пс с МС при разных видах лечения.

Таблица 15 - Динамика уровня ХС ЛПНП крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ХС ЛПНП, ммоль/л	p
СМТ	до лечения	4,67±0,31	<0,05
	1 месяц лечения	4,3±0,34	
	3 месяца лечения	4,61±0,51	>0,05
А+СМТ	до лечения	4,68±0,44	<0,001
	1 месяц лечения	3,68±0,37	
	3 месяца лечения	3,58±0,69	<0,001
С+СМТ	до лечения	4,71±0,23	<0,001
	1 месяц лечения	3,78±0,52	
	3 месяца лечения	3,77±0,51	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	4,65±0,61	<0,001
	1 месяц лечения	3,48±0,6	
	3 месяца лечения	3,45±0,61	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	4,67±0,29	<0,001
	1 месяц лечения	3,67±0,49	
	3 месяца лечения	3,63±0,47	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	4,78±0,36	<0,001
	1 месяц лечения	2,99±0,26	
	3 месяца лечения	2,93±0,29	<0,001

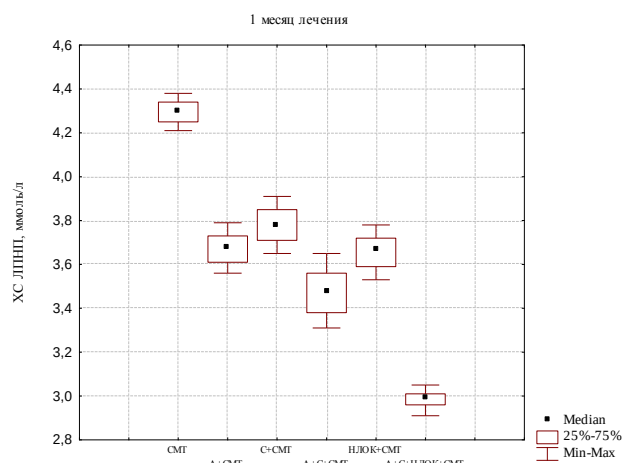


Рисунок 32 - Уровень ХС ЛПНП крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

В процессе исследования установлено, что в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ наблюдалось снижение в крови исходного уровня ХС ЛПНП как через 1 месяц лечения соответственно на 21,4%; 19,7%; 25,2% и 21,4%

($p < 0,001$ для всех показателей), так и через 3 месяца лечения соответственно на 23,5%; 20%; 25,8% и 22,3% ($p < 0,001$ для всех показателей). В группе СМТ через 1 месяц лечения у больных псориазом отмечено снижение данного показателя на 7,9% ($p < 0,05$), а на 3 месяце лечения концентрация ХС ЛПНП в крови больных возвратилась к исходному уровню до лечения ($p > 0,05$).

Сочетанное использование апремиласта, семакса и надвенозного лазерного облучения крови на фоне стандартной терапии в группе комбинированного лечения оказало более выраженный нивелирующий и продленный эффект со снижением исследуемого показателя через 1 месяц лечения на 37,4% ($p < 0,001$) и через 3 месяца лечения на 38,7% ($p < 0,001$).

Межгрупповые различия по анализируемому параметру у больных Пс с МС: в группе СМТ уровень в крови ХС ЛПНП в контрольные сроки исследования регистрировался на более высоком уровне в отличие от других групп ($p < 0,001$ для всех групп). На более низком ($p < 0,001$ для всех групп) и сопоставимом уровне ($p > 0,05$ для всех групп) находился оцениваемый показатель в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ, а самое низкое значение ХС ЛПНП определялось у больных группы А+С+НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп).

В таблице 16 и на рисунке 33 представлены данные по динамике ХС ЛПВП в крови у больных псориазом в процессе различных методов лечения.

Проведенные исследования показали, что независимо от вариантов терапевтического воздействия во всех 6-ти группах больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом произошло достоверное, но разной степени выраженности, увеличение в крови начальных значений ХС ЛПВП ($p < 0,001$ для всех групп), сохраняющееся до 3-х месячного срока лечения, кроме больных в группе СМТ. При стандартной медикаментозной терапии содержание ХС ЛПВП в крови больных Пс с МС статистически достоверно повышалось через 1 месяц лечения на 14,6% ($p < 0,001$), а в конце 3 месяца лечения возвращалось к исходному значению ($p > 0,05$). В группах больных псориазом с дополнительным использованием апремиласта, семакса и лазеротерапии отмечена одинаковой степени пролонгированная динамика изучаемого параметра. Так, в группах

А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ через 1 месяц лечения наблюдалось увеличение в крови уровня ХС ЛПВП соответственно на 33%; 28,9%; 35,6% и 29,5% ($p<0,001$ для всех показателей), а через 3 месяца лечения соответственно на 34,1%; 27,8%; 36,8% и 30,7% ($p<0,001$ для всех показателей).

Таблица 16 - Динамика уровня ХС ЛПВП крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ХС ЛПВП, ммоль/л	p
СМТ	до лечения	$0,89\pm0,18$	<0,001
	1 месяц лечения	$1,02\pm0,19$	
	3 месяца лечения	$0,92\pm0,19$	>0,05
А+СМТ	до лечения	$0,88\pm0,17$	<0,001
	1 месяц лечения	$1,17\pm0,21$	
	3 месяца лечения	$1,18\pm0,18$	<0,001
С+СМТ	до лечения	$0,9\pm0,19$	<0,001
	1 месяц лечения	$1,16\pm0,14$	
	3 месяца лечения	$1,15\pm0,15$	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	$0,87\pm0,17$	<0,001
	1 месяц лечения	$1,18\pm0,16$	
	3 месяца лечения	$1,19\pm0,1$	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	$0,88\pm0,17$	<0,001
	1 месяц лечения	$1,14\pm0,15$	
	3 месяца лечения	$1,15\pm0,15$	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	$0,87\pm0,22$	<0,001
	1 месяц лечения	$1,29\pm0,2$	
	3 месяца лечения	$1,3\pm0,18$	<0,001

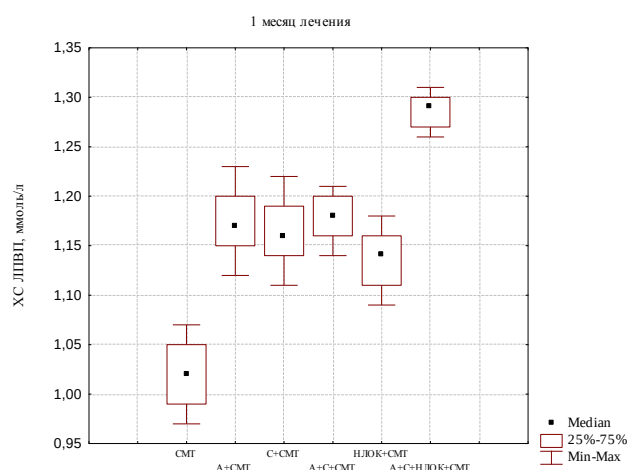


Рисунок 33 - Уровень ХС ЛПВП крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Одновременное сочетание апремиласта, семакса, надвенозного лазерного облучения крови и стандартной терапии сопровождалось еще более выраженным ростом уровня ХС ЛПВП в крови больных псориазом – через 1 месяц лечения на 48,3% ($p<0,001$) и через 3 месяца - на 49,4% ($p<0,001$).

Статистическая значимость межгрупповых отличий по уровню ХС ЛПВП в крови больных Пс с МС: в сравнительном аспекте во всех группах больных псориазом в контрольные сроки исследования произошло достоверное увеличение в крови исходного значения ХС ЛПВП ($p<0,001$ для всех групп). В группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ определялись более высокие в сравнении с группой СМТ ($p<0,001$ для всех групп) и эквивалентные ($p>0,05$ для всех групп) уровни ХС ЛПВП. Наибольшая концентрация анализируемого показателя в крови получена у больных группы А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для всех групп).

При анализе динамики уровня триглицеридов в крови больных псориазом с метаболическим синдромом было установлено (табл. 17, рис. 34), что во всех 6-ти группах обследованных лиц произошло достоверное снижение исходных параметров ($p<0,05$ для всех показателей).

Таблица 17 - Динамика уровня триглицеридов крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ТГ, ммоль/л	p
СМТ	до лечения	2,70±0,32	<0,05
	1 месяц лечения	2,45±0,33	
	3 месяца лечения	2,64±0,31	>0,05
А+СМТ	до лечения	2,74±0,31	<0,001
	1 месяц лечения	2,09±0,35	
	3 месяца лечения	2,06±0,37	<0,001
С+СМТ	до лечения	2,69±0,32	<0,001
	1 месяц лечения	2,03±0,3	
	3 месяца лечения	2,02±0,32	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	2,67±0,34	<0,001
	1 месяц лечения	1,93±0,33	
	3 месяца лечения	1,91±0,31	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	2,71±0,4	<0,001
	1 месяц лечения	2,06±0,33	
	3 месяца лечения	2,05±0,28	<0,001

А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	1,7±0,5	<0,001
	1 месяц лечения	1,01±0,25	
	3 месяца лечения	1±0,26	<0,001

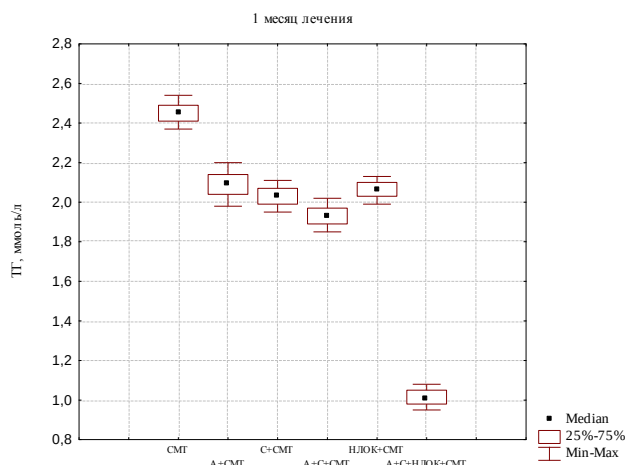


Рисунок 34 - Уровень триглицеридов крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

В группе СМТ через 1 месяц лечения концентрация ТГ в крови больных уменьшилась на 9,3% ($p < 0,05$), но через 3 месяца уровень ТГ у больных возвратился к исходному значению ($p > 0,05$). У больных групп А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ степень снижения уровня ТГ в крови была примерно одинаковой ($p > 0,05$ для всех групп), но ниже, чем у больных группы СМТ ($p < 0,001$ для всех групп). Так, у пациентов группы А+СМТ концентрация ТГ в крови уменьшилась на 23,7% в конце одномесячного периода лечения и на 24,8% к 3-му месяцу лечения ($p < 0,001$ для обоих показателей), в группе С+СМТ соответственно на 24,5% и 24,9% ($p < 0,001$ для обоих показателей). Одновременное применение апремиласта и семакса с традиционной терапией характеризовалось снижением уровня ТГ в крови через 1 месяц лечения на 27,7% и через 3 месяца на 28,5% ($p < 0,001$ для обоих показателей). В группе НЛОК+СМТ наблюдалась аналогичная динамика со снижением в крови уровня ТГ через 1 и 3 месяца лечения на 24% и 24,4% соответственно ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Комбинированная терапия больных Пс с МС сопровождалась более низкими значениями ТГ в крови: регистрировалось уменьшение концентрации

исследуемого показателя на 40,6% через 1 месяц лечения и на 41,2% через 3 месяца лечения ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровню триглицеридов крови у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом: наблюдается одинаковый, но более выраженный по сравнению с больными из группы СМТ, эффект снижения в крови уровня исследуемого показателя у больных групп А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп), однако наибольшее снижение концентрации триглицеридов в крови зафиксировано у больных группы А+С+НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп).

В таблице 18 и на рисунке 35 отражена динамика коэффициента атерогенности у больных псориазом с метаболическим синдромом в процессе различных вариантов лечения.

Таблица 18 - Динамика коэффициента атерогенности у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		КА, усл. ед.	p
СМТ	до лечения	6,37±1,45	<0,001
	1 месяц лечения	4,99±0,13	
	3 месяца лечения	6,08±1,44	>0,05
А+СМТ	до лечения	6,65±1,5	<0,001
	1 месяц лечения	3,81±1,42	
	3 месяца лечения	3,78±1,42	<0,001
С+СМТ	до лечения	6,28±1,32	<0,001
	1 месяц лечения	3,76±1,05	
	3 месяца лечения	3,62±0,99	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	6,55±1,59	<0,001
	1 месяц лечения	3,59±0,81	
	3 месяца лечения	3,52±0,83	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	6,39±1,35	<0,001
	1 месяц лечения	3,75±0,93	
	3 месяца лечения	3,7±0,92	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	6,22±1,19	<0,001
	1 месяц лечения	2,34±0,51	
	3 месяца лечения	2,28±0,82	<0,001

Было отмечено статистически значимое снижение КА через 1 месяц лечения ($p < 0,001$ для всех групп), однако, в группе СМТ имел место возврат

анализируемого параметра к исходному значению через 3 месяца лечения ($p>0,05$). Уменьшение коэффициента атерогенности через 1 месяц лечения у больных псориазом группы СМТ составило 21,7% ($p<0,001$). В группах с дополнительным использованием апремиласта (А+СМТ), семакса (С+СМТ), одновременно апремиласта и семакса (А+С+СМТ) и лазерной терапии (НЛОК+СМТ) отмечалось также равное, но более выраженное уменьшение КА как через 1 месяц лечения соответственно на 42,7%; 40,1%; 45,2%; 41,3% ($p<0,001$ для всех показателей), так и через 3 месяца лечения - соответственно на 43,1%; 42,4%; 46,3%; 42% ($p<0,001$ для всех показателей).

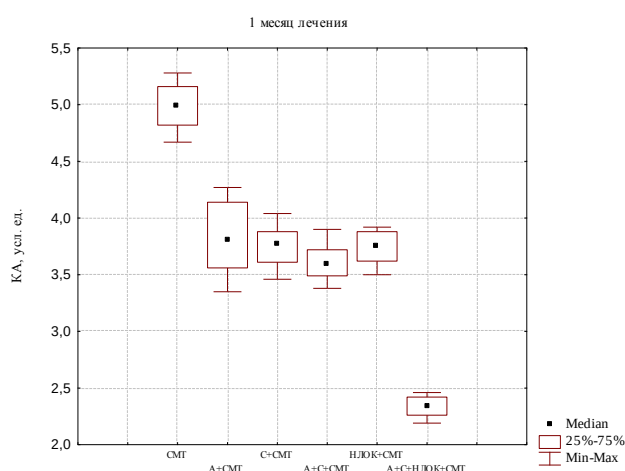


Рисунок 35 - Значение коэффициента атерогенности у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Наиболее низкое значение КА по сравнению с состоянием до лечения – $2,34 \pm 0,51$ ед. (через 1 месяц лечения) и $2,28 \pm 0,82$ ед. (3-й месяц лечения) со снижением анализируемого показателя соответственно на 62,3% и 63,3% наблюдалось у пациентов группы комбинированной терапии ($p<0,001$ для всех показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий у больных Пс с МС по значению коэффициента атерогенности: в отличие от больных группы СМТ на более низком ($p<0,001$ для всех групп) и сопоставимом ($p>0,05$ для всех групп) уровне определялся КА в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ. В группе комбинированной терапии (А+С+НЛОК+СМТ) значение КА зафиксировано на самом низком уровне ($p<0,001$ для всех групп).

Таким образом, влияние сравниваемых методик лечения на состояние липидного обмена у больных псориазом с метаболическим синдромом можно обобщить следующим образом. Во всех группах больных псориазом проводимая терапия оказала положительный антиатерогенный эффект в виде снижения в крови уровней общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности и повышения уровня ХС ЛПВП. Однако, в группе СМТ сдвиги в липидном обмене были наименьшими, и через 3 месяца лечения они нивелировались. Эффективность дополнительного медикаментозного применения апремиласта, семакса, а также надвенозного метода лазеротерапии в коррекции атерогенности плазмы крови у больных Пс с МС оказалась эквивалентной и превышающей результаты стандартной медикаментозной терапии. Наиболее выраженная коррекция атерогенного потенциала крови у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом отмечена при проведении комбинированной терапии - А+С+НЛОК+СМТ.

4.2.3. Динамика показателей перекисного окисления липидов

У больных псориазом с проявлениями метаболического синдрома, как показано в главе 3, имеет место состояние оксидативного стресса, характеризующегося усилением окислительной способности крови и повышенным образованием окисленных частиц липопротеинов низкой плотности на фоне ослабления антиоксидантной активности крови и активности фермента антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы.

В настоящем разделе проанализировано влияние разных видов проводимой терапии на процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной защиты крови у данной категории больных.

В таблице 19 и на рисунке 36 приведены результаты динамической оценки общей окислительной способности сыворотки крови в процессе разных вариантов терапии. В 5-ти сравниваемых группах больных Пс с МС - А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ, НЛОК+СМТ и А+С+НЛОК+СМТ отмечено снижение данного показателя, сохраняющееся в течение 3-х месяцев лечения ($p < 0,001$ для всех

групп), в отличие от группы СМТ, где уровень ООС в крови больных псориазом не менялся относительно исходного значения ($p>0,05$).

Таблица 19 - Динамика общей окислительной способности крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ООС, мкмоль/л	p
СМТ	до лечения	4,98±0,54	>0,05
	1 месяц лечения	4,89±0,55	
	3 месяца лечения	4,97±0,53	
А+СМТ	до лечения	4,87±0,55	<0,001
	1 месяц лечения	3,58±0,58	
	3 месяца лечения	3,55±0,73	
С+СМТ	до лечения	4,96±0,56	<0,001
	1 месяц лечения	3,09±0,42	
	3 месяца лечения	3,1±0,41	
А+С+СМТ	до лечения	5,10±0,53	<0,001
	1 месяц лечения	2,94±0,55	
	3 месяца лечения	2,92±0,57	
НЛОК+СМТ	до лечения	5,04±0,62	<0,001
	1 месяц лечения	3,65±0,44	
	3 месяца лечения	3,76±0,42	
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	4,85±0,7	<0,001
	1 месяц лечения	2,11±0,36	
	3 месяца лечения	2,13±0,37	

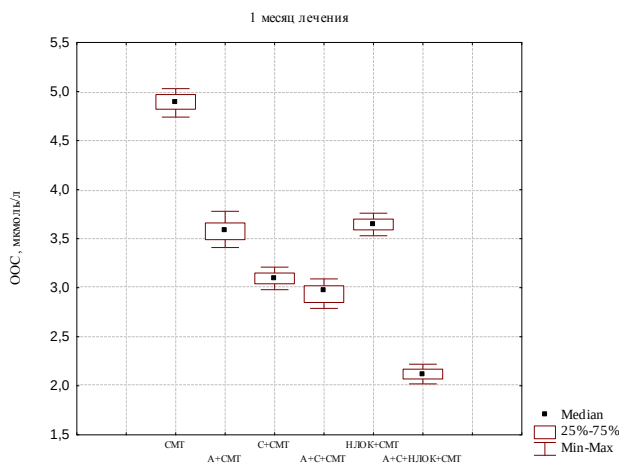


Рисунок 36 - Уровень ООС крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Дополнительное к стандарту лечения применение апремиласта и семакса способствовало снижению окислительной способности сыворотки крови у больных групп А+СМТ и С+СМТ. Так, к концу одномесячного периода лечения активность исследуемого параметра уменьшилась соответственно на 26,5% и

37,7% ($p < 0,001$ для обоих показателей) и сохранялась на том же уровне (снижение на 27,1% и 37,5%) до 3-го месяца лечения ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Одновременное применение апремиласта и семакса на фоне стандартной терапии приводило к более значимому уменьшению уровня ООС у больных Пс с МС - через 1 месяц лечения на 42,4% и через 3 месяца на 42,7% ($p < 0,001$ для обоих показателей). Использование лазеротерапии в комплексе со стандартным лечением (НЛОК+СМТ) в меньшей степени, чем семакс и совместное применение апремиласта и семакса ($p < 0,001$ для обеих групп), но статистически достоверно способствовало уменьшению уровня ООС крови относительно исходного значения ($p < 0,001$), и данный позитивный эффект пролонгировался до 3-го месяца лечения. Так, у больных Пс с МС в группе НЛОК+СМТ отмечалось снижение уровня ООС крови через 1 месяц лечения на 27,6% и через 3 месяца лечения на 25,4% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Комбинация медикаментозного (апремиласт, семакс) и немедикаментозного (НЛОК) воздействий со стандартной терапией характеризовалась наиболее выраженным по сравнению с другими группами ($p < 0,001$ для всех групп) снижением уровня ООС крови как через 1 месяц лечения - на 56,5%, так и через 3 месяца - на 56,1% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровню ООС крови у больных псориазом с метаболическим синдромом: динамики уровня ООС крови у больных псориазом в группе СМТ не наблюдалось ($p > 0,05$). Равнозначная динамика снижения активности ООС крови отмечена в группах А+СМТ и лазеротерапии – НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для обеих групп). Более низкое значение исследуемого показателя зафиксировано в группе С+СМТ и в группе А+С+СМТ ($p < 0,001$ для обеих групп), а самое низкое – в группе А+С+НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп).

В качестве маркера состояния липидной пероксидации у больных псориазом с метаболическим синдромом нами использовалось определение содержания в крови окисленных липопротеинов низкой плотности. В таблице 20 и на рисунке 37 отражена динамика данного параметра в процессе различных видов лечения.

Таблица 20 - Динамика уровня окисленных липопротеинов низкой плотности крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ЛПНП-ок., нг/мл	p
СМТ	до лечения	143,0±16,4	>0,05
	1 месяц лечения	141,3±16,1	
	3 месяца лечения	141,4±15,9	
А+СМТ	до лечения	142,1±15,1	<0,001
	1 месяц лечения	109,98±17,4	
	3 месяца лечения	109,55±17,9	
С+СМТ	до лечения	143,1±16,2	<0,001
	1 месяц лечения	94,16±12,4	
	3 месяца лечения	94±12,3	
А+С+СМТ	до лечения	141,7±13,0	<0,001
	1 месяц лечения	89,13±13,3	
	3 месяца лечения	87,29±14,1	
НЛОК+СМТ	до лечения	143,8±16,5	<0,001
	1 месяц лечения	110,15±12,7	
	3 месяца лечения	110,01±12,9	
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	143,2±16,8	<0,001
	1 месяц лечения	74,03±7,1	
	3 месяца лечения	72,31±7,3	

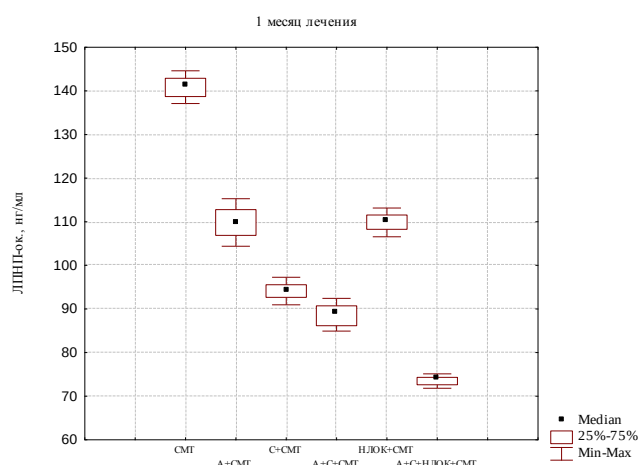


Рисунок 37 - Уровень окисленных ЛПНП крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Представленные данные указывают на отсутствие изменений концентрации окисленных ЛПНП в крови больных Пс с МС в процессе лечения данной категории больных методом стандартной терапии ($p>0,05$). Напротив, дополнительное

применение апремиласта, надвенозного лазерного облучения крови и стандартной терапии сопровождалось уменьшением в крови концентрации окисленных ЛПНП как через 1 месяц лечения - на 22,6% и 23,4% соответственно ($p < 0,001$ для обоих показателей), так и через 3 месяца лечения - на 22,9% и 23,5% соответственно ($p < 0,001$ для всех показателей). Более низкое содержание окисленных ЛПНП в сыворотке крови отмечено у больных при дополнительном эндоназальном использовании семакса (С+СМТ) и в группе больных с одновременным применением апремиласта и семакса (А+С+СМТ): уровень окисленных ЛПНП уменьшился от исходного значения через 1 месяц лечения соответственно на 34,2% и 37,1% ($p < 0,001$ для обоих показателей), а через 3 месяца лечения соответственно на 34,3% и 38,4% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Включение в стандарт лечения больных Пс с МС одновременно апремиласта, семакса и НЛОК способствовало еще более выраженному снижению уровня ЛПНП окисленных в сыворотке крови - на 48,3% - 1 месяц лечения и 49,5% - на 3-й месяц лечения ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Значимость межгрупповых различий по уровню окисленных ЛПНП в крови больных псориазом с метаболическим синдромом: у больных 5-ти сравниваемых групп (за исключением СМТ) определялось достоверное снижение в крови уровня ЛПНП окисленных, сохраняющееся в течение 3-х месячного периода лечения ($p < 0,001$ для всех групп). Уменьшение содержания исследуемого параметра отмечалось в группах А+СМТ и НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для обеих групп), причем без статистически значимых различий между ними ($p > 0,05$). Еще ниже оказался уровень ЛПНП окисленных в крови больных групп С+СМТ и А+С+СМТ ($p < 0,001$ для обеих групп), а наиболее низким - при комбинированной терапии - А+С+НЛОК+СМТ ($p < 0,001$).

Анализ состояния отдельных компонентов антиоксидантной системы у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом приведен в таблице 21 и на рисунке 38.

Таблица 21 - Динамика общей антиоксидантной способности крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ОАС, мкмоль/л	p
СМТ	до лечения	25,2±7,5	>0,05
	1 месяц лечения	25,6±7,4	
	3 месяца лечения	25,4±7,2	
А+СМТ	до лечения	25,7±8,3	<0,001
	1 месяц лечения	40,45±8,1	
	3 месяца лечения	40,63±8,0	
С+СМТ	до лечения	25,7±7,3	<0,001
	1 месяц лечения	44,84±9,1	
	3 месяца лечения	44,62±8,9	
А+С+СМТ	до лечения	25,4±5,6	<0,001
	1 месяц лечения	47,07±6,2	
	3 месяца лечения	47,37±6,5	
НЛОК+СМТ	до лечения	25,7±8,2	<0,001
	1 месяц лечения	39,42±9,0	
	3 месяца лечения	39,1±9,1	
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	25,8±8,4	<0,001
	1 месяц лечения	53,56±7,0	
	3 месяца лечения	53,74±7,2	

В процессе исследования установлено, что применение стандартного лечения (группа СМТ) не сопровождалось коррекцией общей антиоксидантной способности сыворотки крови у больных Пс с МС ($p>0,05$). Напротив, у пациентов групп А+СМТ и НЛОК+СМТ выявлено статистически достоверное повышение уровня ОАС сыворотки крови к концу одномесячного периода лечения соответственно на 57,4% и 53,4% ($p<0,001$ для обеих групп).

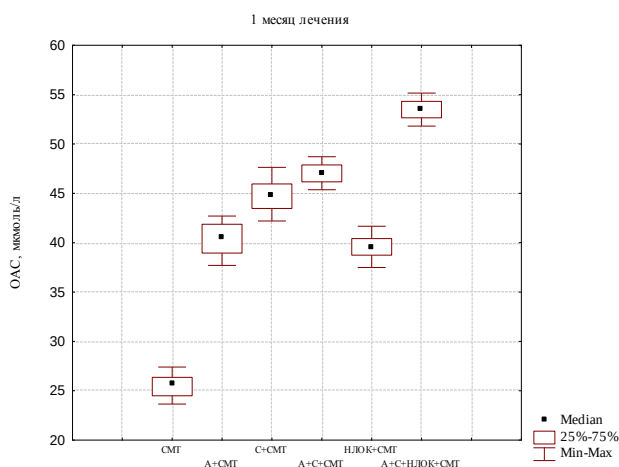


Рисунок 38 - Уровень ОАС крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Аналогичный рост уровня анализируемого показателя у больных Пс с МС отмечался и на 3-м месяце лечения соответственно на 58,1% и 52,1% ($p<0,001$ для обеих групп). Более значимое увеличение концентрации ОАС сыворотки крови у больных Пс с МС наблюдалось в группе С+СМТ как через 1 месяц лечения - на 74,5%, так и через 3 месяца лечения – на 73,6% ($p<0,001$ для обоих показателей). Также высокий уровень ОАС сыворотки крови наблюдался у больных Пс с МС при совместном применении апремиласта и семакса на фоне стандартной терапии: через 1 месяц лечения увеличение на 85,3% от состояния до лечения и через 3 месяца - на 86,5% ($p<0,001$ для обоих показателей).

Наиболее высокий уровень ОАС в сыворотке крови имел место в группе больных с комбинированной терапией – $53,56\pm 7,0$ мкмоль/л (повышение на 107,6%) через 1 месяц лечения и $53,74\pm 7,2$ мкмоль/л (повышение на 108,3%) на 3-м месяце лечения ($p<0,001$ для обоих показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровню ОАС сыворотки крови у больных псориазом с метаболическим синдромом: у больных группы СМТ значимых изменений уровня ОАС крови в процессе лечения не отмечено ($p>0,05$). Статистически значимое и сопоставимое повышение концентрации ОАС крови зафиксировано в группах А+СМТ и НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для обеих групп). В группах С+СМТ и А+С+СМТ прирост ОАС крови был более высоким ($p<0,001$ для обеих групп), а в группе А+С+НЛОК+СМТ - самым значительным ($p<0,001$ для всех групп).

Особенности динамики фермента антиоксидантной системы крови - супероксиддисмутазы представлены в таблице 22 и на рисунке 39.

Таблица 22 - Динамика уровня супероксиддисмутазы крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		СОД, нг/мл	p
СМТ	до лечения	$0,32\pm 0,14$	$>0,05$
	1 месяц лечения	$0,31\pm 0,12$	
	3 месяца лечения	$0,32\pm 0,13$	$>0,05$
А+СМТ	до лечения	$0,32\pm 0,15$	$<0,001$
	1 месяц лечения	$0,53\pm 0,15$	
	3 месяца лечения	$0,54\pm 0,12$	$<0,001$

С+СМТ	до лечения	$0,32 \pm 0,13$	<0,001
	1 месяц лечения	$0,57 \pm 0,15$	
	3 месяца лечения	$0,58 \pm 0,16$	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	$0,32 \pm 0,1$	<0,001
	1 месяц лечения	$0,62 \pm 0,11$	
	3 месяца лечения	$0,61 \pm 0,12$	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	$0,33 \pm 0,11$	<0,001
	1 месяц лечения	$0,54 \pm 0,12$	
	3 месяца лечения	$0,53 \pm 0,14$	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	$0,33 \pm 0,15$	<0,001
	1 месяц лечения	$0,7 \pm 0,17$	
	3 месяца лечения	$0,71 \pm 0,16$	<0,001

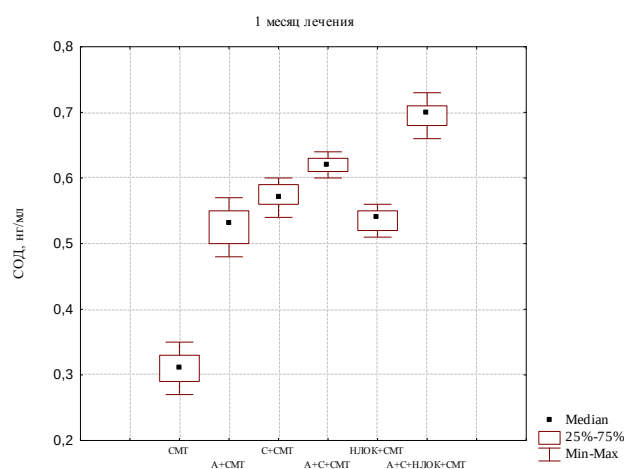


Рисунок 39 - Уровень СОД крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Исследования показали, что лечение больных Пс с МС стандартным методом не сопровождалось статистически значимыми изменениями уровня СОД в крови у пациентов группы СМТ ($p > 0,05$). Вместе с тем, дополнительное использование апремиласта и надвенного лазерного облучения крови совместно со стандартной терапией характеризовалось положительной динамикой активности СОД в сторону её повышения ($p < 0,001$ для обоих показателей): в группах А+СМТ и НЛОК+СМТ отмечалось статистически достоверное и сопоставимое увеличение исходного уровня СОД в крови больных Пс с МС как через 1 месяц лечения соответственно на 65,6% и 63,6% ($p < 0,001$ для обоих показателей), так и через 3 месяца лечения - соответственно на 68,8%; 60,6% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

В группе больных Пс с МС, применяющих эндоназально семакс на фоне стандартной терапии (С+СМТ), регистрировался еще более выраженный рост активности СОД как к концу одномесячной терапии, так и на 3-м месяце лечения соответственно на 78,1% и 81,3% ($p < 0,001$ для обоих показателей). Одновременное использование апремиласта и семакса (группа А+С+СМТ) на фоне стандартного лечения сопровождалось также выраженным подъемом уровня СОД: через 1 месяц лечения на 93,8% и через 3 месяца – на 90,6% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Сочетание апремиласта, семакса и надвенозного лазерного облучения крови на фоне стандартного лечения приводило в контрольные сроки исследования к значительному повышению уровня СОД в крови больных Пс с МС: на 112,1% - через 1 месяц лечения и на 115,2% - 3-й месяц лечения ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровню супероксиддисмутазы в крови больных псориазом с метаболическим синдромом: в группе больных псориазом СМТ отсутствовала статистически значимая динамика уровня СОД ($p > 0,05$). В группах больных с дополнительным применением апремиласта и лазеротерапии (А+СМТ и НЛОК+СМТ) наблюдалось сопоставимое увеличение исходного значения СОД ($p < 0,001$ для обеих групп), в группах С+СМТ и А+С+СМТ увеличение концентрации СОД в крови больных Пс с МС было более выраженным ($p < 0,001$ для обеих групп), а самым высоким повышение оказалось в группе комбинированной терапии - А+С+НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительной динамике отдельных компонентов системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у больных псориазом с метаболическим синдромом при дополнительном применении апремиласта, семакса и лазеротерапии по сравнению со стандартной терапией. Наиболее выраженная коррекция окислительных процессов с усилением антиоксидантных защитных механизмов отмечена при комбинации апремиласта, семакса, надвенозного лазерного облучения крови и стандартной терапии.

4.3. Динамика показателей цитокинового профиля крови у больных псориазом и метаболическим синдромом при разных видах лечения

4.3.1. Динамика циркулирующих цитокинов

В данном разделе анализировалось влияние различных вариантов терапии на уровни циркулирующих цитокинов, характеризующихся провоспалительной и противовоспалительной направленностью у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом. В качестве провоспалительных цитокинов нами изучались интерлейкины крови - 1β, -6, -8, фактор некроза опухолей альфа и интерферон гамма, и противовоспалительных – интерлейкин-4.

В таблице 23 и на рисунке 40 представлены данные по динамике ИЛ-1β при разных программах лечения больных псориазом с проявлениями метаболического синдрома.

Таблица 23 - Динамика уровня ИЛ-1β крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ИЛ-1β, пг/мл	p
СМТ	до лечения	4,49±0,22	>0,05
	1 месяц лечения	4,36±0,21	
	3 месяца лечения	4,48±0,23	>0,05
А+СМТ	до лечения	4,50±0,41	<0,001
	1 месяц лечения	2,15±0,22	
	3 месяца лечения	2,18±0,24	<0,001
С+СМТ	до лечения	4,51±0,2	<0,001
	1 месяц лечения	2,61±0,37	
	3 месяца лечения	2,65±0,35	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	4,51±0,25	<0,001
	1 месяц лечения	1,84±0,17	
	3 месяца лечения	1,88±0,16	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	4,53±0,31	<0,001
	1 месяц лечения	3,06±0,22	
	3 месяца лечения	3,05±0,3	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	4,52±0,31	<0,001
	1 месяц лечения	1,34±0,13	
	3 месяца лечения	1,37±0,14	<0,001

В процессе исследования установлено, что лечение больных псориазом стандартной терапией не повлияло на активность ИЛ-1β ($p>0,05$). Вместе с тем, в группе НЛОК+СМТ через 1 месяц лечения отмечалось снижение в крови уровня

ИЛ-1 β на 32,5% ($p<0,001$) и на 3-й месяц лечения на 32,7% ($p<0,001$). Более значимое уменьшение концентрации ИЛ-1 β в крови больных псориазом имело место в группе с дополнительным использованием семакса - снижение через 1 месяц лечения на 42,1% и через 3 месяца - на 41,2% ($p<0,001$ для обоих показателей).

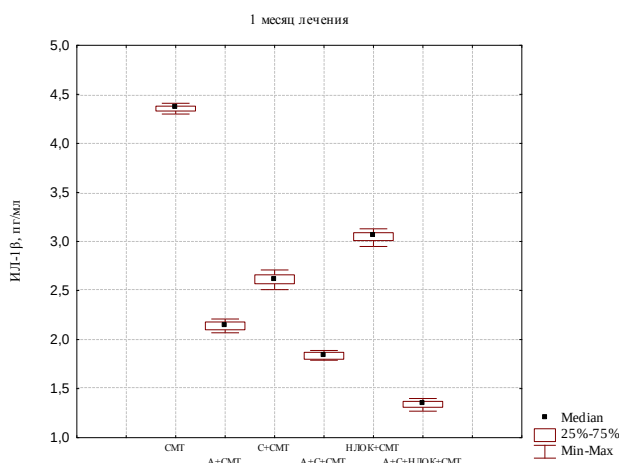


Рисунок 40 - Уровень ИЛ-1 β крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

В большей степени уменьшение уровня ИЛ-1 β отмечено в группе А+СМТ - соответственно на 52,2% и 51,6% ($p<0,001$ для обоих показателей) и особенно в группе А+С+СМТ – снижение соответственно на 59,2% и 58,3% ($p<0,001$ для обоих показателей).

Сочетание апремиласта, семакса, надвенозного лазерного облучения крови и стандартной терапии, сопровождалось еще более выраженным уменьшением уровня ИЛ-1 β в крови данной категории больных: на 70,4% через 1 месяц лечения и на 69,7% - 3-й месяц ($p<0,001$ для обоих показателей), что соответствовало уровню исследуемого цитокина у здоровых лиц ($p>0,05$).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровню ИЛ-1 β в крови больных псориазом с метаболическим синдромом: у больных псориазом группы НЛОК+СМТ уровень ИЛ-1 β оказался ниже исходного значения до лечения ($p<0,001$) и от значения ИЛ-1 β у больных группы СМТ ($p<0,001$), еще меньшее значение ИЛ-1 β зафиксировано у больных группы С+СМТ ($p<0,001$), в большей степени у больных группы А+СМТ ($p<0,001$) и особенно группы А+С+СМТ

($p<0,001$), а самый низкий уровень в крови ИЛ-1 β был характерен для больных группы А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$).

В таблице 24 и на рисунке 41 отражена информация об особенностях динамики ИЛ-6 у больных псориазом с метаболическим синдромом при разных вариантах терапии.

Таблица 24 - Динамика уровня ИЛ-6 крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ИЛ-6, пг/мл	p
СМТ	до лечения	18,26 $\pm$ 1,21	>0,05
	1 месяц лечения	17,79 $\pm$ 1,2	
	3 месяца лечения	18,23 $\pm$ 1,18	>0,05
А+СМТ	до лечения	18,33 $\pm$ 1,51	<0,001
	1 месяц лечения	6,89 $\pm$ 1,43	
	3 месяца лечения	6,76 $\pm$ 1,18	<0,001
С+СМТ	до лечения	18,04 $\pm$ 1,44	<0,001
	1 месяц лечения	9,15 $\pm$ 0,91	
	3 месяца лечения	9,06 $\pm$ 0,93	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	18,26 $\pm$ 1,23	<0,001
	1 месяц лечения	5,93 $\pm$ 1,17	
	3 месяца лечения	5,82 $\pm$ 1,31	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	18,12 $\pm$ 1,54	<0,001
	1 месяц лечения	11,27 $\pm$ 1,12	
	3 месяца лечения	11,34 $\pm$ 1,21	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	18,21 $\pm$ 1,27	<0,001
	1 месяц лечения	3,84 $\pm$ 0,77	
	3 месяца лечения	3,8 $\pm$ 0,88	<0,001

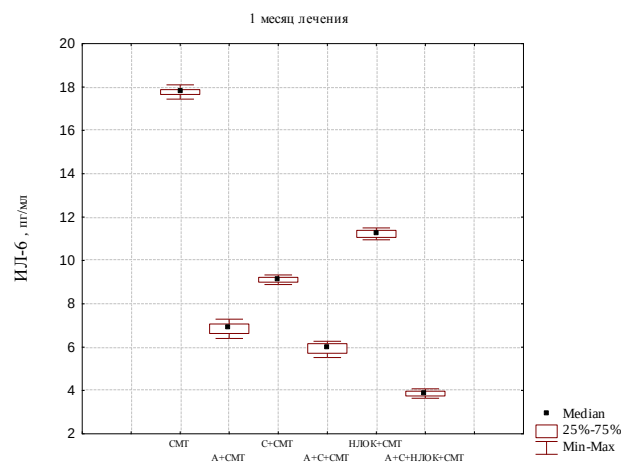


Рисунок 41 - Уровень ИЛ-6 крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Представленный материал указывает на сохранение повышенной активности изучаемого параметра при лечении больных псориазом стандартной терапией ($p>0,05$). Однако, дополнение стандарта лечения низкоинтенсивным лазерным облучением крови вызывает у пациентов позитивную динамику в сторону уменьшения в крови уровня ИЛ-6. Так, в группе НЛОК+СМТ наблюдалось снижение уровня исследуемого цитокина соответственно на 37,8% через 1 месяц лечения ($p<0,001$) и на 37,4% через 3 месяца ($p<0,001$). Отличительной особенностью больных группы С+СМТ явилось еще более выраженное в контрольные сроки обследования уменьшение концентрации в крови ИЛ-6. Например, к концу одномосячного курса лечения уровень в крови ИЛ-6 у данной категории больных снизился на 49,3% от исходного значения ($p<0,001$), а к 3-му месяцу - на 49,8% ($p<0,001$).

Более значимое уменьшение уровня ИЛ-6 регистрировалось у больных группы А+СМТ – через 1 месяц лечения снижение на 62,4% ($p<0,001$) и к 3 месяцу - на 63,1% относительно состояния до лечения ($p<0,001$ для обоих показателей), еще ниже уровень в крови исследуемого цитокина оказался у больных Пс с МС в группе совместного применения апремиласта и семакса (А+С+СМТ) – уменьшение через 1 месяц лечения на 67,5% и на 3-й месяц – на 68,1% ($p<0,001$ для обоих показателей).

Наибольшее изменение анализируемого показателя зарегистрировано в группе А+С+НЛОК+СМТ со снижением концентрации ИЛ-6 в крови больных Пс с МС на 78,9% через 1 месяц лечения и на 79,1% через 3 месяца лечения ($p<0,001$ для обоих показателей).

Значимость межгрупповых различий по уровню ИЛ-6 в крови больных псориазом с метаболическим синдромом: через 1 месяц лечения больных в группе СМТ уровень в крови ИЛ-6 достоверно не отличался от исходного значения и был самым высоким ($p>0,05$). В группе НЛОК+СМТ исследуемый параметр оказался ниже в сравнении с исходным уровнем ($p<0,001$). В группе С+СМТ регистрировался более низкий уровень в крови ИЛ-6 ($p<0,001$), еще более низкий - в группе А+СМТ ($p<0,001$) и особенно в группе А+С+СМТ ($p<0,001$). Наибольшее

снижение концентрации в крови ИЛ-6 по сравнению с другими группами отмечено у больных с одновременным применением апремиласта, семакса, лазеротерапии и стандартной терапии ($p < 0,001$ для всех групп). Данные через 3 месяца лечения во всех 6-ти группах были аналогичны тем, что получены через 1 месяц лечения ($p > 0,05$ для всех групп).

В таблице 25 и на рисунке 42 отражена динамика циркулирующего ИЛ-8 у пациентов всех шести групп сравнения.

Таблица 25 - Динамика уровня ИЛ-8 крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ИЛ-8, пг/мл	p
СМТ	до лечения	20,06±3,11	>0,05
	1 месяц лечения	19,55±3,19	
	3 месяца лечения	20,04±3,12	
А+СМТ	до лечения	20,17±2,7	<0,001
	1 месяц лечения	9,22±2,36	
	3 месяца лечения	9,06±2,45	
С+СМТ	до лечения	20,03±2,93	<0,001
	1 месяц лечения	13,4±2,87	
	3 месяца лечения	13,36±2,89	
А+С+СМТ	до лечения	19,44±2,49	<0,001
	1 месяц лечения	7,7±2,5	
	3 месяца лечения	7,54±2,48	
НЛОК+СМТ	до лечения	20,03±3,04	<0,001
	1 месяц лечения	11,72±2,79	
	3 месяца лечения	11,56±1,78	
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	20,29±3,13	<0,001
	1 месяц лечения	5,62±2,54	
	3 месяца лечения	5,55±2,52	

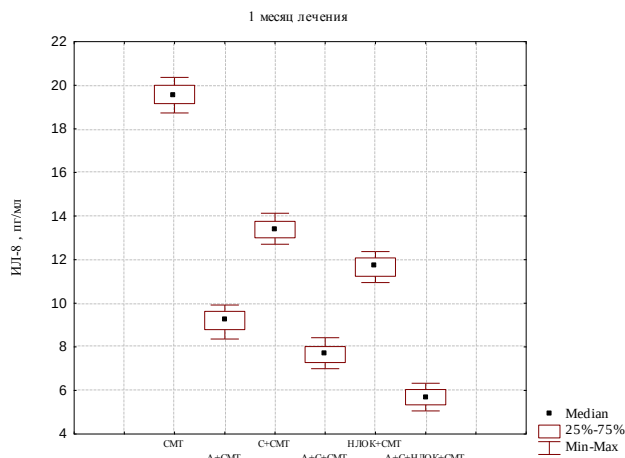


Рисунок 42 - Уровень ИЛ-8 крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Установлено, что в 5-ти группах больных Пс с МС - А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ, НЛОК+СМТ и А+С+НЛОК+СМТ зафиксировано снижение в крови уровня ИЛ-8, прослеженное до конца 3-го месяца лечения ($p < 0,001$ для всех групп). Исключением были больные из группы СМТ, у которых в контрольные сроки исследования не было статистически значимых различий ИЛ-8 с исходным состоянием до лечения ($p > 0,05$). Характерно, что в группах С+СМТ и НЛОК+СМТ динамика анализируемого параметра отличалась меньшим значением по сравнению с исходным состоянием ($p < 0,001$ для обеих групп), и у больных данных групп зарегистрировано снижение концентрации циркулирующего ИЛ-8 к концу одномесячного курса лечения соответственно на 33,1% и 41,5% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Через 3 месяца лечения у больных обеих групп сохранялись полученные через 1 месяц лечения значения ИЛ-8 со снижением относительно исходных данных соответственно на 33,3% и 42,3% ($p < 0,001$ для обеих групп). Более значимое уменьшение концентрации ИЛ-8 имело место в группах А+СМТ и А+С+СМТ: через 1 месяц лечения снижение соответственно на 54,3% и 60,4% относительно исходного значения ($p < 0,001$ для обоих показателей), а к 3 месяцу терапии соответственно на 55,1% и 61,2% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Наибольшее снижение в крови уровня ИЛ-8 зафиксировано у больных группы комбинированной терапии А+С+НЛОК+СМТ: на 72,3% - через 1 месяц лечения и на 72,6% - 3-й месяц ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Анализ межгрупповых различий по уровню ИЛ-8 в крови больных псориазом с метаболическим синдромом: значимых различий с исходным уровнем в крови ИЛ-8 в процессе лечения больных в группе СМТ не наблюдалось ($p > 0,05$). Снижение уровня ИЛ-8 в крови больных псориазом регистрировалось в группах С+СМТ и особенно НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для обеих групп), более выраженное снижение исследуемого показателя имело место в группах А+СМТ и особенно А+С+СМТ ($p < 0,001$ для обеих групп), а самая низкая концентрация в крови ИЛ-8 отмечалась у больных группы А+С+НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп).

Далее нами была проанализирована динамика уровня ФНО- α , полученные данные представлены в таблице 26 и на рисунке 43.

Таблица 26 - Динамика уровня ФНО- α крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ФНО- α , пг/мл	p
СМТ	до лечения	26,51 $\pm$ 2,72	>0,05
	1 месяц лечения	25,85 $\pm$ 2,46	
	3 месяца лечения	26,36 $\pm$ 2,74	
А+СМТ	до лечения	26,31 $\pm$ 2,5	<0,001
	1 месяц лечения	11,52 $\pm$ 2,34	
	3 месяца лечения	11,29 $\pm$ 2,42	
С+СМТ	до лечения	26,66 $\pm$ 2,61	<0,001
	1 месяц лечения	14,88 $\pm$ 2,8	
	3 месяца лечения	14,93 $\pm$ 2,82	
А+С+СМТ	до лечения	26,29 $\pm$ 2,75	<0,001
	1 месяц лечения	9,57 $\pm$ 2,74	
	3 месяца лечения	9,28 $\pm$ 2,72	
НЛОК+СМТ	до лечения	26,69 $\pm$ 2,81	<0,001
	1 месяц лечения	17,86 $\pm$ 2,87	
	3 месяца лечения	17,78 $\pm$ 2,82	
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	26,21 $\pm$ 2,81	<0,001
	1 месяц лечения	6,39 $\pm$ 1,97	
	3 месяца лечения	6,21 $\pm$ 1,96	

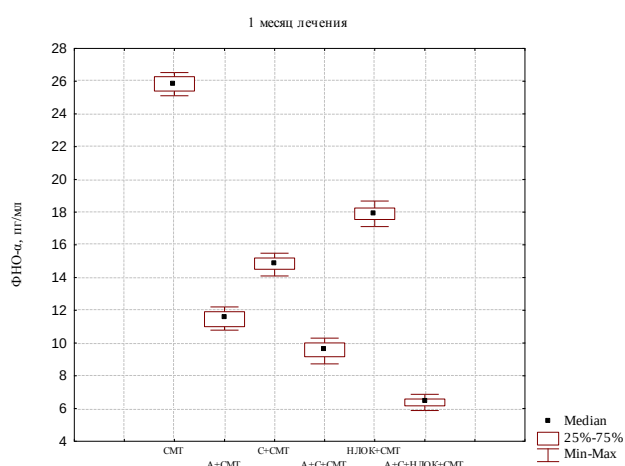


Рисунок 43 - Уровень ФНО- α крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Исследования показали, что проведение стандартного лечения не сопровождалось изменением уровня ФНО- α в крови больных Пс с МС ($p>0,05$). Во всех других группах сравнения исходные значения анализируемого показателя

через 1 месяц лечения больных достоверно снизились и продолжали регистрироваться на том же уровне до конца 3-го месяца лечения ($p < 0,001$ для всех групп). Следует отметить, что предлагаемый вид лазеротерапии - НЛОК+СМТ уменьшал концентрацию ФНО- α в крови больных Пс с МС на 33,1% через 1 месяц лечения ($p < 0,001$) и на 33,4% через 3 месяца ($p < 0,001$). Дополнительное использование семакса в стандарте лечения больных Пс с МС способствовало более выраженному по сравнению с больными из группы НЛОК+СМТ ($p < 0,001$) снижению в крови уровня ФНО- α соответственно на 44,2% через 1 месяц лечения и на 44% - на 3-й месяц лечения ($p < 0,001$ для обоих показателей). Дополнительное использование апремиласта (А+СМТ) и апремиласта и семакса (А+С+СМТ) к стандарту лечения больных Пс с МС характеризовалось еще большей коррекцией уровня ФНО- α со снижением его в крови соответственно на 56,2% и 63,6% через 1 месяц лечения и на 57,1% и 64,7% через 3 месяца лечения ($p < 0,001$ для всех показателей).

Самый низкий относительно исходных значений уровень анализируемого параметра со снижением его через 1 месяц лечения на 75,6% и через 3 месяца на 76,3% ($p < 0,001$ для обоих показателей) был характерен для пациентов, леченных одновременно апремиластом, семаксом, НЛОК и стандартной терапией ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровню в крови ФНО- α у больных Пс с МС: имело место отсутствие динамики уровня ФНО- α в крови больных Пс с МС в процессе лечения стандартной терапией ($p > 0,05$). В наименьшей степени уровень ФНО- α в крови больных псориазом снизился в группе НЛОК+СМТ ($p < 0,001$). Более выраженный эффект уменьшения концентрации ФНО- α в крови отмечен у больных группы С+СМТ ($p < 0,001$), еще в большей степени у больных группы А+СМТ ($p < 0,001$) и особенно группы А+С+СМТ ($p < 0,001$), а самым значительным было снижение исследуемого параметра в группе А+С+НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп).

В таблице 27 и на рисунке 44 приведены данные об изменениях уровня циркулирующего интерферона-гамма у больных псориазом с метаболическим синдромом при разных видах терапии.

Таблица 27 - Динамика уровня ИНФ- γ крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ИНФ- γ , пг/мл	p
СМТ	до лечения	89,0 $\pm$ 13,4	>0,05
	1 месяц лечения	88,04 $\pm$ 13,2	
	3 месяца лечения	89,05 $\pm$ 13,5	>0,05
А+СМТ	до лечения	89,04 $\pm$ 10,13	<0,001
	1 месяц лечения	44,16 $\pm$ 10,0	
	3 месяца лечения	43,36 $\pm$ 10,4	<0,001
С+СМТ	до лечения	89,58 $\pm$ 11,3	<0,001
	1 месяц лечения	54,82 $\pm$ 11,7	
	3 месяца лечения	54,91 $\pm$ 11,5	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	89,64 $\pm$ 13,6	<0,001
	1 месяц лечения	38,28 $\pm$ 11,4	
	3 месяца лечения	38,37 $\pm$ 11,6	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	89,70 $\pm$ 13,1	<0,001
	1 месяц лечения	54,18 $\pm$ 12,3	
	3 месяца лечения	54,54 $\pm$ 12,2	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	89,66 $\pm$ 12,5	<0,001
	1 месяц лечения	28,33 $\pm$ 5,7	
	3 месяца лечения	27,52 $\pm$ 5,8	<0,001

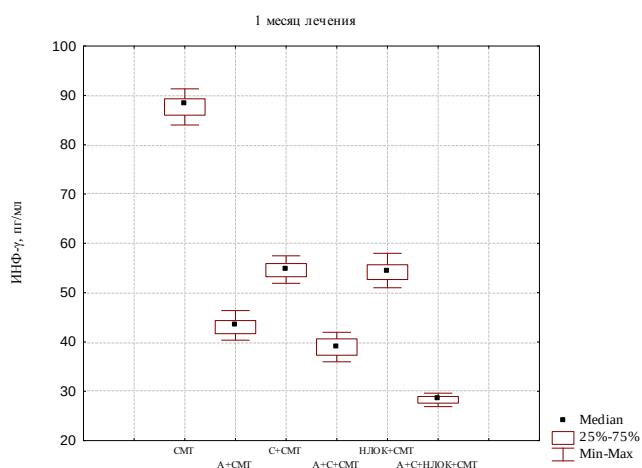


Рисунок 44 - Уровень ИНФ- γ крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Представленные исследования указывают на отсутствие изменений уровня ИНФ- γ в крови больных Пс с МС в процессе лечения обычной стандартной терапией ($p>0,05$). Включение в стандарт лечения больных Пс с МС медикаментозного (семакс) и немедикаментозного (лазеротерапия) воздействий способствовали позитивной динамике анализируемого параметра в сторону его уменьшения относительно исходных значений ($p<0,001$ для обеих групп), причем на сопоставимые величины. Так, у больных групп С+СМТ и НЛОК+СМТ в одинаковой степени наблюдалось уменьшение концентрации в крови ИНФ- γ к концу одномесячного срока лечения соответственно на 38,8% и 39,6% относительно исходного уровня ($p<0,001$ для обоих показателей). Подобная динамика анализируемого цитокина сохранялась до 3 месяца лечения и характеризовалась снижением его уровня соответственно на 38,7% и 39,2% по сравнению с состоянием до лечения ($p<0,001$ для обоих показателей). Дополнительное использование апремиласта и сочетания апремиласта и семакса в стандарте лечения больных Пс с МС способствовало еще более выраженному снижению уровня ИНФ- γ как через 1 месяц лечения соответственно на 50,4% и 57,3% ($p<0,001$ для обоих показателей), так и к 3-му месяцу лечения соответственно на 51,3% и 57,2% ($p<0,001$ для обоих показателей).

Комбинированное лечение больных Пс и МС с одновременным использованием апремиласта, семакса, НЛОК и стандартной терапии сопровождалось наиболее значимым уменьшением в крови уровня исследуемого показателя как через 1 месяц лечения – на 68,4%, так и через 3 месяца лечения – на 69,3% ($p<0,001$ для обоих показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровню ИНФ- γ в крови больных псориазом с метаболическим синдромом: во всех группах больных Пс с МС, за исключением группы СМТ, начальная концентрация в крови ИНФ- γ достоверно уменьшилась ($p<0,001$ для всех групп). В сравнительном отношении в группах С+СМТ и НЛОК+СМТ снижение в крови уровня циркулирующего ИНФ- γ было наименьшим ($p<0,001$ для обеих групп) и сопоставимым ($p>0,05$), в группах А+СМТ и особенно А+С+СМТ - более значимым ($p<0,001$ для всех показателей), а

в группе А+С+НЛОК+СМТ изменение анализируемого показателя по сравнению с другими группами оказалось наиболее выраженным ($p < 0,001$ для всех групп).

Изменения уровня циркулирующего ИЛ-4 при предлагаемых вариантах терапии больных Пс с МС отражены в таблице 28 и на рисунке 45.

Таблица 28 - Динамика уровня ИЛ-4 крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ИЛ-4, пг/мл	p
СМТ	до лечения	$8,54 \pm 0,95$	$>0,05$
	1 месяц лечения	$8,27 \pm 0,9$	
	3 месяца лечения	$8,26 \pm 0,88$	$>0,05$
А+СМТ	до лечения	$8,53 \pm 1,04$	$<0,001$
	1 месяц лечения	$3,05 \pm 1,04$	
	3 месяца лечения	$2,98 \pm 1,02$	$<0,001$
С+СМТ	до лечения	$8,52 \pm 0,92$	$<0,001$
	1 месяц лечения	$3,78 \pm 0,88$	
	3 месяца лечения	$3,77 \pm 0,87$	$<0,001$
А+С+СМТ	до лечения	$8,48 \pm 0,89$	$<0,001$
	1 месяц лечения	$2,67 \pm 0,77$	
	3 месяца лечения	$2,66 \pm 0,79$	$<0,001$
НЛОК+СМТ	до лечения	$8,49 \pm 1,03$	$<0,001$
	1 месяц лечения	$4,65 \pm 0,72$	
	3 месяца лечения	$4,64 \pm 0,74$	$<0,001$
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	$8,51 \pm 0,92$	$<0,001$
	1 месяц лечения	$1,76 \pm 0,38$	
	3 месяца лечения	$1,84 \pm 0,35$	$<0,001$

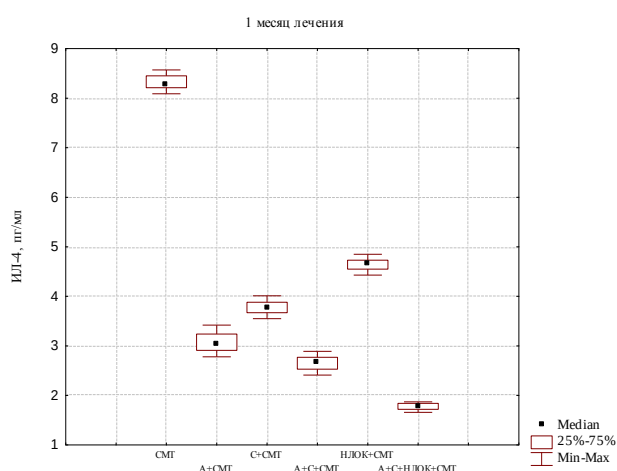


Рисунок 45 - Уровень ИЛ-4 крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Результаты проведенной работы свидетельствуют о том, что у больных группы СМТ в контрольные сроки исследования уровень в крови ИЛ-4 не имел значимых различий от состояния до лечения ($p > 0,05$), а в группах с дополнительным использованием апремиласта (А+СМТ), семакса (С+СМТ), апремиласта и семакса (А+С+СМТ) и лазеротерапии (НЛОК+СМТ) на фоне стандартного лечения отмечалось различной степени выраженности уменьшение в крови концентрации ИЛ-4 ($p < 0,001$ для всех групп).

Таблица 28 и рисунок 45 иллюстрируют разницу в снижении уровня циркулирующего ИЛ-4 в зависимости от применяемой терапии. Так, сочетание НЛОК со стандартным лечением сопровождалось уменьшением концентрации исследуемого показателя в крови больных Пс с МС как к концу одномесячного срока лечения – на 45,2% ($p < 0,001$), так и через 3 месяца лечения – на 45,3% ($p < 0,001$). Включение семакса в стандартное лечение усилило эффект снижения в крови уровня ИЛ-4, в результате чего у больных группы С+СМТ в большей степени регистрировалось уменьшение в крови концентрации интерлейкина-4: на 55,6% к концу 1 месяца лечения и на 55,8% – через 3 месяца лечения ($p < 0,001$ для обоих показателей). Более значимое снижение уровня ИЛ-4 в крови больных Пс с МС имело место в группе А+СМТ и особенно в группе А+С+СМТ: на 64,2% и 68,5% соответственно к концу 1 месяца лечения и на 65,1% и 68,6% соответственно через 3 месяца лечения ($p < 0,001$ для обоих показателей).

В наибольшей степени исходный уровень ИЛ-4 в крови больных Пс с МС снизился через 1 месяц лечения в группе комбинированной терапии А+С+НЛОК+СМТ- на 79,3% ($p < 0,001$), аналогичная динамика данного параметра прослеживалась и через 3 месяца лечения – снижение на 78,4% ($p < 0,001$), что соответствовало уровню ИЛ-4 в крови здоровых лиц ($p > 0,05$).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровню ИЛ-4 в крови больных псориазом с метаболическим синдромом: исходный уровень ИЛ-4 в крови больных псориазом группы СМТ не менялся ($p > 0,05$), снижение отмечено в группе НЛОК+СМТ ($p < 0,001$), более выраженным оно было у больных группы С+СМТ ($p < 0,001$), еще более выраженным у больных группы А+СМТ ($p < 0,001$) и

особенно А+С+СМТ ($p<0,001$), а самым значительным по сравнению с другими группами - у больных с комбинированным лечением – А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для всех групп).

4.3.2. Динамика внутриклеточных цитокинов

В данном разделе анализировалось влияние различных видов терапии на продукцию внутриклеточных цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-4 и ИНФ- γ . Определялся процент общих Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$) и Т-супрессоров ($CD8^+$), в которых был индуцирован синтез указанных цитокинов (табл. 29-31, рис. 46-48). Таблица 29 - Динамика процента $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ - лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-2, у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ИЛ-2% от $CD3^+$	р	ИЛ-2% от $CD4^+$	р	ИЛ-2% от $CD8^+$	р
СМТ	до лечения	73,74 $\pm$ 8,93	>0,05	91,22 $\pm$ 4,26	>0,05	50,36 $\pm$ 5,97	>0,05
	1 месяц лечения	71,74 $\pm$ 8,91		89,32 $\pm$ 4,18		48,79 $\pm$ 5,92	
	3 месяца лечения	73,76 $\pm$ 8,94		91,28 $\pm$ 4,23		50,30 $\pm$ 5,9	
А+СМТ	до лечения	71,84 $\pm$ 8,46	<0,001	89,66 $\pm$ 4,13	<0,001	48,65 $\pm$ 6,15	<0,001
	1 месяц лечения	39,29 $\pm$ 8,38		50,92 $\pm$ 4,55		27,96 $\pm$ 6,31	
	3 месяца лечения	38,29 $\pm$ 8,45		49,49 $\pm$ 4,53		28,06 $\pm$ 6,33	
С+СМТ	до лечения	73,87 $\pm$ 8,23	<0,001	91,12 $\pm$ 5,12	<0,001	50,30 $\pm$ 5,51	<0,001
	1 месяц лечения	48,23 $\pm$ 7,12		58,4 $\pm$ 7,35		33,95 $\pm$ 5,33	
	3 месяца лечения	48,16 $\pm$ 7,07		58,95 $\pm$ 7,34		33,85 $\pm$ 5,3	
А+С+СМТ	до лечения	73,57 $\pm$ 8,99	<0,001	90,10 $\pm$ 6,42	<0,001	49,90 $\pm$ 5,44	<0,001
	1 месяц лечения	35,6 $\pm$ 9,04		45,5 $\pm$ 5,4		24,75 $\pm$ 5,21	
	3 месяца лечения	34,06 $\pm$ 8,96		45,86 $\pm$ 5,43		24,55 $\pm$ 5,18	
НЛОК+СМТ	до лечения	73,55 $\pm$ 9,43	<0,001	90,59 $\pm$ 5,95	<0,001	50,10 $\pm$ 6,22	<0,001
	1 месяц лечения	53,1 $\pm$ 7,64		66,76 $\pm$ 7,15		38,28 $\pm$ 6,58	
	3 месяца лечения	52,74 $\pm$ 7,62		66,4 $\pm$ 7,13		38,18 $\pm$ 6,56	
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	73,33 $\pm$ 8,61	<0,001	91,88 $\pm$ 5,15	<0,001	50,16 $\pm$ 5,71	<0,001
	1 месяц лечения	29,11 $\pm$ 6,89		37,39 $\pm$ 6,39		20,46 $\pm$ 4,82	
	3 месяца лечения	29,03 $\pm$ 6,73		36,93 $\pm$ 6,4		21,01 $\pm$ 4,79	

Результаты исследования показали, что использование стандартных методов лечения больных псориазом с МС (группа СМТ) не сопровождалось статистически достоверными изменениями процента $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ - лимфоцитов, индуцирующих провоспалительный ИЛ-2 ($p>0,05$). Вместе с тем, в группе больных с дополнительным эндоназальным введением семакса на фоне стандартной терапии (группа С+СМТ) регистрировался пониженный относительно исходных

данных процент $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-2, соответственно на 34,7%; 35,9%; 32,5% через 1 месяц лечения и на 34,8%; 35,3%; 32,7% через 3 месяца лечения ($p < 0,001$ для всех показателей). В группе А+СМТ имело место более выраженное уменьшение процента $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-2, соответственно на 45,3%; 43,2%; 42,4% через 1 месяц лечения и на 46,7%; 44,8% и 42,2% через 3 месяца лечения ($p < 0,001$ для всех показателей).

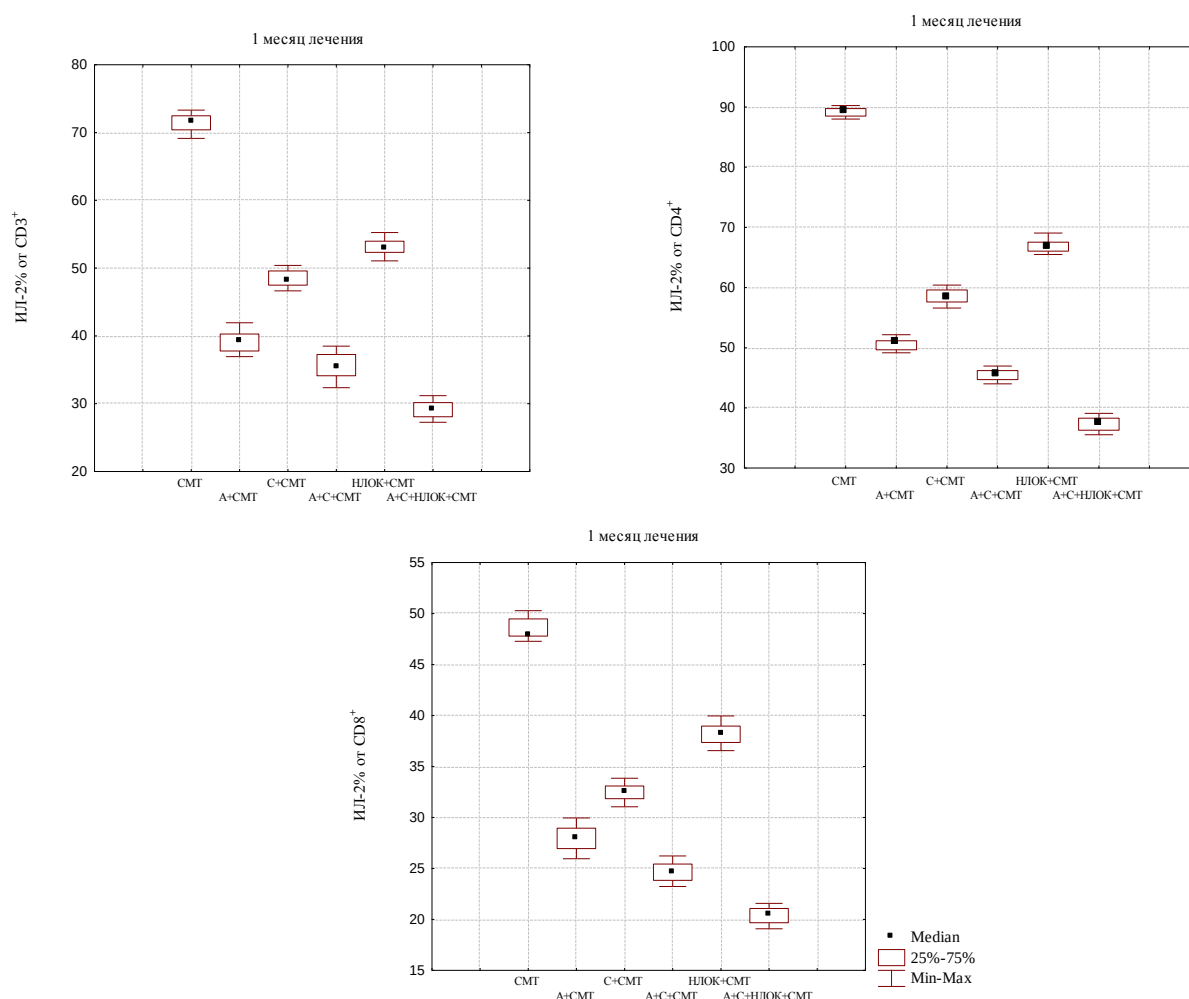


Рисунок 46 - Процент $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-2, у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

В группе больных Пс с МС с одновременным использованием апремиласта и семакса на фоне стандартной терапии (А+С+СМТ) наблюдалось снижение процента $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-2, соответственно на 51,6%; 49,5%; 50,4% через 1 месяц лечения и на 53,7%; 49,1%; 50,8% через 3 месяца лечения ($p < 0,001$ для всех показателей). Использование лазеротерапии

(группа НЛОК) совместно с базисным лечением приводило у больных Пс с МС к снижению процента $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ - лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-2 ($p<0,001$), однако, в меньшей степени, чем у больных групп С+СМТ, А+СМТ и А+С+СМТ ($p<0,001$ для всех показателей).

Как видно из таблицы 29 и рисунка 46 через 1 месяц лечения у больных отмечалось уменьшение процента общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров с продукцией ИЛ-2 на 27,8%; 26,3%; 23,6% ($p<0,001$ для всех показателей). Характерно, что указанные изменения процента $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-2, сохранялись в течение всего 3-х месячного срока лечения. Так, в группе НЛОК+СМТ динамика анализируемых параметров через 3 месяца лечения выглядела следующим образом: снижение на 28,3%; 26,7%; 23,8% ($p<0,001$ для всех показателей).

Полученные нами данные наглядно демонстрируют позитивные изменения в группе А+С+НЛОК+СМТ, где активность $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ - лимфоцитов индуцировать ИЛ-2 статистически достоверно и в более выраженной степени по сравнению с другими группами уменьшалась относительно начала лечения ($p<0,001$ для всех групп) соответственно на 60,3%; 59,3%; 59,2% через 1 месяц лечения и на 60,4%; 59,8%; 58,1% на 3-м месяце лечения ($p<0,001$ для всех показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по проценту $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-2 у больных псориазом с метаболическим синдромом: в 5-ти сравниваемых группах больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом (А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ, НЛОК+СМТ, А+С+НЛОК+СМТ) через 1 месяц терапии отмечено снижение различной степени выраженности процента $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ - лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-2, которое сохранялось до 3-го месяца лечения ($p<0,001$ для всех показателей). В меньшей степени анализируемые параметры уменьшились в группе лазеротерапии ($p<0,001$), в большей степени – в группе С+СМТ ($p<0,001$), еще более значительно в группе А+СМТ ($p<0,001$) и особенно в группе А+С+СМТ ($p<0,001$), а в наибольшей степени – в группе А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для всех

групп). В группе СМТ изменений процента исследуемых субпопуляций Т-лимфоцитов с продукцией ИЛ-2 не зафиксировано ($p>0,05$).

В таблице 30 и на рисунке 47 приведены сведения об изменениях процента общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, продуцирующих ИНФ- γ у больных псориазом и метаболическим синдромом в процессе различных видов терапии.

Таблица 30 - Динамика процента $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ - лимфоцитов, индуцирующих ИНФ- γ , у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ИНФ- γ % от $CD3^+$	Р	ИНФ- γ % от $CD4^+$	Р	ИНФ- γ % от $CD8^+$	Р
СМТ	до лечения	75,67 $\pm$ 12,0	>0,05	84,35 $\pm$ 10,53	>0,05	63,10 $\pm$ 12,17	>0,05
	1 месяц лечения	74,55 $\pm$ 11,33		81,35 $\pm$ 10,49		60,92 $\pm$ 11,95	
	3 месяца лечения	74,51 $\pm$ 11,31		81,53 $\pm$ 10,58		61,93 $\pm$ 12,06	
А $^+$ СМТ	до лечения	75,47 $\pm$ 6,8	<0,001	84,42 $\pm$ 6,34	<0,001	63,15 $\pm$ 11,82	<0,001
	1 месяц лечения	38,94 $\pm$ 6,72		44,49 $\pm$ 6,54		31,7 $\pm$ 11,64	
	3 месяца лечения	38,11 $\pm$ 6,71		43,98 $\pm$ 6,57		31,39 $\pm$ 12,09	
С $^+$ СМТ	до лечения	75,91 $\pm$ 11,16	<0,001	84,28 $\pm$ 10,77	<0,001	63,63 $\pm$ 12,27	<0,001
	1 месяц лечения	50,25 $\pm$ 7,79		55,12 $\pm$ 9,59		41,49 $\pm$ 7,56	
	3 месяца лечения	50,18 $\pm$ 7,67		55,54 $\pm$ 9,66		41,3 $\pm$ 7,42	
А $^+$ С +СМТ	до лечения	74,51 $\pm$ 11,01	<0,001	84,31 $\pm$ 10,56	<0,001	63,95 $\pm$ 12,15	<0,001
	1 месяц лечения	31,74 $\pm$ 10,14		35,24 $\pm$ 8,47		25,45 $\pm$ 6,13	
	3 месяца лечения	31,37 $\pm$ 10,08		34,23 $\pm$ 8,69		25,06 $\pm$ 6,98	
НЛОК +СМТ	до лечения	75,22 $\pm$ 12,91	<0,001	84,81 $\pm$ 11,95	<0,001	63,69 $\pm$ 12,8	<0,001
	1 месяц лечения	49,12 $\pm$ 10,04		57,24 $\pm$ 7,75		40,32 $\pm$ 7,19	
	3 месяца лечения	48,89 $\pm$ 10,2		57,15 $\pm$ 7,13		40,06 $\pm$ 7,08	
А $^+$ С +НЛОК +СМТ	до лечения	75,69 $\pm$ 12,61	<0,001	83,71 $\pm$ 11,54	<0,001	63,33 $\pm$ 12,44	<0,001
	1 месяц лечения	25,12 $\pm$ 6,72		26,45 $\pm$ 4,91		17,85 $\pm$ 5,86	
	3 месяца лечения	24,75 $\pm$ 6,71		25,61 $\pm$ 4,94		17,54 $\pm$ 5,87	

Установлено, что стандартное лечение не сопровождалось изменениями процента $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ - лимфоцитов, индуцирующих ИНФ- γ ($p>0,05$). Напротив, дополнительное применение семакса у больных Пс с МС (группа С+СМТ) и низкоинтенсивного лазерного облучения крови (группа НЛОК+СМТ) на фоне стандартной терапии в равной степени меняли процент общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, индуцирующих ИНФ- γ ($p<0,001$ для обеих групп), что выражалось в снижении напряженности интерферонового статуса Т-лимфоцитов.

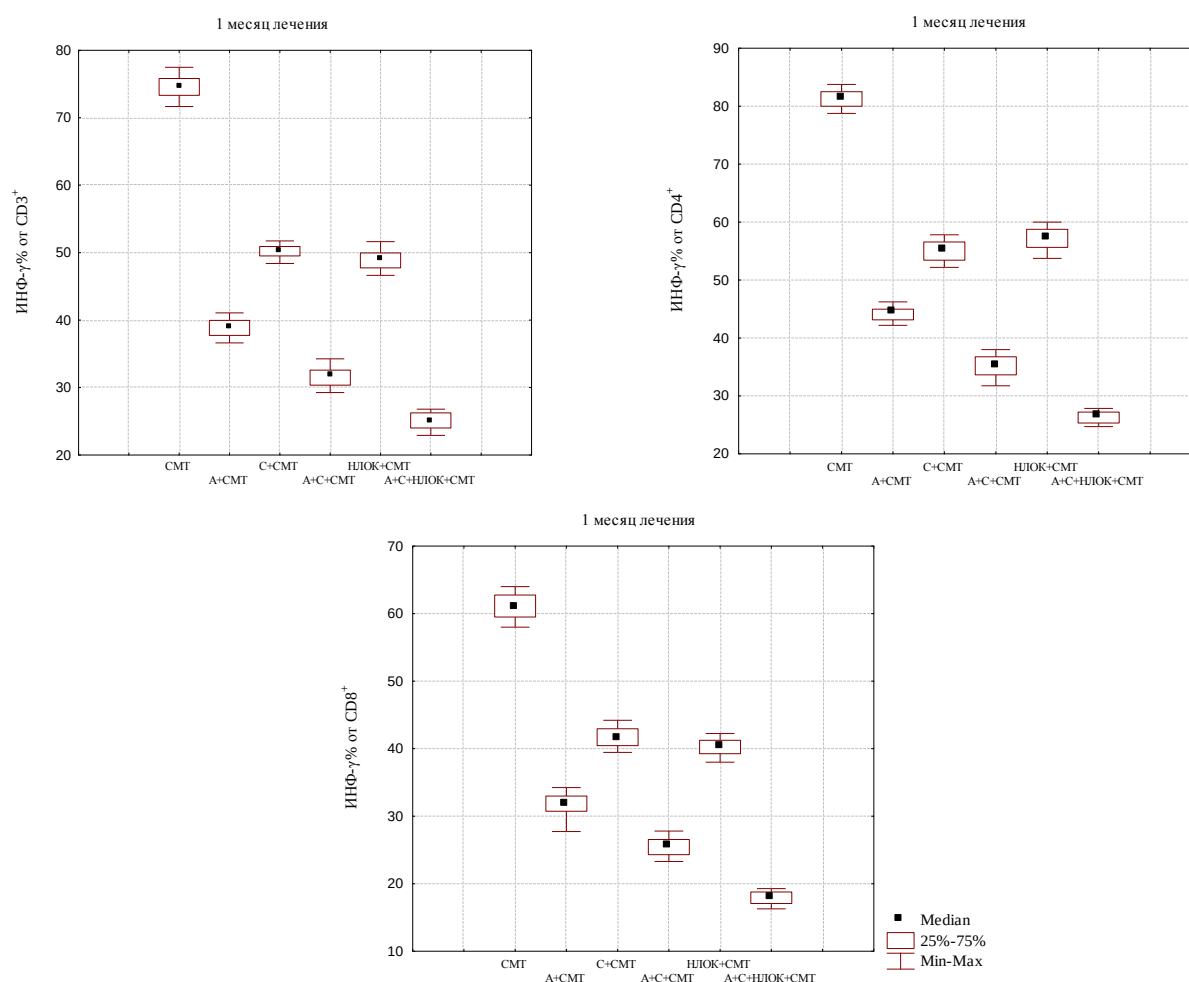


Рисунок 47 - Процент CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов, индуцирующих ИНФ-γ, у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Так, процент CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺- лимфоцитов, продуцирующих ИНФ-γ у больных Пс с МС, через 1 месяц лечения уменьшился в группе С+СМТ соответственно на 33,8%; 34,6%; 34,8%, а в группе НЛОК+СМТ – на 34,7%; 32,5%; 36,7% ($p < 0,001$ для всех показателей). Аналогичная динамика указанных параметров была характерна и через 3 месяца лечения: процент CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺- лимфоцитов в группе С+СМТ снижался относительно исходных значений соответственно на 33,9%; 34,1%; 35,1% и в группе НЛОК+СМТ – на 35%; 32,6%; 37,1% соответственно ($p < 0,001$ для всех показателей). Более значимое уменьшение процента CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺- лимфоцитов с продукцией ИНФ- γ регистрировалось в группе А+СМТ и особенно в группе А+С+СМТ: через 1 месяц лечения снижение соответственно на 48,4%; 47,3%; 49,8% (группа А+СМТ) и на 57,4%; 58,2%; 60,2% (группа А+С+СМТ) и через 3 месяца лечения снижение соответственно в группе

А+СМТ на 49,5%; 47,9%; 50,3% и в группе А+С+СМТ соответственно на 57,9%; 59,4%; 60,8% ($p<0,001$ для всех показателей).

Совокупность лечебных эффектов апремиласта, семакса, НЛОК и стандартной терапии характеризовалась еще более выраженным, в отличие от других групп, уменьшением процента исследуемых субпопуляций Т-лимфоцитов, продуцирующих ИНФ- γ ($p<0,001$ для всех групп). Так, у больных Пс с МС группы А+С+НЛОК+СМТ процент $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоцитов с индукцией ИНФ- γ через 1 месяц лечения снижался соответственно на 66,8%; 68,4%; 71,8%, а через 3 месяца наблюдения соответственно на 67,3%; 69,4%; 72,3% ($p<0,001$ для всех показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по проценту $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ - лимфоцитов, индуцирующих ИНФ- γ у больных псориазом с метаболическим синдромом: в группе СМТ не отмечено достоверной динамики оцениваемых показателей ($p>0,05$). В остальных группах больных Пс с МС процент $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ - лимфоцитов, продуцирующих ИНФ- γ , в контрольные сроки исследования статистически значимо уменьшился ($p<0,001$ для всех групп): сопоставимое снижение наблюдалось в группах С+СМТ и НЛОК+СМТ, более выраженное в группе А+СМТ и особенно в группе А+С+СМТ, а наибольшее – в группе комбинированной терапии – А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для всех групп).

В таблице 31 и на рисунке 48 приведены данные об изменениях продукции интерлейкина-4 $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ - лимфоцитами в разных программах лечения больных псориазом с проявлениями метаболического синдрома. Проведенными исследованиями установлено, что динамика процента общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, продуцирующих ИЛ-4 при предлагаемых вариантах лечения больных Пс с МС, не отличалась от динамики процента указанных Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-2 и ИНФ- γ .

Так, стандартное лечение не повлияло на изменение процента исследуемых субпопуляций Т-лимфоцитов, индуцирующих противовоспалительный ИЛ-4 ($p>0,05$).

Таблица 31 - Динамика процента CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺- лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-4, у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ИЛ-4% от CD3 ⁺	р	ИЛ-4% от CD4 ⁺	р	ИЛ-4% от CD8 ⁺	р
СМТ	до лечения	37,14±6,09	>0,05	62,37±10,51	>0,05	13,36±1,83	>0,05
	1 месяц лечения	36,12±6,06		59,69±10,33		13,09±1,78	
	3 месяца лечения	37,13±6,07	>0,05	61,71±10,3	>0,05	13,14±2,33	>0,05
А+СМТ	до лечения	37,88±6,91	<0,001	62,77±10,71	<0,001	13,5±1,61	<0,001
	1 месяц лечения	15,27±6,81		25,04±11,11		5,59±1,91	
	3 месяца лечения	15,23±6,71	<0,001	24,67±10,12	<0,001	5,62±1,88	<0,001
С+СМТ	до лечения	37,33±5,27	<0,001	62,13±9,5	<0,001	13,52±1,78	<0,001
	1 месяц лечения	19,37±2,76		31,56±8,37		7,23±1,72	
	3 месяца лечения	19,26±2,77	<0,001	31,19±8,39	<0,001	7,15±1,7	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	37,17±6,39	<0,001	62,42±10,37	<0,001	13,45±1,49	<0,001
	1 месяц лечения	12±6,21		18,54±7,22		4,33±1,47	
	3 месяца лечения	11,93±6,12	<0,001	18,23±7,25	<0,001	4,29±1,45	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	37,39±6,65	<0,001	62,17±10,78	<0,001	13,38±7,92	<0,001
	1 месяц лечения	23,06±5,07		37,68±8,05		8,36±2,18	
	3 месяца лечения	22,92±5,06	<0,001	37,43±8,1	<0,001	8,31±2,18	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	37,6±6,38	<0,001	62,33±10,41	<0,001	13,71±1,88	<0,001
	1 месяц лечения	8,16±2,44		12,4±4,21		2,81±0,61	
	3 месяца лечения	7,7±2,39	<0,001	11,03±4,28	<0,001	2,96±0,62	<0,001

Однако, у больных, дополнительно получающих лазеротерапию, отмечалось снижение процента CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов как через 1 месяц лечения соответственно на 38,3%; 39,4%; 37,5% в группе НЛОК+СМТ, так и через 3 месяца лечения - соответственно на 38,7%; 39,8%; 37,9% (p<0,001 для всех показателей). Как видно из представленного материала более выраженное снижение процента CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов с индукцией противовоспалительного ИЛ-4 наблюдалось при включении в стандарт лечения больных Пс с МС семакса: уменьшение соответственно на 48,1%; 49,2%; 46,5% через 1 месяц лечения и на 48,4%; 49,8%; 47,1% через 3 месяца лечения (p<0,001 для всех показателей), более значимое уменьшение процента субпопуляций Т-лимфоцитов имело место в группе А+СМТ: снижение соответственно через 1 месяц лечения на 59,7%; 60,1%; 58,6% и через 3 месяца лечения на 59,8%; 60,7%; 58,4% соответственно (p<0,001 для всех показателей).

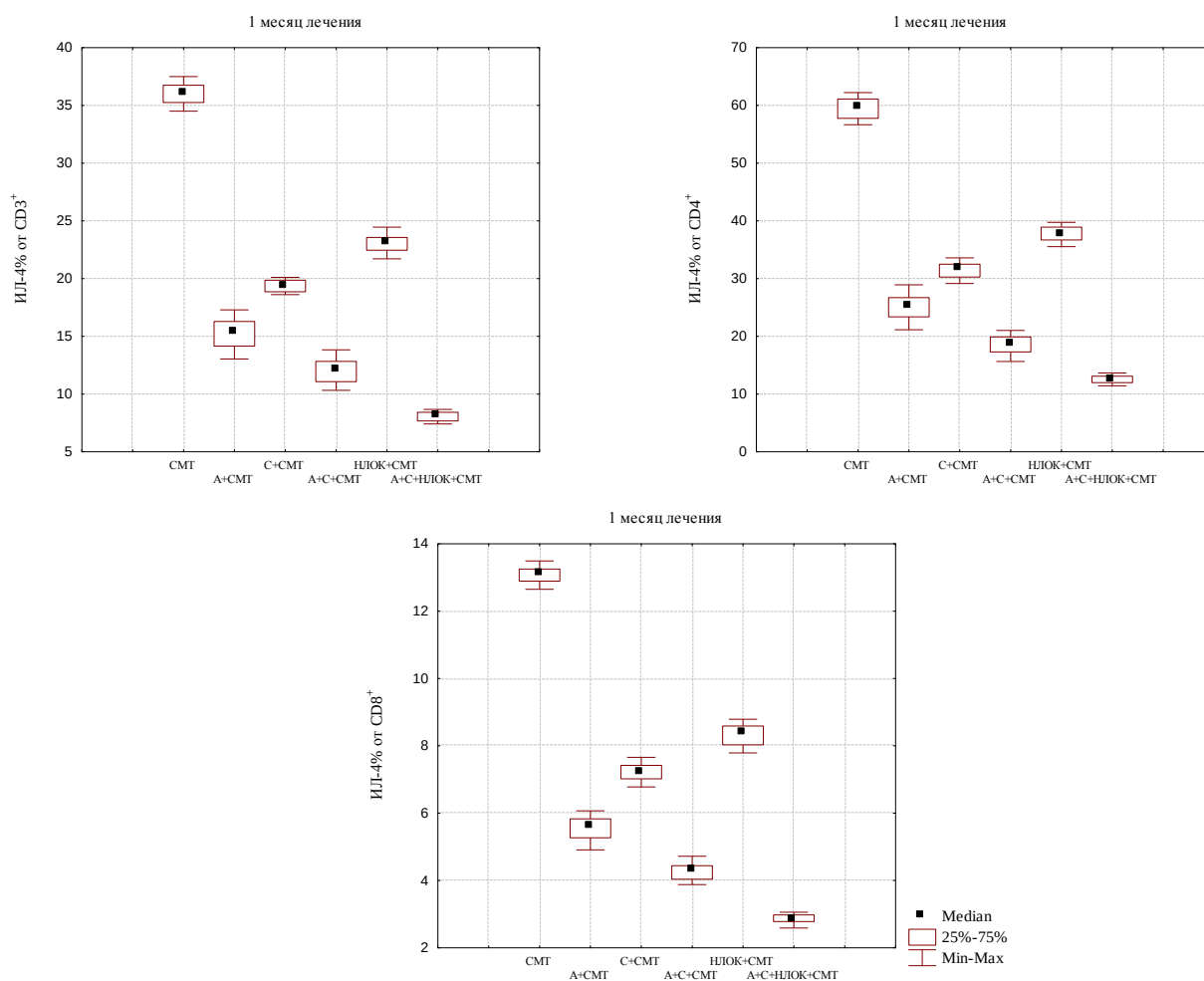


Рисунок 48 - Процент CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺- лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-4, у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Совместное использование апремиласта, семакса и стандартной терапии сопровождалось снижением процента CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-4, через 1 месяц лечения соответственно на 67,7%; 70,3%; 67,8% и через 3 месяца лечения соответственно на 67,9%; 70,8%; 68,1% ($p < 0,001$ для всех показателей). Одновременное применение апремиласта, семакса, НЛОК и стандартной терапии у больных группы комбинированного лечения характеризовалось значительным по сравнению с другими группами снижением процента CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-4, соответственно на 78,3%; 80,1%; 79,5% через 1 месяц лечения и на 79,5%; 82,3%; 78,4% через 3 месяца лечения ($p < 0,001$ для всех показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по проценту CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺- лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-4 у больных псориазом с

метаболическим синдромом: в группе СМТ изменений процента указанных субпопуляций Т-лимфоцитов, не зафиксировано ($p > 0,05$). В остальных группах больных Пс с МС наблюдалось статистически значимое снижение их процента в группе НЛОК+СМТ ($p < 0,001$), более выраженное в группе С+СМТ ($p < 0,001$), еще более выраженное в группе А+СМТ ($p < 0,001$) и особенно в группе А+С+СМТ ($p < 0,001$), а самое значительное в группе А+С+НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что использование только стандартного лечения у больных псориазом с метаболическим синдромом не изменяло активности исследуемых циркулирующих цитокинов и процента общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, индуцирующих ИЛ-2, - 4 и ИНФ- γ . Вместе с тем, получены данные об эффективности лечебного действия дополнительного медикаментозного (апремиласт, семакс) и немедикаментозного (лазеротерапия) воздействий, проводимых на фоне стандартной терапии, в нивелировании повышенной активности цитокинового статуса у данной категории больных, при этом наиболее выраженная коррекция цитокиновых нарушений отмечена в группе больных с комбинированной терапией.

4.4. Динамика показателей психонейрогормонального статуса у больных псориазом и метаболическим синдромом при разных видах лечения

4.4.1. Динамика гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси

Данный раздел посвящён оценке влияния разных лечебных методик на выработку гормонов оси «гипофиз-надпочечники» у больных псориазом и метаболическим синдромом. В таблице 32 и на рисунке 49 отражены данные об изменениях плазменной концентрации кортизола в сравниваемых группах больных.

Установлено, что в группе больных псориазом с метаболическим синдромом – СМТ за весь период 3-х месячного периода лечения значение анализируемого параметра не претерпело статистически значимых изменений, то есть уровень в

крови кортизола оставался низким, как и до лечения ($p>0,05$). В остальных группах больных псориазом было получено достоверное повышение в крови уровня кортизола различной степени выраженности.

Таблица 32 - Динамика уровня кортизола крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		Кортизол, мкг/дл	p
СМТ	до лечения	8,97±1,19	>0,05
	1 месяц лечения	8,93±1,21	
	3 месяца лечения	8,95±1,22	
А+СМТ	до лечения	8,69±1,3	<0,001
	1 месяц лечения	10,18±1,23	
	3 месяца лечения	10,2±1,43	
С+СМТ	до лечения	9,01±1,15	<0,001
	1 месяц лечения	11,48±1,41	
	3 месяца лечения	11,53±1,4	
А+С+СМТ	до лечения	8,88±1,21	<0,001
	1 месяц лечения	11,65±1,25	
	3 месяца лечения	11,78±1,33	
НЛОК+СМТ	до лечения	9,03±1,2	<0,001
	1 месяц лечения	10,68±1,23	
	3 месяца лечения	10,69±1,24	
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	8,95±1,14	<0,001
	1 месяц лечения	13,12±1,15	
	3 месяца лечения	13,28±1,48	

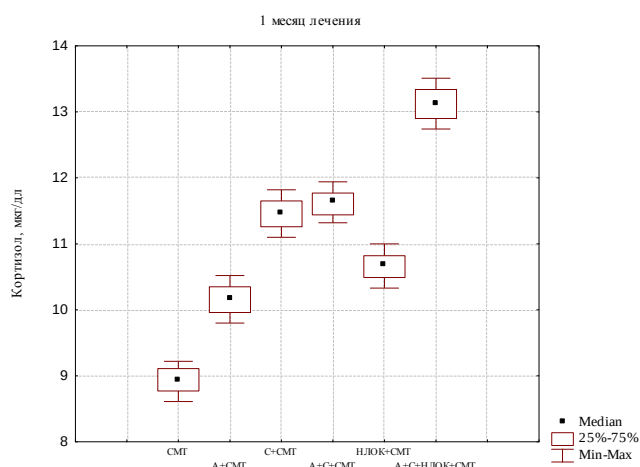


Рисунок 49 - Уровень кортизола крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Так, использование метода лазеротерапии в дополнение к стандарту лечения, способствовало повышению концентрации кортизола в плазме крови больных Пс с МС. Например, уровень кортизола в группе больных НЛОК+СМТ повышался через

1 месяц лечения на 18,3% ($p<0,001$) и через 3 месяца лечения – на 18,4% относительно состояния до лечения ($p<0,001$). Аналогично у больных группы А+СМТ уровень кортизола через 1 месяц лечения повышался на 17,1%, а к концу 3-х месячного периода лечения - на 17,4% ($p<0,001$ для обоих показателей). Включение семакса в стандартное лечение больных псориазом (группа С+СМТ) приводило к увеличению концентрации кортизола в крови в большей степени ($p<0,001$): через 1 месяц лечения уровень в крови кортизола у больных Пс с МС повышался на 27,4% от исходного значения и сохранялся на том же уровне через 3 месяца лечения - рост на 28% ($p<0,001$ для обоих показателей). Одновременное применение апремиласта и семакса в комплексе со стандартной терапией способствовало увеличению концентрации кортизола в крови больных А+С+СМТ через 1 месяц лечения на 31,2% и через 3 месяца лечения на 32,7% ($p<0,001$ для обоих показателей).

Комплекс медикаментозного и немедикаментозного воздействий в совокупности со стандартной терапией (группа А+С+НЛОК+СМТ) характеризовался еще более выраженным по сравнению с другими вариантами лечения увеличением исходной концентрации кортизола в плазме крови больных Пс с МС: через 1 месяц лечения отмечалось повышение на 46,6% и через 3 месяца лечения – на 48,4% ($p<0,001$ для обоих показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровню кортизола крови у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом: лечение больных в группе СМТ не сопровождалось значимыми изменениями уровня кортизола крови ($p>0,05$). В группах НЛОК+СМТ и А+СМТ уровень анализируемого показателя повышался в равной степени ($p<0,001$ для обеих групп), выше он оказался в группах С+СМТ ($p<0,001$) и А+С+СМТ ($p<0,001$), еще выше – в группе комбинированного лечения – А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для всех групп).

В таблице 33 и на рисунке 50 приведены сведения об изменениях плазменной концентрации АКТГ в сравниваемых группах больных псориазом при разных программах лечения.

Таблица 33 - Динамика уровня АКТГ крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		АКТГ, пг/дл	p
СМТ	до лечения	26,72±1,95	>0,05
	1 месяц лечения	26,22±1,93	
	3 месяца лечения	26,36±2,2	
А+СМТ	до лечения	26,61±2,12	<0,001
	1 месяц лечения	20,94±2,06	
	3 месяца лечения	20,62±2,47	
С+СМТ	до лечения	26,87±1,83	<0,001
	1 месяц лечения	18,92±1,49	
	3 месяца лечения	18,81±1,52	
А+С+СМТ	до лечения	26,50±2,28	<0,001
	1 месяц лечения	17,83±1,93	
	3 месяца лечения	17,78±2,09	
НЛОК+СМТ	до лечения	26,81±1,89	<0,001
	1 месяц лечения	21,37±1,70	
	3 месяца лечения	21,07±1,66	
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	26,85±2,03	<0,001
	1 месяц лечения	15,17±0,98	
	3 месяца лечения	15±0,92	

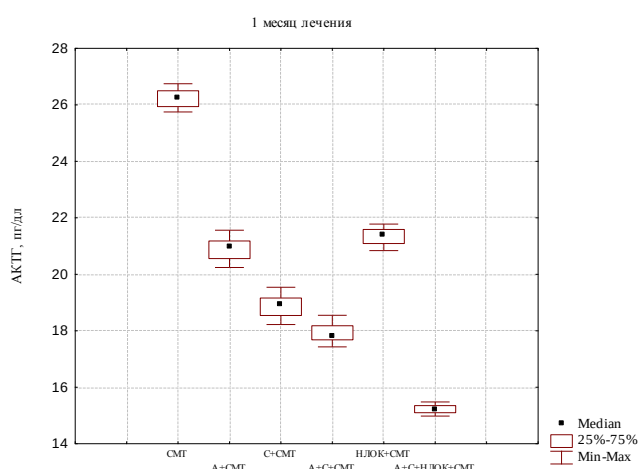


Рисунок 50 - Уровень АКТГ крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Из таблицы 33 и рисунка 50 видно, что во всех группах больных псориазом и метаболическим синдромом, кроме группы СМТ, где в контрольные сроки наблюдения уровень АКТГ крови не отличался от исходного значения ($p>0,05$) и был самым высоким ($p<0,001$), произошло статистически значимое снижение плазменной концентрации АКТГ через 1 месяц лечения, сохранившееся до 3-го месяца лечения ($p<0,001$ для всех групп). Результаты исследования подтверждают

положительное влияние низкоинтенсивного лазерного облучения крови при включении его в стандарт лечения больных псориазом с метаболическим синдромом: плазменная концентрация АКТГ снижалась у больных группы НЛОК+СМТ на 20,3% и 21,4% соответственно через 1 и 3 месяца лечения ($p<0,001$ для обоих показателей). Аналогичная динамика уровня АКТГ в крови регистрировалась у больных с Пс и МС группы А+СМТ: снижение на 21,3% - через 1 месяц лечения и на 22,5% - через 3 месяца ($p<0,001$ для обоих показателей). При дополнительном применении семакса (группа С+СМТ) также наблюдалось уменьшение концентрации АКТГ в плазме крови больных псориазом с сопутствующим МС, но более значимое: к концу 1 месяца лечения имело место снижение уровня анализируемого показателя на 29,6%, а к 3-му месяцу лечения - на 30% ($p<0,001$ для обоих показателей). Использование апремиласта в сочетании с семаксом и традиционной терапией сопровождалось снижением уровня АКТГ в крови через 1 месяц лечения на 32,7% и через 3 месяца на 32,9% ($p<0,001$ для обоих показателей).

Комплексная терапия, включающая дополнительное использование апремиласта, семакса и НЛОК на фоне стандартного лечения, характеризовалась самым низким уровнем АКТГ в крови больных псориазом с метаболическим синдромом как через 1 месяц лечения - снижение на 43,5% ($p<0,001$), так и через 3 месяца лечения - снижение на 44,1% ($p<0,001$).

Статистическая значимость межгрупповых различий у больных псориазом с метаболическим синдромом по уровню плазменной концентрации АКТГ: в группе больных Пс с МС - СМТ плазменная концентрация АКТГ в контрольные сроки наблюдения не отличалась от исходного значения ($p>0,05$). В группе НЛОК+СМТ уровень АКТГ статистически достоверно снижался ($p<0,001$), такой же уровень снижения АКТГ имел место у больных группы А+СМТ ($p<0,001$), в группах С+СМТ и А+С+СМТ он оказался более низким ($p<0,001$ для обеих групп) и самым низким - в группе комбинированной терапии – А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для всех групп).

4.4.2. Динамика уровня β -эндорфина крови

Таблица 34 и рисунок 51 иллюстрируют изменения уровня β -эндорфина крови у пациентов сравниваемых групп.

Таблица 34 - Динамика уровня β -эндорфина крови у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		β -эндорфин, мкг/мл	p
СМТ	до лечения	$2,89 \pm 0,47$	$>0,05$
	1 месяц лечения	$2,91 \pm 0,46$	
	3 месяца лечения	$2,87 \pm 0,44$	$>0,05$
А+СМТ	до лечения	$2,94 \pm 0,39$	$<0,001$
	1 месяц лечения	$3,68 \pm 0,42$	
	3 месяца лечения	$3,72 \pm 0,47$	$<0,001$
С+СМТ	до лечения	$2,90 \pm 0,43$	$<0,001$
	1 месяц лечения	$4,2 \pm 0,56$	
	3 месяца лечения	$4,18 \pm 0,52$	$<0,001$
А+С+СМТ	до лечения	$2,88 \pm 0,39$	$<0,001$
	1 месяц лечения	$4,27 \pm 0,49$	
	3 месяца лечения	$4,25 \pm 0,52$	$<0,001$
НЛОК+СМТ	до лечения	$2,90 \pm 0,44$	$<0,001$
	1 месяц лечения	$3,6 \pm 0,51$	
	3 месяца лечения	$3,59 \pm 0,53$	$<0,001$
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	$2,9 \pm 0,45$	$<0,001$
	1 месяц лечения	$4,65 \pm 0,55$	
	3 месяца лечения	$4,66 \pm 0,54$	$<0,001$

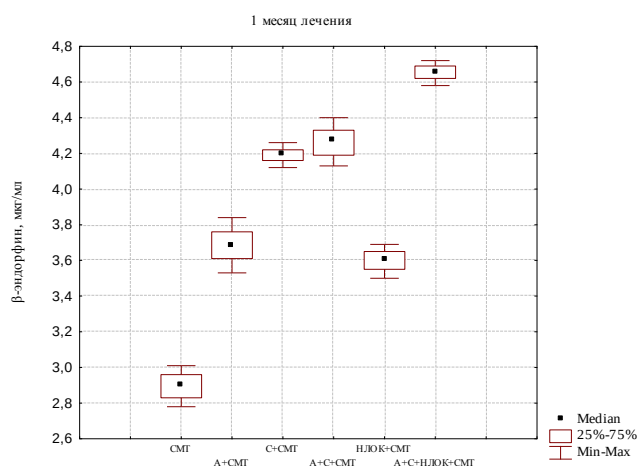


Рисунок 51 - Уровень β -эндорфина крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Результаты исследования показали, что у больных группы стандартной терапии исходный уровень анализируемого показателя как через 1 месяц лечения, так и через 3 месяца лечения статистически значимо не изменился ($p > 0,05$ для обоих показателей). В остальных 5-ти группах больных Пс с МС произошло достоверное повышение уровня β -эндорфина крови ($p < 0,001$ для всех групп). Так, в группе НЛОК+СМТ уровень β -эндорфина крови в контрольные сроки наблюдения оказался более высоким, чем в группе СМТ: через 1 месяц лечения значение исследуемого параметра увеличилось относительно состояния до лечения на 24,1% ($p < 0,001$), а на 3-м месяце лечения - на 23,8% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

У больных группы А+СМТ наблюдалось, как и в группе лазеротерапии ($p > 0,05$), увеличение в крови уровня β -эндорфина в контрольные сроки исследования на 25,2% и на 26,5% соответственно ($p < 0,001$ для обоих показателей). Более высокие значения β -эндорфина крови относительно исходных данных были характерны для больных, принимающих эндоназально семакс и препараты стандартной терапии: через 1 месяц лечения оцениваемый показатель повышался на 44,8% и через 3 месяца лечения - на 44,1% ($p < 0,001$ для обоих показателей). У больных Пс с МС, леченных одновременно препаратами апремиласт и семакс на фоне стандартной терапии, имело место также повышение уровня β -эндорфина в крови на 48,3% - через 1 месяц лечения и на 47,6% - через 3 месяца лечения ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Приведенная в таблице 34 и на рисунке 51 информация указывает на более высокие значения уровня β -эндорфина в крови больных, леченных комплексно с одновременным участием апремиласта, семакса, НЛОК и стандартной терапии. В отличие от других групп, в данном случае зафиксировано повышение уровня β -эндорфина крови на 60,3% от исходного значения в конце одномесячного срока лечения и на 60,7% - через 3 месяца лечения ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровню β -эндорфина крови у больных псориазом с метаболическим синдромом: в группе СМТ исходный уровень β -эндорфина крови не менялся ($p > 0,05$). Более высокие значения данного

показателя регистрировались в группе лазеротерапии (НЛОК+СМТ) и А+СМТ ($p<0,001$ для обеих групп) и были сопоставимы ($p>0,05$), еще более высокий уровень β -эндорфина крови был характерен для больных групп С+СМТ ($p<0,001$) и А+С+СМТ ($p<0,001$), а наибольший – для больных группы комбинированной терапии – А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для всех групп)

4.4.3. Динамика показателей психоэмоционального статуса

В данном разделе проанализирована динамика уровней тревоги и депрессии по шкале Цунга, а также уровней личностной и реактивной тревожности по Спилбергеру-Ханину у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом при различных видах терапии. Результаты исследования наглядно иллюстрируются таблицей 35 и рисунком 52.

Таблица 35 - Динамика уровней тревоги и депрессии у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		Тревога, баллы	p	Депрессия, баллы	p
СМТ	до лечения	77,83±7,46	<0,001	81,8±7,98	<0,001
	1 месяц лечения	54,33±7,43		59,63±8,08	
	3 месяца лечения	63,59±7,54	<0,001	70,27±7,94	<0,001
А+СМТ	до лечения	77,41±7,04	<0,001	81,5±8,42	<0,001
	1 месяц лечения	41,49±6,93		49,3±5,94	
	3 месяца лечения	40,94±6,36	<0,001	48,33±7,84	<0,001
С+СМТ	до лечения	77,85±7,26	<0,001	82,1±5,37	<0,001
	1 месяц лечения	32,62±6,47		39±5,09	
	3 месяца лечения	33,24±6,25	<0,001	38,26±4,87	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	77,02±4,37	<0,001	81,6±8,24	<0,001
	1 месяц лечения	29,19±4,12		37,29±5,67	
	3 месяца лечения	29,5±3,97	<0,001	36,64±5,76	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	77,5±8,42	<0,001	81,4±7,62	<0,001
	1 месяц лечения	39,14±8,4		47,46±6,07	
	3 месяца лечения	39,99±8,37	<0,001	47,13±6,22	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	77,42±8,21	<0,001	81,6±7,83	<0,001
	1 месяц лечения	17,49±7,33		25,86±5,58	
	3 месяца лечения	16,95±7,38	<0,001	25,54±5,42	<0,001

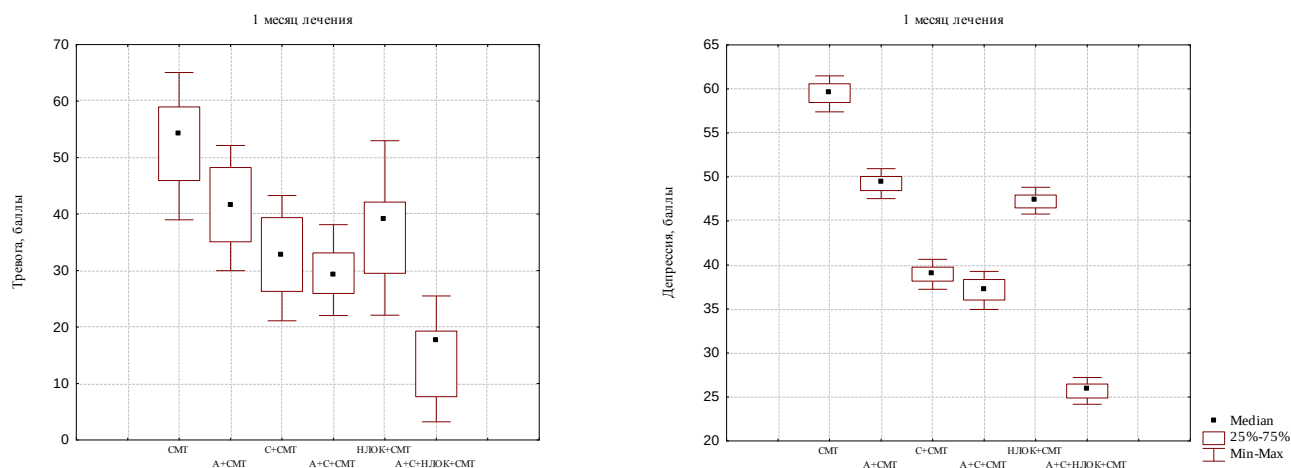


Рисунок 52 - Уровни тревоги и депрессии у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Представленный материал свидетельствует об изменениях уровней тревоги и депрессии у пациентов всех групп сравнения. В контрольные сроки наблюдения (через 1 и 3 месяца лечения) регистрировалось статистически значимое, но разной степени выраженности, снижение указанных параметров у больных Пс с МС ($p < 0,001$ для всех показателей). Так, наименее выраженное уменьшение уровней тревоги и депрессии наблюдалось у больных, леченных стандартным методом. Через 1 месяц лечения уровни тревоги и депрессии у этой категории больных снизились соответственно на 30,2% и 27,1% ($p < 0,001$ для обоих показателей). Однако, через 3 месяца лечения исследуемые параметры отличались от исходного значения на меньшую величину - на 18,3% и 14,1% соответственно ($p < 0,001$ для обоих показателей). Значимая коррекция аффективных расстройств наблюдалась у больных группы лазеротерапии – НЛОК+СМТ: уровни тревоги и депрессии к концу одномесячного срока лечения снижались соответственно на 49,5% и 41,7% ($p < 0,001$ для обоих показателей). Через 3 месяца лечения уровни указанных параметров не изменились - снижение соответственно на 48,4% и 42,1% ($p < 0,001$ для обоих показателей). Использование апремиласта в совокупности со стандартной терапией также позитивно и в большей степени, чем стандартная терапия ($p < 0,001$) и в одинаковой степени как лазеротерапия ($p > 0,05$), способствовали уменьшению уровней тревоги и депрессии у больных Пс с МС. Например, в группе А+СМТ имело место снижение уровней указанных

показателей через 1 месяц лечения соответственно на 46,4% и 39,5% ($p < 0,001$ для обоих показателей), а через 3 месяца лечения - на 47,1% и 40,7% соответственно ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Из таблицы 35 и рисунка 52 видно, что характерным для пациентов группы С+СМТ являлось значительное уменьшение уровня тревожно-депрессивных расстройств в сравнении с больными из групп СМТ, А+СМТ и лазеротерапии ($p < 0,001$ для всех групп). Например, у данной категории больных регистрировалось уменьшение уровней тревоги и депрессии через 1 месяц лечения соответственно на 58,1% и 52,5% ($p < 0,001$ для обоих показателей) и на ту же величину – на 57,3% и 53,4% через 3 месяца лечения ($p < 0,001$ для обоих показателей). При одновременном использовании апремиласта и семакса в комплексе со стандартным лечением (группа А+С+СМТ) у больных Пс с МС отмечено снижение уровней тревоги и депрессии через 1 месяц лечения соответственно на 62,1% и 54,3% ($p < 0,001$ для обоих показателей) и через 3 месяца лечения соответственно на 61,7% и 55,1% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Комбинированная терапия приводила к еще более значимому уменьшению уровней тревоги и депрессии у больных псориазом: через 1 месяц лечения со снижением соответственно на 77,4% и 68,3% ($p < 0,001$ для обоих показателей) и через 3 месяца лечения – на 78,1% и 68,7% ($p < 0,001$ для обоих показателей), что в итоге соответствовало уровням тревоги и депрессии у лиц контрольной группы ($p > 0,05$ для обоих показателей).

Вышеизложенное подтверждает важную особенность медикаментозных (апремилласт, семакс) и немедикаментозных (лазеротерапия) воздействий в пролонгировании эффекта коррекции аффективных расстройств у больных Пс с МС.

Статистическая значимость межгрупповых различий у больных псориазом с метаболическим синдромом по уровням тревоги и депрессии: уровни тревоги и депрессии у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом в группе СМТ были более низкими по сравнению с состоянием до лечения ($p < 0,001$). Без статистически значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$) анализируемые

параметры оказались еще ниже в группах А+СМТ и НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для обеих групп), а в группах С+СМТ и А+С+СМТ регистрировались ниже, чем в группах А+СМТ и НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для обеих групп), и наиболее низкие уровни тревоги и депрессии были в группе А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для всех групп).

В таблице 36 и на рисунке 53 приведены изменения исходного уровня личностной и реактивной тревожности у больных псориазом с метаболическим синдромом при нескольких терапевтических подходах. Представленный материал отражает разной степени выраженности позитивное влияние предлагаемых лечебных методик на динамику уровней анализируемых параметров у данной категории больных.

Таблица 36 - Динамика личностной и реактивной тревожности у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		Личностная тревожность, баллы	р	Реактивная тревожность, баллы	р
СМТ	до лечения	80,72±6,18	<0,001	58,4±6,34	<0,001
	1 месяц лечения	57,07±6,23		44,73±6,95	
	3 месяца лечения	67,24±6,14	<0,001	50,69±6,14	<0,001
А+СМТ	до лечения	80,95±6,7	<0,001	58,4±5,3	<0,001
	1 месяц лечения	43,79±4,57		35,91±3,86	
	3 месяца лечения	43,06±4,54	<0,001	36,55±3,26	<0,001
С+СМТ	до лечения	80,68±6,61	<0,001	58,4±6,3	<0,001
	1 месяц лечения	32,03±4,39		28,85±5,47	
	3 месяца лечения	32,43±4,21	<0,001	29,32±5,53	<0,001
А+С+СМТ	до лечения	79,34±6,88	<0,001	58,3±6,4	<0,001
	1 месяц лечения	29,12±4,39		26,99±6,21	
	3 месяца лечения	28,48±4,47	<0,001	27,58±5,93	<0,001
НЛОК+СМТ	до лечения	80,70±6,62	<0,001	58,3±6,9	<0,001
	1 месяц лечения	40,99±5,17		36,44±6,06	
	3 месяца лечения	41,72±5,21	<0,001	36,5±6,22	<0,001
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	79,88±7,02	<0,001	58,5±6,8	<0,001
	1 месяц лечения	17,3±3,89		20,24±5,34	
	3 месяца лечения	17,81±3,94	<0,001	19,48±5,24	<0,001

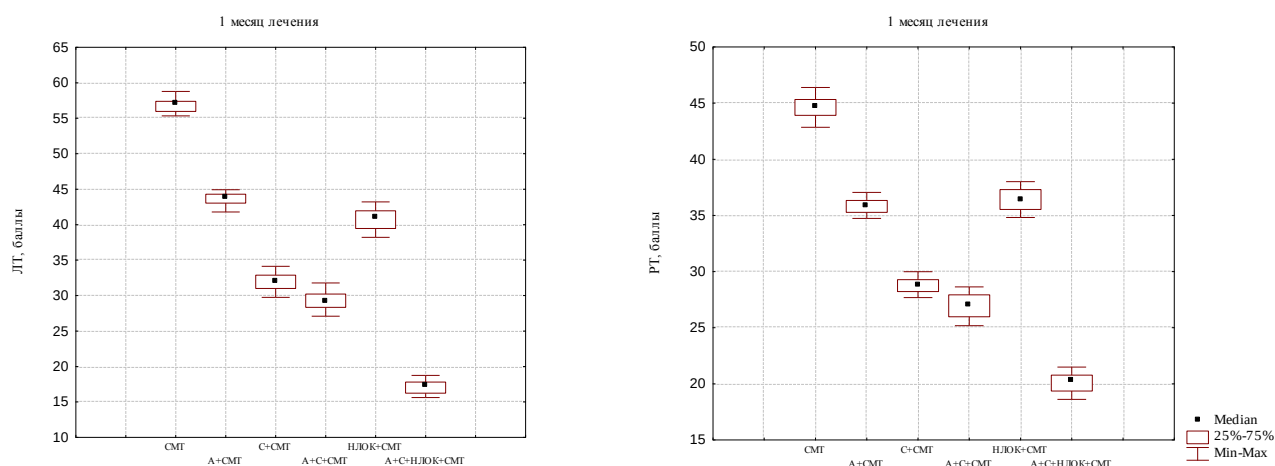


Рисунок 53 - Уровни личностной и реактивной тревожности у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Исследования показали, что менее значимое снижение уровней личностной и реактивной тревожности отмечалось у больных группы сравнения – СМТ. Так, к концу одномесячного периода лечения уровни личностной и реактивной тревожности у больных группы СМТ снижались соответственно на 29,3% и 23,4% ($p < 0,001$ для обоих показателей). Аналогичная динамика исследуемых показателей со снижением их уровней, но на меньшую величину, регистрировалась и через 3 месяца лечения. Например, значения личностной и реактивной тревожности в указанный срок уменьшались в группе СМТ соответственно на 16,7% и 13,2% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Таблица 36 и рисунок 53 свидетельствуют о более значимом терапевтическом эффекте методики лазеротерапии по сравнению со стандартной терапией ($p < 0,001$). Установлено, что через 1 месяц лечения уровни личностной и реактивной тревожности у больных группы НЛОК+СМТ достоверно снижались от исходного значения соответственно на 49,2% и 37,5% ($p < 0,001$ для обоих показателей). Через 3 месяца лечения у этой категории пациентов сохранялся тот же уровень анализируемых показателей ($p > 0,05$ для всех показателей). Например, уровни ЛТ и РТ в указанный срок были снижены у больных группы НЛОК+СМТ соответственно на 48,3% и 37,4% ($p < 0,001$ для обоих показателей). Аналогичная динамика уровней личностной и реактивной тревожности имела место у больных группы А+СМТ: через 1 месяц лечения снижение соответственно на 45,9% и 38,5%

($p < 0,001$ для обоих показателей) и через 3 месяца лечения - на 46,8% и 37,4% соответственно ($p < 0,001$ для обоих показателей). Дополнительное использование семакса в комплексном лечении больных Пс с МС способствовало еще более значимому уменьшению уровней личностной и реактивной тревожности по сравнению с группами СМТ, А+СМТ и НЛОК+СМТ ($p < 0,001$ для всех групп). Так, через 1 месяц лечения у больных группы С+СМТ уровни изучаемых параметров снижались соответственно на 60,3% и 50,6% ($p < 0,001$ для обоих показателей) с сохранением того же значения через 3 месяца лечения - уменьшение на 59,8% и 49,8% ($p < 0,001$ для обоих показателей). Сочетание апремиласта, семакса и стандартной терапии приводило к снижению уровней личностной и реактивной тревожности через 1 месяц лечения соответственно на 63,3% и 53,7% ($p < 0,001$ для обоих показателей), а через 3 месяца лечения соответственно на 64,1% и 52,7% ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Подобная динамика уровней личностной и реактивной тревожности, но выраженная еще в большей степени, фиксировалась у пациентов группы комбинированного лечения – А+С+НЛОК+СМТ. У этой группы больных к концу одномосячного периода лечения исходные значения исследуемых показателей снизились соответственно на 78,3%; 65,4% ($p < 0,001$ для обоих показателей) и сохранялись в тех же пределах в течение 3-х месячного срока лечения - снижение ЛТ на 77,7% и РТ на 66,7% ($p < 0,001$ для обоих показателей), что в абсолютных значениях соответствовало уровням исследуемых показателей у лиц контрольной группы ($p > 0,05$ для обоих показателей).

Статистическая значимость межгрупповых различий по уровням личностной и реактивной тревожности у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом: уровни личностной и реактивной тревожности в группе СМТ снижались в контрольные сроки наблюдения в меньшей степени, чем в других группах ($p < 0,001$ для всех показателей). В группах А+СМТ и НЛОК+СМТ отмечены более низкие значения анализируемых параметров, чем в группе СМТ ($p < 0,001$ для всех показателей), при этом величины ЛТ и РТ в группах А+СМТ и НЛОК+СМТ были сопоставимы ($p > 0,05$). В группах С+СМТ и особенно

А+С+СМТ изменения уровней исследуемых показателей у больных псориазом отличались более выраженным снижением, чем у больных групп А+СМТ и лазерной терапии ($p<0,001$ для всех групп), и наиболее низкий уровень ЛТ и РТ по сравнению со всеми группами имел место у пациентов с комбинированной терапией – А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$ для всех групп).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о положительном влиянии предлагаемых вариантов лечения на психоэмоциональное состояние больных псориазом с метаболическим синдромом и указывают на важную роль в коррекции психосоматических расстройств данной категории больных включения в стандарт их лечения медикаментозных (апремиласт, семакс) и немедикаментозных (лазеротерапия) воздействий, в особенности их сочетания, что в итоге приводит к восстановлению психоэмоционального статуса пациентов.

4.5. Динамика выраженности клинических симптомов и качества жизни у больных псориазом с метаболическим синдромом при разных видах лечения

4.5.1. Динамика клинических проявлений заболевания

У больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом в качестве интегрального показателя динамики кожной симптоматики использовался индекс PASI.

В таблице 37 и на рисунке 54 приведены данные об изменении оцениваемого параметра через 1 и 3 месяца терапии.

Таблица 37 - Динамика клинических проявлений псориаза по данным индекса PASI при разных видах лечения

Группы больных		PASI, баллы/ снижение, %	p
СМТ	до лечения	13,42±2,04	<0,001
	1 месяц лечения	10,08±2,61/24,9%	
	3 месяца лечения	8,04±2,83/40,1%	<0,001

A+CMT	до лечения	13,62±1,81	<0,001
	1 месяц лечения	8,88±2,75/34,8%	
	3 месяца лечения	4,14±3,52/69,6%	
C+CMT	до лечения	13,54±1,36	<0,001
	1 месяц лечения	9,51±2,17/29,8%	
	3 месяца лечения	5,06±2,21/62,6%	
A+C+CMT	до лечения	13,73±2,04	<0,001
	1 месяц лечения	9,17±2,3/33,2%	
	3 месяца лечения	3,05±2,42/77,8%	
НЛОК+CMT	до лечения	13,66±3,18	<0,001
	1 месяц лечения	9,03±1,84/33,9%	
	3 месяца лечения	4,73±1,92/65,4%	
A+C+НЛОК+CMT	до лечения	13,42±3,41	<0,001
	1 месяц лечения	6,15±2,1/54,2%	
	3 месяца лечения	1,2±1,83/91,1%	

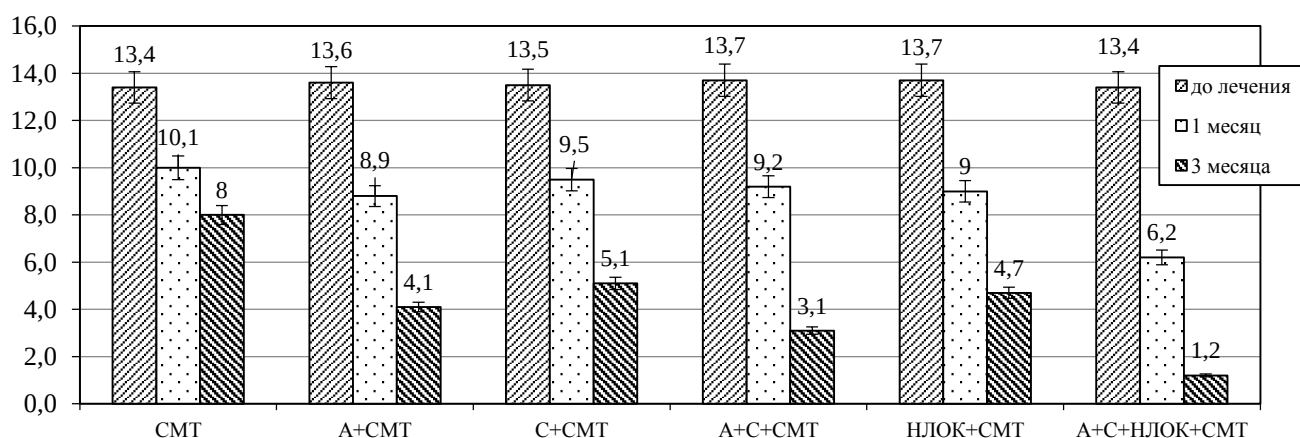


Рисунок 54 - Изменения индекса PASI (баллы) у больных Пс с МС при разных видах лечения

Согласно приведенным в таблице 37 и на рисунке 54 данным, все предлагаемые методики лечения больных псориазом с метаболическим синдромом оказали статистически значимое влияние на клинические проявления заболевания ($p < 0,05$ для всех групп). Однако, если сравнить достигнутые значения индекса PASI между группами, то можно установить существенные клинические различия по эффективности лечебных методик. Так, сравнительный анализ результатов лечения показал, что в группе больных со стандартной терапией индекс PASI через 1 месяц лечения уменьшился на 24,9% ($p < 0,001$), через 3 месяца на 40,1% ($p < 0,001$).

Включение в терапевтический комплекс апремиласта (А+СМТ) вызвало более выраженный эффект по сравнению со стандартной терапией: индекс PASI через 1 месяц лечения уменьшился на 34,8% ($p<0,001$), через 3 месяца на 69,6% ($p<0,001$). Эндоназальное введение семакса на фоне стандартной терапии также вызывало у больных Пс с МС выраженную позитивную динамику (сопоставимую с группой А+СМТ), и индекс PASI снижался в группе С+СМТ через 1 месяц лечения на 29,8% ($p<0,001$), а через 3 месяца лечения – на 62,6% ($p<0,001$). Совместное применение апремиласта и семакса со стандартной терапией (группа А+С+СМТ) характеризовалось снижением индекса PASI через 1 месяц лечения на 33,2% и через 3 месяца лечения на 77,8% ($p<0,001$). Аналогично, как и в группах 2, 3 и 4 применение лазеротерапии и стандартного лечения сопровождалось более значимым по сравнению с группой СМТ ($p<0,001$) уменьшением исследуемого показателя как к концу одномосячного периода лечения больных – снижение PASI на 33,9% ($p<0,001$), так и через 3 месяца лечения – на 65,4% ($p<0,001$). Терапевтический комплекс из апремиласта, семакса, НЛОК и стандартной терапии вызывал самую выраженную положительную динамику: через 1 месяц лечения индекс PASI уменьшился на 54,2% ($p<0,001$), а через 3 месяца лечения – на 91,1% ($p<0,001$).

Сравнительный анализ результатов лечения показал, что в группе СМТ индекс PASI после лечения был значимо ниже, чем до лечения ($p<0,05$). Достигнутое снижение индекса PASI в группах с дополнительным применением лазеротерапии (НЛОК+СМТ) и в группе С+СМТ было практически одинаковым ($p>0,05$ для обеих групп), в группах А+СМТ и А+С+СМТ индекс PASI оказался еще ниже, а самая высокая клиническая эффективность терапии псориаза отмечена в группе комбинированного лечения – А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$).

4.5.2. Динамика изменения качества жизни

Результатом любого метода терапии является не только коррекция объективных признаков заболевания, но и позитивные изменения субъективного восприятия пациентом окружающего мира, то есть важно в результате лечения

устранить или хотя бы минимизировать негативное воздействие заболевания на качество жизни. У обследованных нами больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом в стадии обострения заболевания ДИКЖ равнялся в среднем $27,32 \pm 4,94$ балла (глава 3), что указывает на выраженное негативное влияние болезни на качество жизни пациентов.

В таблице 38 содержатся сведения об изменениях качества жизни пациентов под влиянием различных программ лечения, оцененных с помощью дерматологического индекса качества жизни.

Таблица 38 - Динамика ДИКЖ у больных Пс с МС при разных видах лечения

Группы больных		ДИКЖ, баллы / %	p
СМТ	до лечения	$27,40 \pm 4,76$	<0,001
	1 месяц лечения	$20,37 \pm 4,49 / 25,7\%$	
	3 месяца лечения	$13,52 \pm 4,44 / 50,7\%$	
А+СМТ	до лечения	$27,83 \pm 3,51$	<0,001
	1 месяц лечения	$11,17 \pm 2,25 / 59,9\%$	
	3 месяца лечения	$8,88 \pm 2,04 / 68,1\%$	
С+СМТ	до лечения	$27,23 \pm 4,66$	<0,001
	1 месяц лечения	$12,81 \pm 2,96 / 53\%$	
	3 месяца лечения	$9,53 \pm 2,94 / 65\%$	
А+С+СМТ	до лечения	$27,78 \pm 4,18$	<0,001
	1 месяц лечения	$9,24 \pm 3,46 / 66,7\%$	
	3 месяца лечения	$6,25 \pm 3,04 / 77,5\%$	
НЛОК+СМТ	до лечения	$27,25 \pm 5,14$	<0,001
	1 месяц лечения	$15,83 \pm 3,86 / 41,9\%$	
	3 месяца лечения	$10,89 \pm 3,72 / 60\%$	
А+С+НЛОК+СМТ	до лечения	$27,31 \pm 5,43$	<0,001
	1 месяц лечения	$8,13 \pm 2,77 / 70,2\%$	
	3 месяца лечения	$2,85 \pm 2,51 / 89,6\%$	

Установлено, что во всех сравниваемых группах больных псориазом имело место снижение исходной суммы баллов по шкале ДИКЖ, прослеженное нами до конца 3-го месяца лечения, что означает улучшение качества их жизни ($p < 0,001$).

Из представленного в таблице 38 материала видно, что стандартное медикаментозное лечение больных псориазом в контрольные сроки их обследования (через 1 и 3 месяца лечения) сопровождалось снижением ДИКЖ относительно состояния до лечения соответственно на 25,7% и 50,7% ($p < 0,001$). Использование лазерной терапии в методике надвенозного низкоинтенсивного

лазерного облучения крови в большей степени снижало индекс качества жизни пациентов как через 1 месяц лечения - уменьшение на 41,9% ($p<0,001$), так и через 3 месяца лечения - уменьшение на 60% ($p<0,001$). В группе больных С+СМТ исследуемый параметр регистрировался на более низком уровне, чем у больных из группы лазерной терапии ($p<0,001$ для обеих групп). Так, к концу одномесячного периода лечения ДИКЖ уменьшился на 53% ($p<0,001$) и через 3 месяца лечения – на 65% ($p<0,001$). В группе больных А+СМТ значение ДИКЖ было еще более значимым по сравнению с группами С+СМТ и лазеротерапии ($p<0,001$): снижение на 59,9% - через 1 месяц лечения и на 68,1% - через 3 месяца лечения ($p<0,001$). В группе А+С+СМТ через 1 месяц лечения ДИКЖ уменьшился на 66,7%, а через 3 месяца на 77,5% относительно состояния до лечения ($p<0,001$). Наибольший лечебный эффект, отличающийся от показателей ДИКЖ во всех 5-ти сравниваемых группах больных псориазом с МС, наблюдался при совместном применении апремиласта, семакса, НЛОК и стандартной терапии ($p<0,001$). Например, ДИКЖ через 1 месяц лечения снизился на 70,2% ($p<0,001$) и на 89,6% через 3 месяца лечения ($p<0,001$), что свидетельствовало о значительном повышении качества жизни больных псориазом с метаболическим синдромом.

Следовательно, в группе СМТ изменение дерматологического индекса качества жизни было наименьшим ($p<0,001$), ниже – в группе лазеротерапии - НЛОК+СМТ ($p<0,001$). В большей степени снижение ДИКЖ отмечено в группах С+СМТ, А+СМТ и А+С+СМТ ($p<0,001$), но еще более значительно – в группе комбинированной терапии – А+С+НЛОК+СМТ ($p<0,001$).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии предлагаемых лечебных методик на динамику клинических проявлений заболевания и качество жизни больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом. В меньшей степени терапевтический эффект у больных псориазом проявлялся при лечении стандартной терапией, достаточно эффективным оказался при дополнительном использовании апремиласта, семакса и лазеротерапии на фоне базисного лечения. Однако, самым высокоэффективным, согласно полученным нами данным, являлся комбинированный вид

терапевтического воздействия, сочетающий одновременное использование апремиласта, семакса, надвенного лазерного облучения крови и стандартной терапии, что существенно нивелировало клиническую картину заболевания и в значительной степени улучшало качество жизни данной категории больных.

4.6. Характеристика отдаленных результатов лечения больных псориазом и метаболическим синдромом при разных терапевтических подходах

Эффективность лечения различными терапевтическими методиками оценивали по отдаленным результатам у 301 больного псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом, из них было 48 человек после лечения только стандартной медикаментозной терапией (СМТ), 49 – апремиластом и стандартным лечением (А+СМТ), 48 – семаксом и стандартной терапией (С+СМТ), 52 – апремиластом, семаксом и стандартным лечением (А+С+СМТ), 50 - надвенным лазерным облучением крови и стандартным лечением (НЛОК+СМТ), 54 – апремиластом, семаксом и надвенным лазерным облучением крови на фоне стандартной терапии (А+С+НЛОК+СМТ).

Критериями изучения являлись анамнестические данные пациентов, включающие частоту последующих обострений заболевания. Срок наблюдения составил 12 месяцев.

Сравнительный анализ эффективности различных видов терапии по частоте развития рецидивов заболевания у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом при сроке наблюдения 12 месяцев демонстрируют таблица 39 и рисунок 55.

Установлено, что при сроке наблюдения 12 месяцев после окончания лечения в группе больных, получавших только стандартную медикаментозную терапию (группа СМТ) зарегистрировано: 1 рецидив в год у 32 пациентов (66,7%), 2 рецидива - у 7 (14,6%), 3 рецидива – у 1 (2,1%).

Таблица 39 - Количество рецидивов в год у больных Пс с МС при разных видах лечения

Количество рецидивов в год	Больные псориазом с метаболическим синдромом (n=301)											
	СМТ (n=48)		А+СМТ (n=49)		С+СМТ (n=48)		А+С+СМТ (n=52)		НЛОК+СМТ (n=50)		А+С+НЛОК+СМТ (n=54)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	8	16,7	20	40,8	16	33,3	29	55,8	14	28,0	35	66,0
1	32	66,7	27	55,1	29	60,4	21	40,4	32	64,0	17	32,1
2	7	14,6	2	4,1	3	6,3	2	3,8	4	8,0	1	1,9
3	1	2,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

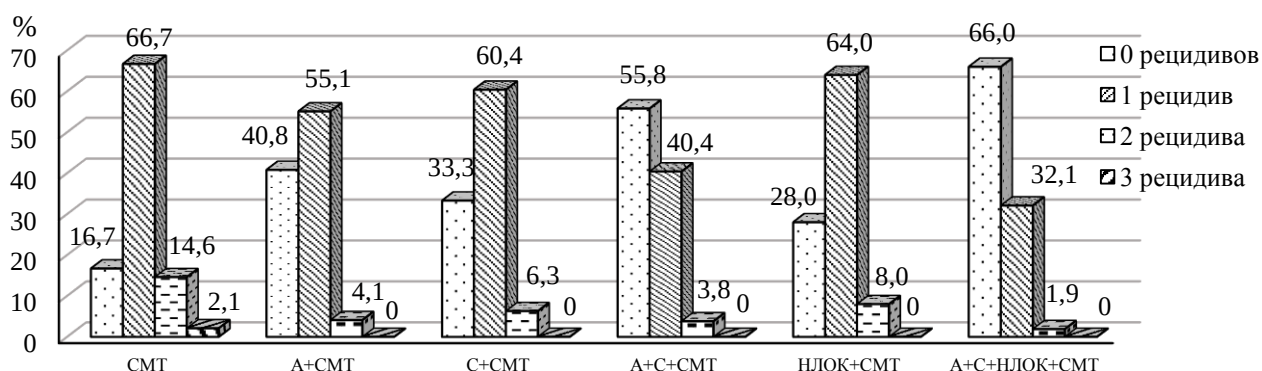


Рисунок 55 - Сравнительный анализ количества рецидивов в год (в %) у больных псориазом с метаболическим синдромом при разных видах терапии

После комплексного лечения с применением апремиласта (группа А+СМТ) 1 рецидив зафиксирован у 27 пациентов (55,1 %), 2 рецидива – у 2 больных (4,1%).

При включении в программу лечения больных Пс с МС семакса (группа С+СМТ) один рецидив отмечен у 29 пациентов (60,4%), 2 рецидива - у 3 (6,3%).

При дополнительном применении апремиласта и семакса (группа А+С+СМТ) один рецидив наблюдался у 21 пациента (40,4%), 2 рецидива – у 2 больных (3,8%).

При применении надвенозного лазерного облучения крови (группа НЛОК+СМТ) один рецидив зарегистрирован у 32 пациентов (64%), 2 рецидива - у 4 (8%).

Как свидетельствуют данные таблицы 39 и рисунка 55, при одновременном использовании апремиласта, семакса и НЛОК в составе стандартного лечения (группа А+С+НЛОК+СМТ) отсутствие рецидивов в течение 12 месяцев

наблюдалось у 35 пациентов (66%), один рецидив был у 17 больных (32,1%), 2 рецидива – у 1 больного (1,9%).

Установлено, что среднее количество обострений в год у пациентов с Пс и МС при различных видах терапии составило: СМТ – 1,0; А+СМТ – 0,6; С+СМТ – 0,7; А+С+СМТ – 0,5; НЛОК+СМТ – 0,8; А+С+НЛОК+СМТ – 0,4.

Таким образом, у больных псориазом с метаболическими расстройствами при комплексном лечении с дополнительным использованием фармакологических препаратов апремиласт, семакс и процедур надвенной низкоинтенсивной лазерной терапии на фоне стандартной терапии по сравнению с другими предлагаемыми вариантами лечения наблюдается наиболее выраженная положительная клиническая динамика отдаленных результатов. Следует также отметить, что при обследовании больных псориазом, получавших апремиласт, семакс и надвенное лазерное облучение крови, при всех сроках наблюдения не выявлено каких-либо осложнений или признаков побочного действия используемых фармакологических препаратов и лазеротерапии.

Резюмируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что использование только стандартной терапии слабо улучшило клинико-лабораторные показатели у больных псориазом с метаболическим синдромом. Сочетание стандартной медикаментозной терапии с апремиластом, семаксом, и лазеротерапией оказало более эффективное влияние на исследуемые параметры и клинические проявления заболевания. Максимальная коррекция антропометрических характеристик, метаболических, оксидативных, иммуновоспалительных, психонейроэндокринных нарушений, клинических проявлений и улучшение качества жизни у больных псориазом и метаболическим синдромом имело место при методике комбинированной терапии с одновременным использованием апремиласта, семакса, надвенного лазерного облучения крови и стандартной терапии.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз представляет собой мультифакторное заболевание со сложным и недостаточно изученным патогенезом (Молочков В.А. и соавт., 2007). Несмотря на то, что этиология заболевания по-прежнему находится в процессе исследования, не вызывает сомнения участие в его развитии генетических и экологических факторов, а также нейроиммуноэндокринных нарушений.

Медико-социальная значимость псориаза определяется частым его сочетанием с метаболическим синдромом, сахарным диабетом II типа, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, заболеваниями печени и желчевыводящих путей, развитием тревожно-депрессивных расстройств и снижением качества жизни пациентов (Котрехова Л.П., 2001; Griffiths С.Е., 2007).

Особое внимание исследователей привлекает коморбидность псориаза и метаболического синдрома (Лыкова С.Г., 2017; Salihbegovic E.M. et al., 2015). При МС отмечается не только увеличение содержания висцеральной жировой ткани в организме, но и целый комплекс патофизиологических изменений: инсулинорезистентность, дислипидемия, активация провоспалительных цитокинов, оксидативный стресс, эндокринные нарушения, аффективные расстройства, способных негативно повлиять на течение псориаза (Расин М.С., 2016; Chiricozzi A. et al., 2016).

Рост уровня заболеваемости тяжелыми формами псориаза с высоким удельным весом коморбидности указывают на актуальность специального рассмотрения вопроса течения дерматоза на фоне избыточной массы тела и ожирения больных. Вовлечение в патогенез псориаза многих систем организма (иммунной, нервной, эндокринной и других) также диктует необходимость изучения факторов, объединяющих столь сложные патофизиологические процессы. В то же время клинико-патогенетические особенности псориаза, протекающего на фоне метаболического синдрома, остаются недостаточно изученными, что затрудняет выбор наиболее эффективных терапевтических подходов к ведению данной категории пациентов.

Перспективным при псориазе в настоящее время является применение препаратов принципиально нового класса - малых молекул, в частности, ингибитора ключевого внутриклеточного фермента фосфодиэстеразы 4 - апремиласта (Nast A., Spuls P., Van der Kraaij G. et al., 2017). Уже накоплен достаточно богатый опыт применения данного препарата в лечении средне-тяжелого псориаза (Бакулев А.Л., 2017; Gooderham M., Papp K., 2015). Однако, данных по его использованию у пациентов с коморбидностями, в частности, с метаболическим синдромом, в доступной литературе нет. Также ряд авторов указывают на умеренную эффективность апремиласта: достижение лишь PASI50 у большинства больных (Бакулев А.Л., 2017; Хотко А.А., Глузмин М.И., 2018), что в свете современной концепции тактики ведения пациентов с псориазом с конечной целью «чистая» или «почти чистая» кожа недостаточно. Поэтому в плане повышения эффективности перспективным является применение комбинированных методов, например, с лазерной терапией или лекарственными препаратами, обладающими синергическими эффектами.

Среди них особое значение в последние годы приобретают так называемые регуляторные пептиды: опиоидные пептиды, либерины и статины гипоталамуса, нейротензины, кинины, меланокортиконы и другие (Кузник Б.И. и соавт., 2013; Соловьев В.Б., 2015). На их основе синтезирован ряд синтетических пептидов – аналогов нативных регуляторных молекул для лечения многих заболеваний. Одним из новых и перспективных препаратов является семакс - представитель семейства меланокортинов, лишенный гормональной активности. Имеются сообщения об успешном применении семакса в дерматологии для лечения больных акне (Желтышева А.С., 2011), атопическим дерматитом (Переверзева И.В. и соавт., 2008), в результате которого нормализуется липидный обмен, повышается активность антиоксидантной системы организма и снижается интенсивность процессов ПОЛ, отмечается иммунокорригирующий эффект, заключающийся в снижении уровней цитокинов - ИЛ-1 β , ИЛ-2, ФНО- α , а также в повышении исходно сниженного уровня ИНФ- γ .

В комплексной терапии псориаза в настоящее время с успехом применяются немедикаментозные методы, в частности, методы ультрафиолетовой фототерапии (Tandon et al., 2008; Avshalumov K. et al., 2018) и низкоинтенсивное лазерное излучение (Шубина А.М. и соавт., 2004; Шахова А.С. и соавт., 2010; Калашникова Н.Г. и соавт., 2017). Перспективность низкоинтенсивного лазерного излучения обусловлена тем, что НИЛИ обладает стресс-лимитирующим, адаптогенным, иммуномодулирующим, антиоксидантным эффектами, антипролиферативным и противовоспалительным действиями, а также способно корректировать метаболические расстройства, липидные нарушения (Никитин А.В. и соавт., 2014; Avci P. et al., 2013).

Настоящее исследование имело целью разработать комплексную программу лечения больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом на основе применения ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта, регуляторного пептида семакса и низкоинтенсивной лазеротерапии, направленную на коррекцию гиперлептинемии, инсулинорезистентности, дислипидемии, оксидативного стресса, иммунных и психонейроэндокринных нарушений, дерматологического статуса и качества жизни пациентов.

Для реализации поставленной цели было проведено исследование, которое охватило 432 больных псориазом (средний возраст $54,5 \pm 6,56$ лет; мужчин – 50,2%; женщин – 49,8%), в том числе 372 больных с распространенной формой заболевания и 60 больных с ограниченной формой псориаза. Среди больных с распространенной формой псориаза диагностические признаки МС выявлены у 312 человек, не имели признаков МС - 60 человек. Контрольную группу составили 50 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и половому составу.

На 1-м этапе исследования изучали особенности композиции тела, состояние обмена липидов и углеводов, перекисное окисление липидов и антиоксидантную защиту организма, цитокиновый профиль крови и психонейроэндокринные нарушения у пациентов с ограниченной и распространенной формами псориаза, а также влияние метаболического синдрома на клинические проявления заболевания и на указанный комплекс патофизиологических характеристик больных.

На 2-м этапе исследования изучали сравнительную эффективность различных методик лечения пациентов с распространенным псориазом и сопутствующим метаболическим синдромом. В зависимости от вида лечения основная группа больных ($n=312$) была разделена на 6 групп.

Результаты исследования обработаны с помощью общепринятых параметрических и непараметрических статистических методов, включая корреляционный и регрессионный анализы.

При изучении композиции тела пациентов было установлено, что индекс массы тела у пациентов с ограниченным и распространенным псориазом, не имевших признаков МС ($25,5 \pm 2,09$ кг/м² и $27,5 \pm 1,03$ кг/м² соответственно), был значимо выше, чем у лиц контрольной группы ($23,8 \pm 0,97$ кг/м²). Наибольшие значения данного показателя определялись у больных с распространенной формой заболевания на фоне МС ($37,7 \pm 2,37$ кг/м²), что соответствовало состоянию ожирения. Что же касается абдоминального ожирения, определяемого по окружности талии, то, как и следовало ожидать, максимальные значения исследуемого параметра отмечены у больных с псориазом и МС – $122 \pm 9,9$ см, достоверно меньшие – у пациентов с распространенным псориазом без признаков МС – $90,5 \pm 4,3$ см, а у больных с ограниченной формой заболевания величина ОТ ($78,3 \pm 3,1$ см) не имела достоверных отличий от аналогичного показателя у здоровых лиц ($77,5 \pm 3,2$ см). Результаты определения частоты абдоминального ожирения у обследованных лиц свидетельствуют о том, что при наличии признаков метаболического синдрома у больных с распространенным псориазом она составляла 100%, у больных с распространенным псориазом без проявлений МС – 21% и при ограниченной форме заболевания – лишь 12%.

Таким образом, анализ антропометрических данных показал, что при псориазе, независимо от его формы, масса тела и накопление висцерального жира превышают показатели здоровых лиц, что особенно ярко выражено при его сочетании с метаболическим синдромом. Данный факт свидетельствует о системном нарушении метаболических процессов, происходящих в организме пациента с псориазом и связанных с депонированием жировой ткани.

В ряде исследований демонстрируется связь тяжести псориаза с избыточной массой тела и ожирением (Перламутров Ю.Н., Микрюков А.В., 2013; Горланов И.А. и соавт., 2016). Избыток гормонально активного висцерального жира, как известно, имеет одним из результатов повышенную продукцию ряда гормонов - лептина, адипонектина, грелина и других (Lago F. et al., 2009; Kelesidis T. et al., 2010).

Лептин, который в норме играет роль регулятора насыщения, при ожирении перестает выполнять данную функцию, вследствие чего развивается гиперлептинемия, а затем и лептинорезистентность (Чубенко Е.А. и соавт., 2011). Гиперлептинемия представляет собой не просто «лабораторный феномен», а ассоциируется с дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, артериальной гипертензией. Кроме того, избыток лептина в крови сопровождается эндотелиальной дисфункцией, усилением липидной пероксидации, повышением продукции провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , -6, -8, ФНО- α (Беспалова И.Д., 2014; Булатова И.А. и соавт., 2014).

Как показало данное исследование, у пациентов с ограниченным псориазом уровень лептина в крови оказался в 1,4 выше, чем в контрольной группе, у больных с распространенной формой заболевания без признаков МС - в 2,1 раза, а при наличии диагностических признаков МС четырехкратно превышал аналогичный показатель у здоровых лиц.

Анализ клинических наблюдений и лабораторных исследований показывает, что у большинства больных псориазом обнаруживается ряд патологических состояний (абдоминальное ожирение, цирроз печени, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе без развития сахарного диабета, повышенное содержание в плазме крови мочевой кислоты), получивших название метаболический синдром (Перова Н.В. и соавт., 2001). Предполагается, что в основе развития перечисленных патологических симптомов при псориазе и МС лежат общие патогенетические механизмы, а причинами, приводящими к его развитию, являются иммунологические нарушения и генетические дефекты (Балтабаев М.К. и соавт., 2005; Лыкова С.Г. и соавт., 2017). При метаболическом

синдроме многими авторами также выявлены закономерности изменения функциональных звеньев иммунной системы, сопряженные с нарушениями липидного и углеводного обменов (Буеверова Е.Л. и соавт., 2012; Салихова А.Ф. и соавт., 2013; Chen Y. et al., 2008; Mahil S.K., 2015).

Наряду с абдоминальным ожирением, обязательным компонентом метаболического синдрома являются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Ранее было показано, что характерное для псориаза Th1-зависимое воспаление связано с такими метаболическими нарушениями, как инсулинорезистентность и атеросклероз (Бурханова Н.Р., 2014; Quagliano P. et al., 2011; Sikora-Grabka E. et al., 2011). Причем, инсулинорезистентность считается промежуточным звеном формирования метаболического синдрома и представляет собой сниженную чувствительность тканей к стимуляции инсулином потребления глюкозы. Инсулинорезистентность связывают с наследственными пострецепторными дефектами инсулинзависимого транспорта глюкозы (Перова Н.В. и соавт., 2001).

Большой интерес для понимания общности отдельных патогенетических механизмов псориаза и метаболического синдрома представляют данные ряда авторов о том, что в развитии системной воспалительной реакции участвуют ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- α , которые способствуют развитию инсулинорезистентности за счет прерывания внутриклеточного сигнального пути инсулина, а также обладают способностью стимулировать продукцию триглицеридов, усугубляя дислипидемию (Топычанова Е.П. и соавт., 2012; Chiricozzi A. et al., 2016).

В рамках данного исследования было проанализировано состояние углеводного обмена в когорте пациентов, страдающих псориазом, с определением в крови уровней тощачевой глюкозы, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Были установлены определенные закономерности, а именно: по сравнению с контрольной группой у пациентов с ограниченным псориазом уровень гликемии был достоверно выше на 9,2%, уровни в крови HbA1c – на 7,5%, инсулина – на 8,3%, С-пептида – на 8,8% и значение индекса НОМА-IR – на 18,1%. В группе больных с распространенным

псориазом, не имевших диагностических признаков МС, изменения углеводного обмена оказались еще более выраженными: уровень глюкозы в крови был выше, чем в контрольной группе, на 22,5%, уровни HbA1c – на 25,1%, инсулина – на 72,7%, С-пептида – на 43,4%, и индекс НОМА-IR повышался в 2,1 раза. Наибольшие изменения со стороны углеводного обмена зарегистрированы в группе пациентов с распространенной формой заболевания и метаболическим синдромом. Уровень глюкозы крови был выше, чем в контрольной группе, в 1,4 раза, уровни HbA1c – в 1,4 раза, инсулина – в 2,1 раза, С – пептида – в 1,9 раза, индекс НОМА-IR повышался в 3 раза.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при псориазе, отмечаются расстройства углеводного обмена, заключающиеся в повышении уровня гликемии, секреции инсулина и С-пептида. Наибольшая степень выраженности указанных нарушений определяется при сочетании псориаза с метаболическим синдромом, причем именно в этом случае развивается не только гиперинсулинемия, но и инсулинорезистентность.

Однонаправленное увеличение содержания общих липидов, фосфолипидов, триацилглицеридов и холестерина как в эпидермисе, так и в плазме крови больных псориазом подтверждают патогенетическую роль нарушений липидного обмена (Школаева З.А. и соавт., 2004; Хышиктуев Б.С. и соавт., 2005). Есть публикации об интенсификации пентозофосфатного цикла и гликолиза у больных псориазом (Черкашина Л.В., 2005).

В то же время общие сведения о комплексной оценке состояния показателей разных видов обмена веществ, в частности углеводного и липидного, при псориазе отсутствуют. Вместе с тем, изучение этого вопроса позволит не только расширить наши представления о механизмах формирования данного заболевания, но и разработать комплексную патогенетическую терапию с учетом коррекции метаболических расстройств в организме больных.

Среди компонентов метаболического синдрома важное место отводится дислипидемии, особенностями которой являются гипертриглицеридемия и снижение в крови уровня ХС ЛПВП. Нами было проанализировано состояние

липидного обмена у пациентов с различными формами псориаза. Оказалось, что даже у пациентов с ограниченной формой заболевания определяются достоверные отличия от здоровых лиц по ряду липидных параметров: уровень в крови общего холестерина выше на 7,4%, уровень ХС ЛПНП – на 16,1%, индекс атерогенности – на 9,4%. Напротив, уровень в крови ХС ЛПВП оказался ниже на 4,7%. Не обнаружено статистически значимых различий лишь по уровню в крови триглицеридов.

В группе больных с распространенным псориазом без признаков МС изменения липидного статуса крови были еще более значимыми: общий ХС выше, чем в контрольной группе, на 25,6%, ХС ЛПНП – на 54,5%, индекс атерогенности – на 76%, уровень триглицеридов – на 32%, а уровень ХС ЛПВП в крови ниже на 20%. У пациентов с псориазом и признаками МС определялись более значимые сдвиги в липидном профиле крови проатерогенного характера: уровень общего ХС в крови оказался выше, чем у здоровых лиц, в 1,6 раза, ХС ЛПНП – в 2,2 раза, индекс атерогенности – в 3,3 раза, уровень триглицеридов – в 2,1 раза, а уровень ХС ЛПВП ниже в 1,7 раза.

Таким образом, состояние липидного обмена у больных с различными формами псориаза характеризуется атерогенными сдвигами, принимающими наибольшую выраженность при сочетании заболевания с метаболическим синдромом.

Связующим звеном между псориазом и метаболическим синдромом многие исследователи признают ассоциированные с абдоминальным ожирением оксидативный стресс и субклиническое воспаление (Chiricozzi A. et al., 2016).

Интерес к изучению реакций свободнорадикального окисления при псориазе объясняется особенностями сосудистых изменений как в пораженной, так и в видимо здоровой коже, что также является одним из ведущих факторов патогенеза заболевания (Шилов В.Н. и соавт., 2000).

В большей части известных научных исследований отражена высокая активность процессов ПОЛ у больных псориазом (Полканов В.С. и соавт, 1987; Исаков С.А. и соавт., 2004; Baz K. et al., 2003; Russo P.A. et al., 2004). Показано, в

частности, что окислительный стресс выступает в качестве одного из ключевых патогенетических механизмов, приводящих к разрушению клеточных мембран (Kroemer G. et al., 1995) и ухудшению течения кожных поражений (Позднякова Л.А. и соавт., 2008). Установлено также, что при рецидиве псориаза резко активируются процессы ПОЛ на фоне выраженного угнетения активности ферментов-антиоксидантов - СОД, каталазы (Исаков С.А. и соавт., 2004).

Вместе с тем, в отдельных работах отмечен низкий уровень компонентов системы ПОЛ в прогрессирующую стадию псориаза и активация их в процессе экстракорпоральной фототерапии с клиническими признаками выздоровления (Шилов В.Н. и соавт., 1998; Baz K. et al., 2003). В.Н. Шилов, В.И. Сергиенко (1998), изучая интенсивность перекисного окисления липидов газохроматографическим методом и методом активированной хемилюминисценции в сыворотке крови больных, выявили снижение интенсивности процессов свободнорадикального окисления липидов и повышение активности ферментов антиоксидантной системы. По сведениям Е.В. Вербенко и М.Н. Ежовой (1991), интенсивность ПОЛ у больных псориазом была в пределах нормы или даже имела тенденцию к снижению. Эти авторы считают, что неодинаковая направленность процессов ПОЛ у больных с различными формами и стадиями заболевания требует дифференцированного подхода к выбору методов лечения.

Проведенные нами исследования подтверждают факт значимых изменений в функционировании системы ПОЛ у больных псориазом, причем степень их выраженности, согласно полученным данным, определяется не только остротой заболевания и распространенностью кожного процесса, но и наличием сопутствующей патологии, в частности метаболического синдрома. Так, при оценке активности окислительных процессов у обследуемых пациентов установлено, что общая окислительная способность крови и уровень окисленных ЛПНП у больных с ограниченным псориазом были выше, чем в контрольной группе, соответственно на 11,7% и 12,5%, у больных с распространенным псориазом без признаков МС - на 77,7% и 70,9%, а при наличии признаков МС - на 153% и 130% соответственно.

На сегодняшний день известно, что в норме реакции липопероксидации в организме протекают на определенном стационарном уровне, необходимом для синтеза ряда биологически активных веществ, а также для регулирования проницаемости мембран, метаболизма ксенобиотиков, процессов клеточного деления (Исаков С.А. и соавт., 2004; Ramley A.G., 1998). Подобное физиологическое состояние поддерживается благодаря сбалансированному функционированию двух важнейших систем организма – системы генерации свободных радикалов и системы антиокислительных защитных механизмов. Патологическое воздействие продуктов ПОЛ на клетку и организм в целом определяется состоянием свободнорадикального гомеостаза, основой поддержания которого, по данным М.С. Плужникова с соавторами (1991), служит баланс между образованием и элиминацией перекисей липидов. Доказано, что устойчивость этого равновесия зависит от мощности системы антиоксидантной защиты, с одной стороны, и скорости генерации свободных радикалов, с другой (Зайцев В.Г., 2001; Ramley A.G., 1998). Постоянство антиоксидантной системы организма является проявлением его нормального гомеостаза (Исаков С.А. и соавт., 2004; Acworth I.N., 2008).

В настоящем исследовании из параметров антиоксидантной системы организма нами были проанализированы значения общей антиоксидантной способности сыворотки крови и одного из главных механизмов защиты организма от активных форм кислорода - фермента супероксиддисмутазы. Установлено, что оба показателя при ограниченной форме псориаза достоверно не отличались от таковых в контрольной группе. Напротив, при распространенном псориазе без признаков МС уровни в крови ОАС и СОД были значимо ниже, чем в контроле, соответственно на 39,9% и 35%. При распространенном псориазе с проявлениями МС уровень ОАС крови был еще ниже по отношению к здоровым лицам - на 62,5%, а активность СОД - на 67%.

Следовательно, согласно полученным нами данным, при псориазе отмечается не только усиление окислительного потенциала и липидной пероксидации, но и снижение антиоксидантной защиты. Данные факты

свидетельствуют о развитии у больных псориазом состояния оксидативного стресса, наиболее выраженного при сочетании распространенной формы заболевания с метаболическим синдромом.

Большинство проведенных научных исследований указывают на доминирование иммунологической концепции развития заболевания, согласно которой псориаз - это аутоиммунное заболевание кожи, характеризующееся Т-клеточно-опосредованной гиперпролиферацией кератиноцитов (Владимиров В.В., 2002; Кунгуров Н.В. и соавт., 2002; Олисова О.Ю., 2004; Voorhees J.J., 2000; Heenen M., 2003; Gudjonsson J.E. et al., 2004). Непосредственное участие Т-клеток в формировании кожных поражений при псориазе показано многими исследователями (Хобейш М.М. и соавт., 1999; Мордовцев В.Н. и соавт., 2002; Kormeili T. et al., 2004). Т-клетки имеют особую функциональную дифференциацию и вызывают псориазные изменения на коже путем секреции определенного спектра цитокинов (Prinz J.C., 2001).

Проведенный в настоящем исследовании анализ активности циркулирующих цитокинов – интерлейкинов-1 β , -4, -6, -8, фактора некроза опухолей альфа и интерферона гамма, как показателей системного воспаления, позволил установить определенную закономерность в виде нарастания цитокиновой активности в ряду «ограниченный псориаз – распространенный псориаз без МС– распространенный псориаз с МС». Так, уровни исследуемых провоспалительных цитокинов в указанных группах больных по сравнению с контрольной группой были выше: соответственно ИЛ-1 β - в 1,2-2,3-3,6 раза; ИЛ-6 – в 1,8-4,4-6,4 раза; ИЛ-8 – в 1,6-3,2-5,5 раза; ФНО- α – в 1,5-3,9-5,7 раза и ИНФ- γ – в 1,6-3,9-5,7 раза. Обратило на себя внимание, что активность противовоспалительного ИЛ-4 в исследуемых группах больных псориазом также была выше, чем у здоровых лиц, соответственно в 1,2-2,5-4,8 раза.

Представленные нами данные подтверждают известные сведения о том, что при псориазе иммунопатологические процессы характеризуются активацией Т-лимфоцитов с последующей секрецией соответствующих цитокинов, что в

конечном итоге дает клиническую картину псориатического процесса (Олисова О.Ю., 2004; Gordon K.B., 2016; Wang Y. et al., 2016).

В группах пациентов с ограниченным псориазом, распространенным псориазом без признаков МС и с признаками МС по сравнению с контрольной группой процент общих Т-лимфоцитов ($CD3^+$), в которых наблюдалась индукция синтеза ИЛ-2, оказался достоверно больше в 1,3-1,7-2,3 раза соответственно, процент $CD4^+$ клеток - в 1,3-1,8-2,8 раза и процент $CD8^+$ -клеток - в 1,2-1,5-2,2 раза. В тех же сравниваемых группах больных псориазом процент $CD3^+$ -клеток, в которых был индуцирован синтез ИНФ- γ , был достоверно выше анализируемого параметра в группе здоровых лиц соответственно в 1,7-3,3-4,6 раза, процент Т-хелперов ($CD4^+$ -лимфоцитов) - в 1,3-3,6-4,9 раза и процент Т-супрессоров ($CD8^+$ -лимфоцитов) - в 1,4-3,0-4,0 раза. Аналогично у больных с ограниченным псориазом и с распространенным псориазом без признаков МС и с проявлениями МС процент $CD3^+$ -лимфоцитов, в которых была зарегистрирована индукция синтеза ИЛ-4, был значимо больше значения аналогичного показателя в группе контроля соответственно в 1,7-2,8-5,6 раза, процент $CD4^+$ -лимфоцитов соответственно в 1,4-3,1-6,5 раза и процент $CD8^+$ -лимфоцитов соответственно в 1,4-2,5-3,8 раза. Следовательно, у пациентов с псориазом и проявлениями метаболического синдрома по сравнению не только со здоровыми лицами, но и больными с ограниченным псориазом и больными, имеющими распространенную форму заболевания без признаков МС, наблюдалась более выраженная готовность как общих Т-лимфоцитов, так и Т-хелперов и Т-супрессоров продуцировать ИЛ-2, ИЛ-4 и ИНФ- γ .

Проведенный нами анализ динамики циркулирующих и внутриклеточных интерлейкинов при различных формах псориаза и сопутствующем метаболическом синдроме свидетельствует о непосредственном их участии в механизмах развития заболевания и особой роли в специфическом воспалительном процессе, что согласуется с результатами других научных исследований.

Так, установленное нами повышение концентрации в крови ИЛ-1 β при различных формах псориаза поддерживает мнение большинства исследователей,

отмечающих, что при псориазе концентрация циркулирующего ИЛ-1 возрастает, и усиление синтеза ИЛ-1 является ключевым иммунологическим механизмом при псориазе (Кунгуров Н.В. и соавт., 2002; Курдина М.И., 2004; Steude J. et al., 2002).

Известно, что ИЛ-2 является важнейшим регулятором иммунного ответа и обладает выраженными иммуностимулирующими свойствами (Курдина М.И., 2004). ИЛ-2 - стимулятор роста всех видов Т-лимфоцитов и играет ключевую роль в инициации иммунных воспалительных реакций с участием Т-лимфоцитов и цитокинов, которые лежат в основе развития повреждения при псориазе (Сускова В.С. и соавт., 2006).

Проведенные нами исследования подтверждают увеличение процента $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-2, у больных псориазом в зависимости от степени распространенности кожного процесса и наличия сопутствующей патологии, в частности метаболического синдрома.

Важная роль в воспалительном процессе при псориазе, как установлено в настоящей работе, принадлежит интерлейкинам -6, -8, активность которых также определяется тяжестью течения кожного процесса у больных и наличием признаков метаболического синдрома, что подтверждает данные литературы (Asadullah K. et al., 1999; Jacob S.E. et al., 2003).

Ранее было показано, что при псориазе уровень ФНО- α повышается не только в крови, но и в псориазных бляшках (Бадюкин В.В., 2005). При этом уровень ФНО- α коррелирует с тяжестью клинических проявлений псориаза (Victor F.L. et al., 2003). Усиленная пролиферация кератиноцитов при псориазе в значительной мере определяется повышенной продукцией ФНО- α и эпидермального фактора роста (Хайрутдинов В.Р. и соавт., 2007; Nickoloff B.J., 2000).

Установленные в настоящем исследовании более высокий уровень циркулирующего ИЛ-17 и повышенная индукция ИЛ-17 $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоцитами у пациентов с распространенной формой псориаза и признаками метаболического синдрома, в отличие от здоровых лиц и больных с ограниченной и распространенной формой заболевания без признаков МС, свидетельствуют о

выраженной активации Th1-лимфоцитов. ИНФ- γ обладает не только противовирусной активностью, но и способностью активировать моноциты и макрофаги, вызывать пролиферацию В-лимфоцитов и стимулировать синтез IgE. В работе С.С. Олейник (2007) также было обнаружено повышение уровня ИНФ- γ в плазме крови у больных с различными формами псориаза. По данным А.С. Бельтюковой (2009), его уровень у больных псориазом выше, чем у пациентов с атопическим дерматитом и склеродермией, что свидетельствует о дисбалансе регуляции иммунного ответа.

В отношении ИЛ-4, циркулирующего в крови больных псориазом, данные противоречивы. Так, уровень ИЛ-4, как противовоспалительного медиатора, в стационарную фазу псориаза может быть выше, чем у здоровых лиц и больных в прогрессирующей фазе (Саруханова А.Г., 2003). С другой стороны, в ранней фазе воспаления Т-лимфоциты, активируемые при посредстве ИЛ-1 и ФНО- α , интенсивно продуцируют ИЛ-2 и ИЛ-4, от которых во многом зависят интенсивность и продолжительность воспалительного процесса (Маркушева В.А. и соавт., 2004; Rajiv J. et al., 2004).

Собственные исследования свидетельствуют о том, что в крови больных псориазом и метаболическим синдромом отмечается самый высокий уровень как провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , -6, -8, ФНО- α , ИНФ- γ), так и противовоспалительного ИЛ-4. Так, наиболее значительная концентрация ИЛ-4 в крови определяется у пациентов с псориазом и МС – в 4,8 раза выше, чем в контрольной группе. У больных с распространенным псориазом без признаков МС и с ограниченной формой заболевания уровень ИЛ-4 в крови был выше уровня в группе здоровых лиц в меньшей степени – в 2,5 и 1,2 раза соответственно. Установлена и повышенная продукция ИЛ-4 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитами, также наиболее выраженная у больных с псориазом и метаболическим синдромом.

В последние годы накапливаются данные о том, что ИЛ-4 обладает провоспалительным потенциалом, о чем подробно изложено в систематическом обзоре Y.W. Lee et al. (2010) на примере исследований в области атерогенеза. В частности, установлено, что ИЛ-4 повышает выработку ИЛ-1 β , ФНО- α и молекул

адгезии VCAM-1 в эндотелии (Barks J.L. et al., 1997), а также ускоряет апоптоз эндотелиоцитов (Lee Y.W. et al., 2004). Кроме того, описано стимулирующее, дозозависимое влияние ИЛ-4 на экспрессию ИЛ-6 в эндотелиальных клетках (Lee Y.W. et al., 2006). Наряду с этим, было показано, что ИЛ-4 является селективным стимулятором генерации активных форм кислорода, потенцируя, тем самым, оксидативный стресс, являющийся патогенетическим механизмом многих заболеваний (Lee Y.W. et al., 2010).

Таким образом, активация провоспалительных цитокинов, с одной стороны, свойственна псориазу как заболеванию воспалительного генеза, с другой – является закономерным процессом в условиях избыточного накопления висцеральной жировой ткани, клетки которой производят большое количество адипоцитокинов (Chiricozzi A. et al., 2016; Coimbra S. et al., 2016). Полученные нами данные убедительно свидетельствуют о том, что присутствие метаболического синдрома значительно усиливает провоспалительный статус больных псориазом.

Общеизвестно, что в механизмах развития псориаза принимают участие как специфические, например, иммунные, так и неспецифические механизмы, включающие ЦНС, вегетативную нервную систему, эндокринную систему, что в итоге формирует единую функционирующую систему, составляющие компоненты которой взаимодействуют друг с другом.

Так, эндокринная теория псориаза наиболее тесно связана с метаболической, иммунной и психогенной теориями псориазического поражения кожи. Функциональные нарушения эндокринной системы имеют немаловажное значение в возникновении и развитии псориаза, однако вопросы о роли гормонов при данном заболевании и о связи эндокринных нарушений с его патогенезом изучены недостаточно и противоречивы (Бобынцев И.И. и соавт., 2007; Naldi L., 1996). Теория «стрессогенного» псориаза позволяет рассматривать его не только как результат психогенных изменений при стрессе, но и, прежде всего, как результат нарушения работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового аппарата (Бобынцев И.И. и соавт., 2007), обеспечивающего передачу регулирующих

воздействий от центральной нервной системы к иммунной, эндокринной и другим системам в условиях стресса.

Уже в раннюю стадию обострения псориаза в крови пациентов отмечаются высокие концентрации катехоламинов и, особенно, норадреналина, что может являться причиной запуска нарушений липидного и углеводного обменов (Федоров С.М., 2001). В случаях, когда отмечалось снижение синтеза АКТГ и кортизола, наблюдалось также и снижение секреции лей-энкефалина и соматотропного гормона, то есть изменения в стресс-лимитирующей системе (Скрипкин Ю.К. и соавт., 1999).

Многими исследователями установлено, что у лиц с метаболическим синдромом также имеют место нарушения регуляции функционирования гормональной оси «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников» (Góth M. et al., 2005; Baudrand R., Vaidya A., 2015), при этом отмечается, что механизмы данной дисрегуляции пока не изучены.

Известно, что высокий уровень АКТГ в крови (Беловол А.Н., 2010) и низкая реакция на экзогенный АКТГ (Довжанский С.И. и соавт., 1992) служат маркером истощения коры надпочечников. В то же время, имеются данные о том, что собственно уровень кортизола повышен примерно вдвое по сравнению с нормой в прогрессирующую стадию псориаза (Кетлинский С.А., 2008) и снижен в стационарную фазу (Dogan P. et al., 1989), а кортизол, как известно, способен активировать пролиферацию кератиноцитов *in vitro* (Химкина Л.Н. и соавт., 2008). О важной роли кортизола в патогенезе псориаза говорит и то, что его ятрогенное угнетение вызывает резкое обострение псориаза (Bittiner S.B. et al., 1988).

По результатам нашей работы, в группе пациентов с ограниченным псориазом не было достоверных отличий от контрольной группы по уровню в крови кортизола и АКТГ. У больных с распространенным псориазом без признаков МС по сравнению со здоровыми лицами уровень в крови кортизола был значимо ниже в 1,4 раза, а АКТГ - выше в 1,5 раза. При наличии признаков МС у пациентов с псориазом уровень кортизола в крови был меньше, чем в контрольной группе, в 1,8 раза, а уровень АКТГ - выше в 2 раза. Полученные в настоящем исследовании

данные об уменьшении концентрации кортизола в крови больных псориазом, выраженном в большей степени при наличии признаков МС, подтверждают тот факт, что секреторная активность коры надпочечников снижается с течением заболевания.

Из литературных источников известно, что высокий уровень АКТГ может быть связан не только с усилением секреторной функции гипофиза, но и с тем, что АКТГ, пролактин и мелатонин могут вырабатываться непосредственно в коже (Nash P., 2005).

Наблюдаемое в нашем исследовании увеличение уровня плазменного АКТГ у больных псориазом, особенно при сочетании его с метаболическим синдромом, свидетельствует о стимуляции гипоталамо-гипофизарной системы в условиях обострения заболевания и, по-видимому, является защитно-приспособительной реакцией организма, направленной на ослабление развивающегося иммунного воспаления.

В физиологических условиях и в условиях патологии общепризнана взаимосвязь психической сферы, нервной системы и состояния кожи как на уровне целостной медицинской концепции, так и с позиций клинического, психосоматического, анатомо- и нейрофизиологического подходов. Анализ литературы свидетельствует о том, что проблема психоэмоциональных расстройств при псориазе на современном этапе очень важна и актуальна. Псориаз связан с разнообразными психологическими проблемами, которые требуют дальнейшего комплексного изучения (Kirby B. et al., 2001; Moon H.S. et al., 2013).

D. Tordeurs et al. (2001) пришли к выводу, что пациенты, страдающие псориазом, имеют большую, нежели люди с другими заболеваниями кожи, тенденцию жаловаться на состояние здоровья: беспокойство, раздражительность, повышенную утомляемость, нарушение сна, ухудшение настроения и снижение работоспособности (Cloote H., 2000; Fried R.G., 2002). Индивидуум, живущий с хроническим состоянием псориазического процесса, из-за социальных и психологических эффектов испытывает постоянный психологический дистресс,

влияющий в свою очередь на течение заболевания (Griffiths C.E., Richards H.L., 2001).

Известно, что тревожные расстройства и депрессия могут быть причиной псориаза, но и сам псориаз, нередко сопровождающийся обширными и уродующими поражениями кожи (Fried R.G. et al., 1995), способен вызывать тревогу и депрессию как обезображивающая болезнь (Fried R.G. et al., 1995; Richards H.L. et al., 2001). В исследованиях Gupta M.A. et al. (1995) высокие уровни депрессии по самооценке пациентов коррелировали с серьезностью псориаза.

В настоящем исследовании дан анализ выраженности тревожно-депрессивных расстройств в сравниваемых группах больных псориазом, подтверждающий приведенные выше литературные сведения. Так, отмечено, что даже у пациентов с ограниченным псориазом уровни тревоги и депрессии были выше, чем в контрольной группе, соответственно в 1,5 и 1,4 раза, а у больных с распространенным псориазом без признаков МС уровень тревоги был выше относительно группы здоровых лиц в 3,5 раза, уровень депрессии – в 2,7 раза. При наличии признаков МС у больных с псориазом уровень тревоги превышал таковой у здоровых лиц в 4,6 раза, а уровень депрессии – в 3,2 раза.

Подобным образом выглядели результаты тестирования личностной и реактивной тревожности. У пациентов с ограниченной формой заболевания уровни ЛТ и РТ по сравнению с группой контроля были повышены соответственно в 1,8 и 1,4 раза, у больных с распространенной формой псориаза без признаков МС - в 3,5 и 2,1 раза соответственно, и, в наибольшей степени, уровень исследуемых параметров регистрировался у больных с псориазом и МС – повышение соответственно в 4,8 и 2,8 раза.

Общеизвестно, что одним из гуморальных факторов, осуществляющих взаимосвязь между иммунной и эндокринной системами, являются опиоидные пептиды мозга, представляющие собой биологически активные вещества белковой природы, участвующие в нейромедиаторных и модуляторных процессах мозга. Совокупность эндогенных опиоидных пептидов и их рецепторов формирует эндогенную опиоидную систему (Смагин В.Г. и соавт., 1983; Olson G.A. et al.,

1985), контролирующие аффективные состояния, возникающие в ответ на внешние и внутренние раздражители (Бахарев В.Д., 1989).

В физиологических условиях опиоидные пептиды влияют на активность регуляторных систем и процессов, меняя метаболизм, энергетику клетки, активность высшей нервной, иммунной, эндокринной систем, дыхательного центра и сердечно-сосудистой системы. Энкефалины и эндорфины защищают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему от истощения, что приводит к предотвращению повреждающих последствий стресса (Смагин В.Г. и соавт., 1983; Olson G.A. et al., 1985). Механизм действия всех внутримозговых пептидов принципиально одинаков - это преимущественное участие в синаптической передаче. Вероятным механизмом осуществления стрессовых влияний на состояние кожи считается участие нейропептидов и их рецепторов в передаче импульсов между ЦНС, клетками кожи и иммунной системой. Вышеизложенное свидетельствует о чрезвычайной важности и целесообразности дальнейшего изучения функционирования опиоидной системы головного мозга, в частности β -эндорфина, являющегося одним из наиболее важных эндогенных опиоидов, синтезирующихся в гипофизе и секретируемых в кровь (Бахарев В.Д., 1989), для установления его роли в патогенезе псориаза.

Обращает на себя внимание, согласно полученным нами данным, тот факт, что выраженность тревожно-депрессивных расстройств у больных псориазом коррелирует со снижением в крови уровня β -эндорфина. Так, в группе пациентов с ограниченной формой псориаза, где повышение уровня тревоги и депрессии было наименьшим (по сравнению с другими группами больных), уровень β -эндорфина в крови был ниже, чем в группе контроля, на 12,9%. При распространенном псориазе без признаков МС концентрация β -эндорфина в крови была меньше, чем у здоровых лиц, на 41,1%, а при наличии признаков МС – на 48,2%.

Уменьшение в крови содержания опиоидного нейропептида – β -эндорфина указывает на угнетение антистрессорных процессов в организме больных псориазом, в особенности при сочетании с МС, что требует их терапевтической коррекции. Роль эндогенных опиоидных пептидов (эндорфинов и энкефалинов) в

патогенезе псориаза к настоящему времени трактуется неоднозначно. Так, в работах Л.В. Куц (2013) установлено повышение уровня β -эндорфина в крови у больных с прогрессирующей стадией распространенного псориаза и наличием кожного зуда, в то время как у пациентов, не отмечавших зуда, уровень β -эндорфина, напротив, был снижен. Полученные нами данные о снижении уровня β -эндорфина в крови указывают на активацию стресс-реализующей системы организма у больных псориазом, выраженную в наибольшей степени при сопутствующем метаболическом синдроме.

В настоящем исследовании для оценки интегральной характеристики кожного процесса у больных псориазом был использован индекс PASI. Наименьшее значение данного показателя было отмечено у пациентов с ограниченной формой заболевания ($9,6 \pm 0,01$ балла). У больных с распространенным псориазом, не имевших проявлений МС, уровень индекса PASI оказался выше в 1,2 раза, а при наличии признаков МС – в 1,4 раза. Таким образом, в сопоставимых группах пациентов с псориазом наличие метаболического синдрома ассоциировалось с более тяжелыми клиническими проявлениями дерматоза.

Влияние метаболического синдрома на течение псориаза изучено недостаточно. В ряде исследований показано, что с увеличением числа компонентов МС отмечается нарастание тяжести кожных проявлений заболевания (Kothiwala S.K. et al., 2016; Uczniak S. et al., 2016). При этом, у пациентов с псориазом часто наблюдается повышение частоты развития артериальной гипертензии, абдоминального ожирения и сахарного диабета. По данным некоторых авторов, выраженность и тяжесть кожных проявлений псориаза увеличивается по мере увеличения степени ожирения (Liakou A.I., Zouboulis C.C., 2015). Накапливается все больше данных о том, что псориаз и МС объединяет комплекс метаболических факторов, генетических предпосылок и патогенетических механизмов (Лыкова С.Г. и соавт., 2017; Gisondi P. et al., 2010). Несомненно, что гиперпродукция жировой тканью провоспалительных цитокинов, оксидативный стресс и инсулинорезистентность при метаболическом синдроме

оказывают амплифицирующий эффект на дерматологические проявления псориаза.

Проанализировав качество жизни больных псориазом, мы установили, что отрицательное воздействие заболевания было наименьшим при ограниченной форме заболевания ($10,3 \pm 1,24$ балла). Значение ДИКЖ в группе пациентов с распространенным псориазом без МС по сравнению с его величиной при ограниченной форме заболевания было больше в 2,1 раза, а при псориазе с МС - в 2,7 раза, что подтверждает литературные данные (Соколова Е.Е., Мартынов А.А., 2007). Наиболее выраженные эмоциональные расстройства, негативно влияющие на качество жизни больных псориазом, были отмечены при локализации высыпаний на коже лица, шеи и области половых органов (Armstrong A.W. et al., 2012; Khaja A. et al., 2014).

Для более углубленного изучения особенностей псориаза, сочетающегося с метаболическим синдромом, нами был проведен корреляционный анализ связей компонентов МС и клинико-лабораторных показателей. Выявлено наличие слабых, но статистически значимых положительных корреляций показателя абдоминального ожирения - ОТ с индексом PASI, уровнями депрессии и тревоги, личностной и реактивной тревожности, уровнями циркулирующих цитокинов (ИЛ- 1β , -4, -6, -8, ФНО- α , ИНФ- γ), лептина, кортизола, окисленных ЛПНП, триглицеридов, с общей оксидативной способностью крови, инсулинорезистентностью, продукцией внутриклеточных цитокинов (ИЛ-2, -4, ИНФ- γ от $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоцитов). Отрицательные корреляции слабой силы были найдены с уровнями β -эндорфина крови, ХС ЛПВП, состоянием антиоксидантной системы (ОАС, СОД). Отмечено, что увеличение ОТ ассоциировалось со снижением качества жизни пациентов. То есть, можно заключить, что абдоминальное ожирение у больных псориазом потенцирует весь комплекс изученных в данном исследовании патогенетических механизмов заболевания.

Корреляционный анализ связей индекса инсулинорезистентности HOMA-IR с рядом клинико-лабораторных характеристик пациентов позволил установить, что

значение НОМА-IR имело весьма сильную прямую корреляцию с такими показателями, как уровень ИЛ-2 от $CD4^+$ ($R=0,92$) и значение ДИКЖ ($R=0,91$). Положительная корреляция индекса НОМА-IR умеренной силы обнаружена с уровнями лептина крови, триглицеридов, цитокинов ИЛ-1 β , -4, -6, -8, ФНО- α , ИНФ- γ ; показателями окислительного стресса (ЛПНП-ок., ООС), уровнями кортизола крови, тревогой и депрессией, уровнями личностной и реактивной тревожности, а также с внутриклеточными цитокинами (ИЛ-2, индуцируемый $CD3^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитами; ИЛ-4 и ИНФ- γ , индуцируемые $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоцитами). Слабая, но статистически значимая прямая корреляция выявлена с уровнями гликированного Нб, общим ХС и ХС ЛПНП, коэффициентом атерогенности. Отрицательная корреляция умеренной силы обнаружена с показателями антиоксидантной системы (ОАС, СОД), уровнями β -эндорфина крови и ХС ЛПВП.

Обращает на себя особое внимание тесная прямая корреляция индекса НОМА-IR с уровнем лептина крови ($R=0,69$). Поэтому представляется вполне закономерным, что связи лептина с клинико-лабораторными характеристиками больных псориазом и МС имеют весьма сходный характер с теми, которые были обнаружены для показателя инсулинорезистентности.

Действительно, исследования показали, что уровень лептина крови имеет весьма сильную прямую корреляционную связь с уровнем ИЛ-2, индуцируемого $CD4^+$ -лимфоцитами, и показателем качества жизни пациентов. Сильная положительная связь обнаружена также с тревожно-депрессивными расстройствами, с циркулирующими (ИЛ-1 β , -4, -6, -8, ФНО- α , ИНФ- γ) и внутриклеточными (ИЛ-2, индуцируемый $CD3^+$, $CD8^+$ -лимфоцитами; ИЛ-4 и ИНФ- γ , индуцируемые $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоцитами) цитокинами, показателями окислительного стресса (ООС, ЛПНП-ок.), с уровнями триглицеридов крови, С-пептида, кортизола, личностной и реактивной тревожности. Умеренная прямая корреляция лептина крови регистрировалась с уровнями инсулина крови, гликированного Нб, индекса НОМА-IR, общего ХС крови, индексом PASI, а слабая, но статистически достоверная – с уровнем ХС ЛПНП и ОТ. Сильная отрицательная корреляция уровня лептина крови отмечена с показателями

антиоксидантной системы (ОАС, СОД) и уровнем β -эндорфина, умеренная – с уровнем ХС ЛПВП, слабая, но статистически значимая - с коэффициентом атерогенности.

Таким образом, представленные нами материалы исследования метаболического, оксидативного, иммунного, нейроэндокринного, психоэмоционального, клинического статусов у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом подтверждают, что генетические дефекты при действии триггерных факторов через период адаптационной перестройки в дальнейшем реализуются в срыв защитно-приспособительных механизмов, что ведет к нарушению естественного функционирования регуляторных систем организма и развитию порочного круга с формированием двух основных патологических очагов - в центральной нервной системе и коже, взаимно связанных и негативно действующих друг на друга через целую систему регуляторных механизмов, нормальное функционирование которых также дезорганизовано, и такое патологическое состояние организма не способно корректироваться обычной стандартной терапией. Особенности патофизиологических нарушений у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом представлены на схеме 2.

Следующий этап анализа полученных в ходе исследования данных был посвящен сравнению эффективности 6-ти различных методик лечения 312 пациентов, страдавших распространенным псориазом и метаболическим синдромом.

С учетом вышеизложенного о положительной динамике исследуемых показателей метаболического, оксидативного, иммунного, нейроэндокринного, психоэмоционального, клинического статусов и ДИКЖ, полученных нами в процессе использования нескольких терапевтических программ (глава 4), мы предприняли попытку одновременного применения медикаментозного (апремиласт, семакс) и немедикаментозного (НИЛИ) воздействий в лечении больных псориазом с МС на фоне стандартной терапии.

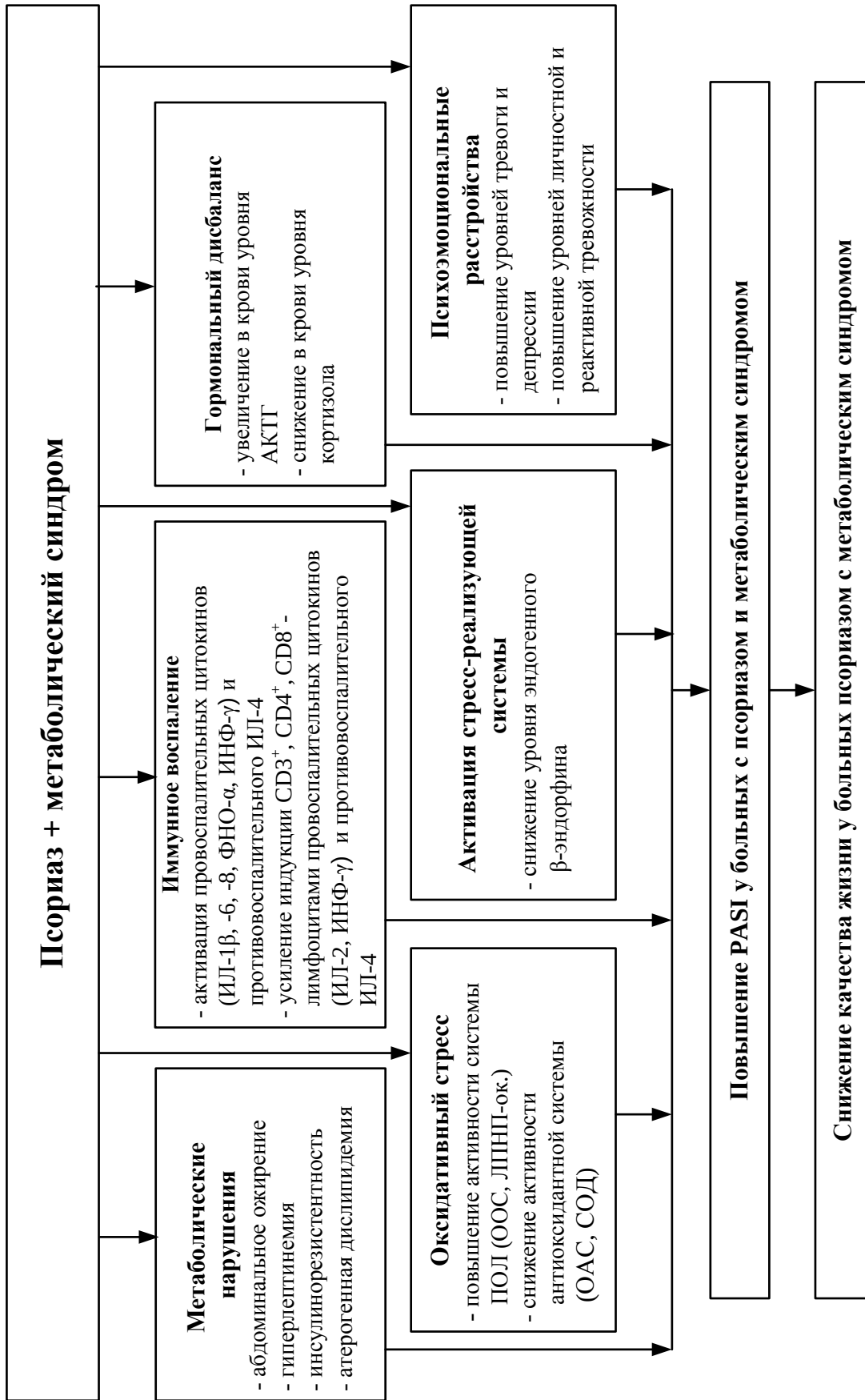


Схема 2 - Особенности патофизиологических нарушений у больных псориазом с сопутствующим МС

Других работ, подтверждающих использование указанной комбинации медикаментозных и немедикаментозных средств в лечении больных псориазом на фоне метаболического синдрома, в базах данных обнаружить не удалось.

Дополнительное назначение апремиласта, семакса и курсов низкоинтенсивного лазерного излучения, как показано в настоящем исследовании, имело результатом коррекцию метаболических, оксидативных, иммуновоспалительных, психонейроэндокринных нарушений и клинических проявлений.

Так, при анализе динамики антропометрических показателей, характеризующих состояние абдоминального ожирения как компонента метаболического синдрома, установлено, что в группе СМТ через 3 месяца лечения произошло уменьшение окружности талии на 2,0 см. Более значительно (и эквивалентно) уменьшился показатель ОТ в группах С+СМТ и НЛОК+СМТ – на 5,0 см и 5,0 см соответственно, а в группах А+СМТ и А+С+СМТ на 5,3 см и 5,7 см соответственно. Наиболее выраженным оказалось уменьшение ОТ в группе А+С+НЛОК+СМТ – на 8,5 см. Что же касается общего ожирения, определяемого по величине ИМТ, то во всех группах произошло его снижение на 0,74-3,4 кг/м², в наибольшей степени - у больных группы А+С+НЛОК+СМТ.

В данном исследовании уменьшение выраженности абдоминального ожирения у больных псориазом с диагностическими признаками метаболического синдрома на фоне комплексной терапии позволяет объяснить динамика уровня лептина крови. Исходно, как было показано в 3-й главе, у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом отмечался самый высокий уровень в крови лептина. Полученные данные свидетельствуют о том, что все лечебные методики позитивно влияли на динамику уровня лептина крови у больных псориазом и метаболическим синдромом. Коррекция гиперлептинемии была наименьшей в группе СМТ, где зарегистрировано снижение уровня лептина крови через 1 месяц лечения на 9,8%, но более выраженной и сопоставимой оказалась в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ, где уменьшение концентрации лептина в крови составило соответственно 35,8%; 32,5%; 37,8%; 33,4% и максимальной была в группе комбинированного лечения – снижение на 57,8%.

Согласно традиционным взглядам, лептин в физиологических условиях выступает в качестве «гормона насыщения» (Lago F., 2009; Kelesidis T., 2010), а отмечающееся у лиц с ожирением повышение его плазменной концентрации, на первый взгляд, является парадоксальным. Однако, имеются данные о том, что у лиц с алиментарным ожирением, развивающимся вследствие избыточного приема пищи, формируется лептинорезистентность, подобно развитию инсулинорезистентности при сахарном диабете 2-го типа, что приводит к гиперлептинемии (Чубенко Е.А. и соавт., 2011). Учитывая это, есть основания полагать, что снижение уровня лептина крови под влиянием ингибитора фосфодиэстеразы 4, регуляторного пептида семакса и низкоинтенсивного лазерного излучения способствует профилактике переедания у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом.

Исходя из данных ряда исследований о наличии общих патогенетических черт метаболического синдрома и псориаза, заключающихся в нарушении регуляции обмена углеводов, липидов, а также отдельных нейроэндокринных и иммунных функций организма (Mantzoros C.S., 2001; Blüher S., 2009), большой интерес представляла оценка влияния проводимой терапии на комплекс клинико-лабораторных характеристик пациентов с псориазом и МС.

Динамика показателей углеводного обмена у больных с псориазом и МС при различных вариантах лечения выглядела следующим образом. Исходный уровень тощачковой глюкозы в группе СМТ через 1 месяц лечения снизился лишь на 6,4%, в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ соответственно на 17,2%; 15,9%; 19,3%; 17,5%, более значительно - в группе А+С+НЛОК+СМТ – на 31,3%, что соответствовало уровню глюкозы у здоровых лиц. Динамика уровня в крови HbA1c в сравниваемых группах выглядела через 3 месяца лечения аналогично. Исходно повышенная у больных с псориазом и МС концентрация инсулина в крови через 1 месяц лечения менее всего уменьшилась в группе СМТ - на 7,7%, в большей степени в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ - соответственно на 22,1%; 19,8%; 24,5%; 19,5%, а в группе комбинированной терапии (А+С+НЛОК+СМТ) – на самую большую величину – на 40,5%. Изменения уровня

С-пептида в крови больных с псориазом и МС выглядели сопоставимо с динамикой инсулина.

Наиболее важный параметр, характеризующий нарушение углеводного обмена при метаболическом синдроме – индекс инсулинорезистентности НОМА-IR. Такой вид лечения, как СМТ, оказал слабое влияние на данный показатель: его снижение через 1 месяц лечения составило лишь 13,5%. В группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ снижение НОМА-IR было более выраженным и сопоставимым – на 35,8%; 32,7%; 38,6%; 33,2% соответственно, а в группе А+С+НЛОК+СМТ оно оказалось наибольшим – на 54,3%.

Таким образом, комплексное лечение при псориазе, протекающем с метаболическим синдромом, в отличие от стандартной медикаментозной и других предлагаемых видов терапии, способно уменьшить гиперинсулинемию и инсулинорезистентность.

В литературе имеются отдельные сообщения о том, что при применении пептидных биорегуляторов улучшается состояние углеводного обмена (Батян А.Н. и соавт., 2016), в частности, нормализуется уровень глюкозы, С-пептида в сыворотке крови у больных с диабетической ретинопатией (Шилкин Г.А. и соавт., 2003). Также в эксперименте со стрептозотоцининдуцированным сахарным диабетом выявлен положительный эффект низкоинтенсивного лазерного излучения с частотой следования импульсов 1500 Гц на основные показатели развития сахарного диабета 1 типа (Лучкина О.А., 2009).

У обследованных пациентов с распространенным псориазом и МС (глава 3) исходно определялась дислипидемия атерогенного типа с повышением в крови уровней общего холестерина, ХС липопротеинов низкой плотности, индекса атерогенности. Кроме того, присутствие метаболического синдрома у больных псориазом сопровождалось гипертриглицеридемией и снижением уровня ХС липопротеинов высокой плотности.

Исходный уровень в крови общего ХС при лечении больных псориазом с МС через 1 месяц лечения менее всего снизился в группе СМТ - на 7,8%, в большей степени (и эквивалентно) – в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ

соответственно на 17,6%; 16,6%; 19%; 16,8%, а наиболее выражено - в группе комплексной терапии (А+С+НЛОК+СМТ) – на 30,8%. Концентрация в крови ХС ЛПНП через 1 месяц лечения снизилась в группе СМТ на 7,9%, а в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ соответственно на 21,4%; 19,7%; 25,2%; 21,4%, и в группе комбинированной терапии А+С+НЛОК+СМТ – на 37,4%. Уровень в крови антиатерогенного ХС ЛПВП в группе СМТ вырос на 14,6%, в группах А+СМТ – на 33%, С+СМТ – на 28,9%, А+С+СМТ – на 35,6%, НЛОК+СМТ – на 29,5%, А+С+НЛОК+СМТ – на 48,3%. Через 1 месяц лечения коэффициент атерогенности у больных с псориазом и МС под влиянием лечения снизился в группе СМТ - на 21,7%, в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ соответственно на 42,7%; 40,1%; 45,2%; 41,3% (эквивалентно), а наиболее выражено – в группе комплексной терапии – на 62,3%. Уровень триглицеридов в крови больных псориазом с МС через 1 месяц лечения снизился в группе СМТ на 9,3%, в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ (сопоставимо) - на 23,7%; 24,5%; 27,7%; 24%, а самое значительное снижение зарегистрировано в группе А+С+НЛОК+СМТ – на 40,6%.

Нами было получено, что традиционная медикаментозная терапия, назначаемая больным псориазом, оказывается недостаточно эффективной у пациентов с метаболическим синдромом, липидный профиль крови которых характеризуется проатерогенными сдвигами. Указанные липидные нарушения наиболее эффективно корригировались с помощью комплексной методики лечения (А+С+НЛОК+СМТ). Обратило на себя внимание, что при данном лечении пациентов с псориазом и МС без применения наиболее эффективных гиполипидемических средств из группы статинов, удалось снизить в крови уровень ХС ЛПНП на 37,4%, а уровень ХС ЛПВП повысить на 48,3%.

При этом нужно учитывать, что статины способны снизить уровень ХС ЛПНП на 35-50% (в зависимости от дозы), а уровень триглицеридов – всего на 7-15% (Grundy S.M., 2007). Они также мало влияют на уровень ХС ЛПВП (повышают всего на 5-10%). Следовательно, включение в комплексную терапию больных

псориазом и метаболическим синдромом апремиласта, семакса и НИЛИ оказывает достаточно выраженный гиполипидемический эффект.

Данные ряда авторов свидетельствуют о позитивном воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения на липидный спектр крови больных ИБС (Карпенко О.М., 2004; Васильев А.П. и соавт., 2015). Механизмы антиатерогенного эффекта низкоинтенсивного лазерного излучения в литературе обсуждаются (Попов К.В., 2005). Отмечается, что лазерное излучение оказывает стимулирующее действие на липопротеин-липазу, что потенцирует окисление жирных кислот и торможение их синтеза. Под влиянием НИЛИ происходит активация также и ГМГ-КоА-редуктазы, вследствие чего синтез ХС в печени не снижается, что приводит к повышению уровня ХС ЛПВП. В свою очередь, это стимулирует обратный транспорт ХС ЛПНП в печень и способствует снижению содержания триглицеридов в составе транспортных липопротеинов.

В доступной литературе имеются указания о положительном влиянии лазерного излучения на метаболические процессы у больных псориазом. Однако, исследований по эффективности использования апремиласта, семакса и лазеротерапии в отношении коррекции липидных нарушений у больных псориазом с метаболическим синдромом в доступной литературе не встречается.

При анализе влияния различных методик лечения больных псориазом и метаболическим синдромом на состояние окислительных процессов и активность антиоксидантной системы организма было установлено, что общая окислительная способность сыворотки крови в группе СМТ не менялась. В группах пациентов, получавших апреиласт (А+СМТ) и лазеротерапию (НЛОК+СМТ) данный показатель через 1 месяц лечения снизился в равной степени – соответственно на 26,5% и 27,6%. В группах С+СМТ и А+С+СМТ снижение ООС крови оказалось более существенным: соответственно на 37,7% и 42,4%, а самым большим оно было в группе А+С+НЛОК+СМТ– на 56,5%.

У больных псориазом и МС уровень в крови окисленных ЛПНП, представляющих собой продукт перекисного окисления липидов, в группе СМТ через 1 месяц лечения также не изменился. В группах А+СМТ и НЛОК+СМТ

данный показатель уменьшился в равной степени – на 22,6% и 23,4% соответственно. В группах С+СМТ и А+С+СМТ снижение ЛПНП-ок. было более значимым и составило соответственно 34,2% и 37,1%, а в группе комплексной терапии оказалось максимальным – снижение на 48,3%.

Динамика общей антиоксидантной способности сыворотки крови при лечении больных псориазом с МС выглядела следующим образом. В группе СМТ через 1 месяц лечения она не изменилась. В группах пациентов, получавших апремиласт и лазеротерапию (А+СМТ и НЛОК+СМТ), данный показатель вырос наполовину - на 57,4% и 53,4% соответственно. Еще более значительный прирост ОАС отмечен в группе С+СМТ – на 74,5% и особенно в группе А+С+СМТ – на 85,3%. В группе комплексной терапии (А+С+НЛОК+СМТ) значение ОАС сыворотки крови увеличилось более чем в 2 раза – на 107,6%.

Через 1 месяц лечения уровень супероксиддисмутазы в группе СМТ статистически значимо не изменился. При лечении больных псориазом и МС с дополнительным применением апремиласта и лазеротерапии увеличение активности СОД в группах А+СМТ и НЛОК+СМТ было сопоставимым - на 65,6% и 63,6% соответственно. Более значительно выросла активность данного фермента в группе С+СМТ – на 78,1% и особенно в группе А+С+СМТ – на 93,8%. Самым существенным было увеличение концентрации СОД в группе А+С+НЛОК+СМТ – на 112,1%.

Следовательно, наиболее эффективно снизить повышенную активность процессов ПОЛ и активировать антиоксидантную систему крови позволили лечебные методики с комплексным применением апремиласта, семакса и НИЛИ на фоне стандартной терапии.

Результаты наших исследований согласуются с литературными данными о позитивном воздействии семакса и НИЛИ на систему ПОЛ и антиоксидантную защиту организма. Так, известно, что важным фактором естественной профилактики стрессовых повреждений является восстановление окислительных процессов в системе ПОЛ и антиоксидантной системе, непосредственно защищающей клеточные мембраны от повреждения, и активация антиоксидантных

ферментов (прежде всего СОД) ограничивает стимуляцию свободно-радикального окисления при стрессе (Берсудский С.О., 2001).

Установлено, что семакс может предотвращать повреждение плазматической мембраны и способствовать восстановлению ее целостности в уже поврежденных клетках (Сафарова Э.Р. и соавт., 2002). Основным антиоксидантным механизмом действия семакса признано угнетение образования оксида азота, обусловленное как прямым действием препарата на молекулярные триггерные механизмы, так и его опосредованным влиянием через нормализацию баланса цитокинов и повышение уровня противовоспалительных факторов (Гривенников И.А. и соавт., 1999; Сафарова Э. Р. и соавт., 2002). В отношении благоприятного влияния семакса на процессы ПОЛ при дерматозах известны лишь единичные работы. Так, А.С. Желтышевой (2011) было продемонстрировано повышение активности антиоксидантной системы организма и снижение интенсивности процессов ПОЛ при лечении семаксом больных акне.

В литературе имеются данные, что под влиянием комплексной фармакотерапии с применением семакса у больных псориазом наблюдается нормализация показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты, которые затрагиваются при развитии заболевания (Косарева И.Н. и соавт., 2012). С учетом выявленного корректирующего влияния на ПОЛ показана перспективность применения семакса в плане оптимизации терапии псориаза.

Согласно исследованиям Соловьева А.М. и соавт. (2005), важным механизмом воздействия НИЛИ при хронических заболеваниях кожи является антиоксидантный эффект, который за счет снижения выработки свободнорадикальных комплексов предохраняет клеточные и субклеточные компоненты от повреждения, а также обеспечивает целостность органелл. Положительное влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на динамику основных показателей перекисного окисления липидов у больных с различными формами псориаза подтверждено в исследованиях Кубылинского А.А. (2001). Значительное уменьшение показателей оксидантного статуса под влиянием

комбинированного лечения НИЛИ и артрофоном установлено у больных с псориатическим артритом (Никитин А.В. и соавт., 2012).

Важной составляющей эффективности терапии псориаза при наличии коморбидностей является устранение системного воспаления. При изучении влияния различных терапевтических методик на уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , -6, -8, ФНО- α , ИНФ- γ) и противовоспалительного ИЛ-4 были выявлены некоторые закономерности. Наименьшее воздействие на концентрацию цитокинов в крови оказало проведение стандартного медикаментозного лечения (группа СМТ), в результате которого наблюдалось статистически не достоверное снижение их исходных значений (на 1,1%-3,2%). В группах пациентов, где дополнительно применялись семакс и лазеротерапия через 1 месяц лечения имело место снижение уровней анализируемых показателей соответственно на 33,1%-55,6% и 32,5%-45,2%. Представляет интерес тот факт, что дополнительное к СМТ назначение апремиласта сопровождалось более значимым эффектом их снижения по сравнению с использованием семакса и лазеротерапии, и уменьшение исходных уровней цитокинов составило соответственно 50,4%- 64,2%, а в группе А+С+СМТ – на 57,3%-68,5%. Наиболее выраженный эффект ослабления воспалительного потенциала наблюдался в группе пациентов, получавших комплексную терапию (А+С+НЛОК+СМТ), в которой было отмечено снижение в крови уровня цитокинов на 68,4%-79,3%. Характерно, что уровень ИЛ-1 β и ИЛ-4 в крови больных Пс с МС после комплексной терапии соответствовал уровню данных цитокинов у лиц контрольной группы.

Для оценки влияния проводимой терапии на иммунный компонент воспалительного процесса при псориазе с сопутствующим МС была проанализирована динамика процента Т-общих лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺) и Т-супрессоров (CD8⁺), в которых был индуцирован синтез внутриклеточных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и ИНФ- γ . Установлено, что через 1 месяц лечения процент CD3⁺-лимфоцитов с индукцией ИЛ-2 в группе СМТ снизился статистически не значимо – на 2,7%, в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и

НЛОК+СМТ более выражено и статистически значимо - соответственно на 45,3%; 34,7%; 51,6%; 27,8%. Наибольшее снижение процента $CD3^+$ -лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-2, отмечено в группе А+С+НЛОК+СМТ – на 60,3%. Процент $CD4^+$ -лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-2, под влиянием лечения статистически достоверно не менялся в группе СМТ (снижение на 2,1%), снизился в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ соответственно на 43,2%; 35,9%; 49,5%; 26,3% и в наибольшей степени – в группе комплексной терапии (А+С+НЛОК+СМТ) – на 59,3%. Процент $CD8^+$ -лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-2, при лечении был минимальным и статистически не значимым в группе СМТ (снижение на 3,1%), выраженным в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ – снижение соответственно на 42,4%; 32,5%; 50,4%; 23,6% и максимальным – в группе А+С+НЛОК+СМТ - снижение на 59,2%.

Через 1 месяц терапии при разных видах лечения процент $CD3^+$ -лимфоцитов с продукцией ИЛ-4 в группе СМТ не изменился (снижение на 2,7%), в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ значимо уменьшился соответственно на 59,7%; 48,1%; 67,7%; 38,3%, а в группе А+С+НЛОК+СМТ его снижение составило 78,3%. Процент $CD4^+$ -лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-4, в группе СМТ уменьшился, но статистически не достоверно (на 4,3%), в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ снизился статистически значимо - соответственно на 60,1%; 49,2%; 70,3%; 39,4%, а в группе комплексной терапии максимально - на 80,1%. Процент $CD8^+$ -лимфоцитов с индукцией ИЛ-4 в группе СМТ уменьшился также статистически не значимо (на 2%), в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ снизился достоверно - соответственно на 58,6%; 46,5%; 67,8%; 37,5%, а в группе А+С+НЛОК+СМТ его снижение было максимальным – на 79,5%.

Процент $CD3^+$ -лимфоцитов с индукцией ИНФ- γ под влиянием проводимого лечения не изменился в группе СМТ (снижение на 1,5%), значительно уменьшился в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ (соответственно на 48,4%; 33,8%; 57,4%; 34,7%), а наиболее выраженное его снижение отмечено в группе А+С+НЛОК+СМТ – на 66,8%. Процент $CD4^+$ -лимфоцитов с продукцией ИНФ- γ в

группе СМТ через 1 месяц лечения уменьшился статистически недостоверно (на 3,6%), в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ его снижение было статистически значимым и составило соответственно 47,3%; 34,6%; 58,2%; 32,5%, а в группе А+С+НЛОК+СМТ – 68,4%. Процент CD8⁺-лимфоцитов с продукцией ИНФ- γ при лечении в группе СМТ статистически значимо не изменился (снижение на 3,5%), в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ и НЛОК+СМТ уменьшился на 49,8%; 34,8%; 60,2%; 36,7% соответственно, и в наибольшей степени имело место снижение данной субпопуляции Т-лимфоцитов в группе комплексной терапии – на 71,8%.

Апремиласт достаточно новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита. Публикации по эффективности ингибитора фосфодиэстеразы 4 в нашей стране при псориазе носят единичный характер. Однако, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что апремиласт способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов и уменьшению активности воспалительных процессов. Положительное влияние ингибитора фосфодиэстеразы 4 на течение псориаза было доказано в ряде клинических исследований, например ESTEEM 1 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apreMilast in psoriasis), в котором лечение апремиластом привело к снижению индекса PASI у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом: через 16 недель 75% улучшение PASI значительно чаще наблюдалось у больных, принимавших апремиласт в дозе 30 мг дважды в день (33%), чем при использовании плацебо 5% ($p=0,0001$). В исследовании PALACE 1 апремиласт назначался больным псориатическим артритом в дозе 20 или 10 мг дважды в день. На 16-й неделе 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) ACR20 при использовании препарата в дозах 20 и 30 мг дважды в день отмечалось достоверно чаще, чем у больных, получавших плацебо (в 30,4; 38,1 и 19% случаев; $p=0,0166$ и $p=0,0001$ соответственно). После 52 недель лечения апремиластом ACR20 было достигнуто у 63% больных, принимавших препарат по 20 мг дважды в день, и у 54,6% получавших 30 мг дважды в день (Корсакова Ю.Л., Денисов И.Л., 2016). Однако, исследований по комбинированному использованию апремиласта с лазеротерапией и семаксом в доступной литературе нет.

В отношении семакса, эффективность которого оценивалась в нашем исследовании, имеется положительный опыт его применения в различных областях практической медицины. Так, согласно данным Ивановой Н.Е. и соавт. (2012) семакс оказывает иммуномодулирующее влияние, обусловленное активизирующим воздействием на противовоспалительное звено постишемических реакций за счет сдвига нейромедиаторного баланса в сторону преобладания противовоспалительных агентов (фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин-10) над факторами, подтверждающими воспаление (интерлейкин-8, С-реактивный белок).

Согласно исследованиям Сафаровой Э.Р. и соавт. (2002) семакс вызывает в тканях цепочку метаболических превращений: устраняет дисбаланс цитокинов вследствие уменьшения уровня индукторов воспаления и повышения содержания противовоспалительных и нейротрофических факторов, что приводит к угнетению локальной воспалительной реакции и улучшению трофического обеспечения мозга. Положительное влияние семакса на содержание цитокинов в сыворотке крови отмечено в работе Переверзевой И.В. (2009): при включении препарата в комплексное лечение больных атопическим дерматитом концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , -2, -4, -10 снижались, при этом уровень интерферона- γ увеличивался.

На иммунокорригирующее воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения у больных псориазом указывают также ряд авторов (Шубина А.М. и соавт., 2004; Шахова А.С. и соавт., 2010). Данные литературы о том, что под действием НИЛИ может уменьшаться выработка провоспалительных цитокинов у больных псориазом немногочисленны. Имеются данные о том, что комбинированное лечение НИЛИ и артрофооном у больных с псориатическим артритом способствует восстановлению показателей цитокинового статуса, СРБ, СОЭ (Никитин А.В. и соавт., 2012).

При анализе содержания в крови больных псориазом с МС кортизола - гормона оси «гипофиз-надпочечники» нами было установлено, что его уровень до начала лечения был ниже, чем у больных псориазом без признаков МС. При лечении в группе СМТ не было получено значимых изменений данного показателя

за время 3-х месячного лечения. Через 1 месяц лечения увеличение уровня кортизола в крови отмечено в группах А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ, НЛОК+СМТ соответственно на 17,1%; 27,4%; 31,2%; 18,3%. Более значимое повышение исходного значения кортизола в крови зарегистрировано у больных группы комбинированной терапии (А+С+НЛОК+СМТ) – на 46,6%. Аналогичные соотношения данного показателя в исследуемых группах сохранялись и через 3 месяца лечения. Этот феномен можно объяснить тем, что при определенных условиях (лекарственные воздействия, тяжесть заболевания, наличие признаков метаболического синдрома и другие) кортизол не используется периферическими тканями из-за блокады тканевых кортизоловых рецепторов и накапливается в крови.

Что же касается уровня АКТГ в крови, то во всех группах, кроме СМТ, произошло достоверное его снижение через 1 месяц лечения, регистрируемое до конца 3-го месяца, что свидетельствовало о сохранении механизма регуляции по принципу «обратной связи». В группах А+СМТ и НЛОК+СМТ уровень в крови АКТГ был значимо ниже - соответственно на 21,3% и 20,3%, еще более низким отмечен в группах С+СМТ и А+С+СМТ - снижение соответственно на 29,6% и 32,7% и самым низким оказался в группе комбинированной терапии (А+С+НЛОК+СМТ) – снижение на 43,5%.

При анализе изменений психосоматического статуса пациентов под влиянием различных вариантов лечения была использована методика Цунга с определением уровней тревоги и депрессии и методика Спилбергера-Ханина с определением уровней личностной и реактивной тревожности.

Исходные уровни тревоги и депрессии достоверно снизились через 1 месяц лечения во всех группах больных псориазом с МС, но в различной степени. В количественном отношении уменьшение среднего балла тревоги и депрессии в группе СМТ составило соответственно 30,2% и 27,1%. В группах А+СМТ и НЛОК+СМТ получено сопоставимое снижение данных показателей соответственно на 46,4% и 39,5%; 49,5% и 41,7%, в группах С+СМТ и А+С+СМТ соответственно на 58,1% и 52,5%; 62,1% и 54,3%, а при комбинированной терапии

наиболее значимо – на 77,4% и 68,3%, что свидетельствовало о восстановлении значений исследуемых показателей до уровня здоровых лиц ($p>0,05$ для обоих показателей).

В группе СМТ через 1 месяц лечения отмечены достоверные отличия уровней ЛТ и РТ от исходного значения (снижение ЛТ на 29,3%, РТ на 23,4%). Сопоставимый эффект уменьшения исходных уровней ЛТ и РТ отмечен в группах А+СМТ и НЛОК+СМТ – соответственно на 45,9% и 38,5%; 49,2% и 37,5%. Более выраженное уменьшение уровней ЛТ и РТ наблюдалось в группах С+СМТ и А+С+СМТ – соответственно на 60,3% и 50,6%; 63,3% и 53,7%, но наиболее значимое снижение отмечено в группе А+С+НЛОК+СМТ, составив соответственно 78,3% и 65,4%, что статистически значимо не отличалось от значений данных показателей у лиц контрольной группы ($p>0,05$ для обоих показателей).

Для объяснения полученных данных об уменьшении выраженности тревожно-депрессивных нарушений под влиянием использованных видов терапии следует принять во внимание динамику в крови уровня эндогенного нейропептида β -эндорфина. Оказалось, что при таком варианте терапии, как СМТ, его уровень в крови через 1 месяц лечения достоверно не изменился. В группах с применением апремиласта и лазеротерапии (А+СМТ и НЛОК+СМТ) уровень β -эндорфина в крови повысился примерно в равной степени – на 25,2% и 24,1% соответственно. Более значительно повышение данного пептида произошло в группах С+СМТ и А+С+СМТ, составив соответственно 44,8% и 48,3%. Наибольший рост уровня β -эндорфина в крови больных псориазом с МС отмечен при проведении комплексной терапии (А+С+НЛОК+СМТ) – на 60,3%.

Таким образом, при данном клиническом исследовании было установлено, что комбинированное лечение псориаза с МС повышало в крови уровень β -эндорфина, который подавляет продукцию гипофизарных стрессовых гормонов, и снижало в крови исходное значение АКТГ, вследствие чего, как свидетельствуют данные литературы, ограничивается активность симпато-адреналовой системы и тормозится освобождение норадреналина из симпатических терминалий

(Берсудский С.О., 2001). Клинически это проявляется снижением уровней тревоги и депрессии, ослаблением чувства личностной и реактивной тревожности, что, в свою очередь, указывает на коррекцию психоэмоционального статуса у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом.

Полученные нами результаты собственных исследований подтверждают данные литературы о мощном стресс-лимитирующем эффекте семакса (Берсудский С.О., 2001; Кост Н.В. и соавт., 2001; Еремин К.О. и соавт., 2004) и указывают на подобную способность НИЛИ и апремиласта.

В литературе встречаются отдельные сообщения о позитивном воздействии НИЛИ на гормональный фон организма и уровень β -эндорфина крови. Так, по данным Москвина С.В. (2016) общая реакция организма на лазерное воздействие осуществляется стимуляцией АКТГ, глюкокортикоидов и других гормонов, увеличением синтеза простагландинов Е и F, энкефалинов и эндорфинов. В работе Брук Т.М. и соавт. (2009) установлено, что низкоинтенсивное лазерное излучение приводит к оптимизации работы нейроэндокринной системы и оказывает нормализующее влияние на уровень бета-эндорфина в крови спортсменов в условиях нагрузки умеренной интенсивности.

Безусловно, на сегодняшний день отсутствует ясное понимание роли гипофизарно-надпочечниковых гормонов и нейропептидов (эндорфинов и энкефалинов) в развитии псориаза и связанных с ними психосоматических проблем. Вместе с тем, мы полагаем, что полученные нами научные факты позволяют объективизировать механизмы психогенного воздействия на кожный процесс и обосновать использование в комплексной терапии больных псориазом психокорригирующих свойств ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта, регуляторного пептида семакса и НИЛИ.

При изучении динамики индекса PASI, отражающего тяжесть кожных проявлений псориаза, было установлено, что во всех группах больных псориазом с сопутствующим МС лечение оказало положительный эффект на данный показатель, однако, в различной степени. Сравнительный анализ результатов лечения показал, что в группе больных со стандартной терапией индекс PASI через

1 месяц лечения уменьшился на 24,9% ($p<0,05$), через 3 месяца на 40,1% ($p<0,05$). Включение в терапевтический комплекс апремиласта (А+СМТ) вызывало более выраженный эффект по сравнению со стандартной терапией: индекс PASI через 1 месяц лечения уменьшился на 34,8% ($p<0,001$), через 3 месяца на 69,6% ($p<0,001$). Эндоназальное введение семакса на фоне стандартной терапии приводило также к выраженной позитивной динамике (сопоставимой с группой А+СМТ), и индекс PASI снижался в группе С+СМТ через 1 месяц лечения на 29,8% ($p<0,001$), а через 3 месяца лечения – на 62,6% ($p<0,001$). Динамика в группе А+С+СМТ характеризовалась снижением индекса PASI через 1 и 3 месяца лечения на 33,2% и 77,8% ($p<0,001$). Применение лазеротерапии и стандартного лечения сопровождалось более значимым по сравнению с группой СМТ ($p<0,001$) уменьшением исследуемого показателя, как к концу одномесячного периода лечения больных – снижение PASI на 33,9% ($p<0,001$), так и через 3 месяца лечения – на 65,4% ($p<0,001$). Терапевтический комплекс из апремиласта, семакса, НЛОК и стандартной терапии вызывал самую выраженную положительную динамику: через 1 месяц лечения индекс PASI уменьшился на 54,2% ($p<0,001$), а через 3 месяца лечения – на 91,1% ($p<0,001$).

В настоящее время недостаточно изучено влияние апремиласта, семакса и НИЛИ на дерматологические проявления псориаза. Выявленные нами благоприятные клинические эффекты препарата семакс можно связать с особенностями его влияния на обмен естественных медиаторов нервной и гуморальной регуляции метаболизма (Кост Н.В. и соавт., 2001; Lee L. et al., 2004) и восстановление координации нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий, нарушенных в результате длительно текущего дерматоза. Действие апремиласта обусловлено, прежде всего, нормализацией цитокиновой девиации и выраженным противовоспалительным действием.

Известно, что пациенты с псориазом испытывают серьёзные ограничения в жизни - в быту, на работе, при общении с другими людьми, на отдыхе. Снижение качества жизни при данном заболевании имеет под собой множество причин: наличие высыпаний как на открытых, так и на закрытых участках кожного покрова

(Раева Т.В., Ишутина Н.П., 2006; Singh S.M. et al., 2016), психологические проблемы в виде затруднения в социальных контактах, низкой самооценки и стеснительности (Субайхи Т.Х., 2006; Armstrong A.W. et al., 2012), которые могут привести к депрессии и тревоге, социальной дисфункции (Khawaja A.R. et al., 2015).

Данные настоящего исследования показали, что сравниваемые лечебные методики по-разному влияли на качество жизни больных, оцениваемое по показателю ДИКЖ. В группе СМТ снижение индекса ДИКЖ через 1 месяц лечения составило 25,7%, а через 3 месяца - 50,7% ($p < 0,001$). Использование лазерной терапии в большей степени снижало индекс качества жизни пациентов как через 1 месяц лечения - уменьшение на 41,9% ($p < 0,001$), так и через 3 месяца лечения - уменьшение на 60% ($p < 0,001$). В группе больных С+СМТ ДИКЖ уменьшился на 53% ($p < 0,001$) и сохранялся на том же уровне через 3 месяца лечения – снижение на 65% ($p < 0,001$). В группе больных А+СМТ значение ДИКЖ было еще более значимым по сравнению с группами С+СМТ и лазеротерапии ($p < 0,001$): снижение на 59,9% через 1 месяц лечения и на 68,1% через 3 месяца лечения ($p < 0,001$). В группе А+С+СМТ через 1 месяц лечения ДИКЖ уменьшился на 66,7%, а через 3 месяца на 77,5% относительно состояния до лечения ($p < 0,001$). Наибольший лечебный эффект, отличающийся от показателей ДИКЖ во всех 5-ти сравниваемых группах больных псориазом с МС, наблюдался при совместном применении апремиласта, семакса, НЛОК и стандартной терапии ($p < 0,001$): ДИКЖ через 1 месяц лечения снизился на 70,2% ($p < 0,001$) и на 89,6% через 3 месяца лечения ($p < 0,001$).

Проспективное наблюдение за больными с псориазом и метаболическим синдромом в течение 12 месяцев показало уменьшение в 2,5 раза числа рецидивов заболевания при лечении комбинацией апремиласта, семакса, НЛОК и стандартной терапии по сравнению с группой больных, получавших только стандартную терапию.

Исходя из результатов настоящего исследования можно заключить, что комбинированное лечение, включающее апреиласт, семакс и НИЛИ на фоне стандартной терапии при псориазе с метаболическим синдромом, нивелирует

метаболические, оксидативные расстройства и проявляет иммуномодулирующее, стресс-лимитирующее, адаптивное, психокорректирующее воздействия.

Полученный корректирующий эффект апремиласта при лечении больных псориазом с МС, по нашему мнению, обусловлен способностью препарата проникать внутрьклеточно и блокировать путь сигнальной трансдукции, ответственный за выработку и выброс ряда цитокинов и хемокинов. Действуя внутрьклеточно, апремиласт ингибирует внутрьклеточный фермент фосфодиэстеразу 4 типа в клетках воспаления, что приводит к увеличению уровня цАМФ и активации протеинкиназы А, а, следовательно, подавлению воспалительного процесса за счет воздействия на про- и противовоспалительные факторы (Schafer P., 2012). Препарат вызывает изменение соотношения вырабатываемых про- и противовоспалительных цитокинов – происходит снижение продукции и выброса TNF-а, играющего ключевую роль в патогенезе псориаза, а также других провоспалительных факторов (IFN-а, IL-2, IL-17A, IL-12/23). Одновременно в очаге воспаления уменьшается продукция нейтрофилами хемоаттрактанта и IL-8, что реализуется в виде блокирования гиперпролиферации кератиноцитов, в уменьшении активности воспалительного процесса в очаге, а также способствует регрессированию псориазных эфлоресценций со стороны кожи.

Терапевтический эффект лечебного препарата семакс при псориазе с метаболическим синдромом обусловлен, по-видимому, его позитивным воздействием на регуляторную функцию ЦНС путем редукции основного звена патологической системы – патологической доминанты или «генератора патологически усиленного возбуждения» по Крыжановскому Г.Н. (2002).

Что касается особенностей воздействия НИЛИ на организм, то согласно теории молекулярно-структурных изменений клеточных мембран (Тучин В.В., 1998) данный немедикаментозный метод выступает как пусковой фактор каскада молекулярных и морфологических процессов в клеточных мембранах с активацией окислительно-восстановительных реакций, ферментных систем, увеличением энергетического потенциала. Низкоинтенсивное лазерное излучение в условиях

патологии восстанавливает биоэнергетические и биосинтетические процессы в различных тканевых структурах, в том числе и в нервной ткани, повышая энергетический потенциал клеток, что важно для наших пациентов, так как эти процессы снижают возможность формирования дефицита торможения нейронов и развития патологической доминанты в ЦНС. Разнообразные биологические эффекты, проявляющиеся при действии НИЛИ на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях, как показали наши исследования, обуславливают широкий диапазон его терапевтических эффектов: метаболического, антиоксидантного, противовоспалительного, стресс-лимитирующего, адаптивного, психокорригирующего и создают реальные условия для коррекции клинических признаков псориаза, сочетающегося с метаболическим синдромом, и улучшения качества жизни пациентов.

Таким образом, из всего вышеизложенного следует, что наиболее оптимальной программой лечения больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом является одновременное применение апремиласта, семакса и НИЛИ на фоне стандартной терапии, что дает более выраженный терапевтический эффект, обусловленный одновременным воздействием данного комбинированного метода лечения на специфические и неспецифические механизмы развития заболевания. Исследования, проведенные у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом, свидетельствуют о бесспорном преимуществе именно данной комбинированной терапевтической схемы, позволяющей успешно нивелировать метаболические, оксидативные, иммунные, психонейроэндокринные нарушения, результатом чего является купирование клинической симптоматики и улучшение качества жизни пациентов (схема 3).

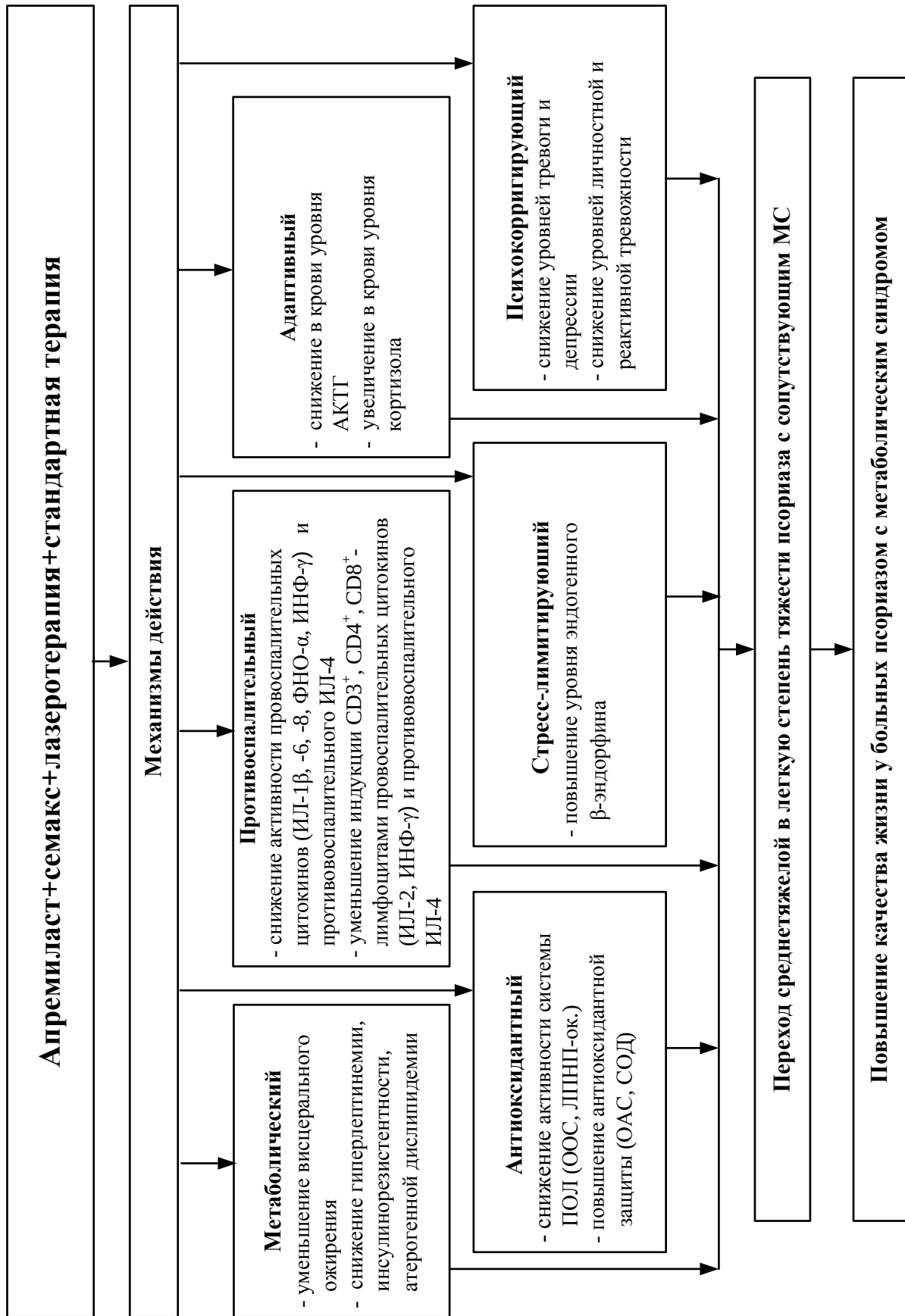


Схема 3 - Механизмы комбинированной терапии больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом

ВЫВОДЫ

1. У больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом по сравнению с больными без признаков метаболического синдрома установлены: наибольшая выраженность абдоминального ожирения, гиперлептинемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, атерогенности крови, окислительного потенциала с повышением липидной пероксидации и снижением мощности антиоксидантных систем. Отмечается максимальная активность циркулирующих (ИЛ-1 β , -4, -6, -8, ФНО- α и ИНФ- γ) и внутриклеточных (ИЛ-2, -4, ИНФ- γ , индуцируемые CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитами) цитокинов, а также наиболее выраженный дисбаланс в функционировании гипоталамо-надпочечниковой оси, высокий уровень тревожно-депрессивных расстройств, развивающихся на фоне ослабления продукции эндогенного β -эндорфина. У пациентов имеется наибольшая выраженность симптомов заболевания по индексу PASI и наиболее низкий уровень качества жизни.
2. При псориазе с метаболическим синдромом установлены положительные корреляционные связи индекса НОМА-IR и уровня лептина крови с уровнем триглицеридов крови, активностью иммуновоспалительного комплекса (циркулирующие и внутриклеточные цитокины), с показателями оксидативного стресса (ООС, ЛПНП-ок.) и уровнем кортизола крови, с аффективными расстройствами и индексом качества жизни, отрицательные корреляции – с параметрами антиоксидантного статуса крови (ОАС, СОД), уровнями β -эндорфина крови и ХС ЛПВП, что позволяет считать индекс НОМА-IR и уровень лептина крови показателями, определяющими тяжесть патологического процесса при псориазе, протекающем на фоне метаболического синдрома.
3. Комбинированное применение НЛОК, апремиласта и семакса в большей степени, чем составляющие метода, способствует купированию клинических симптомов по данным динамики индекса PASI, которая составила 91,1% против 40,1%; 69,6%; 62,6%; 77,8% и 65,4% в группах СМТ, А+СМТ, С+СМТ, А+С+СМТ, НЛОК+СМТ соответственно ($p < 0,001$) и повышению качества жизни пациентов, о чем свидетельствует динамика индекса ДИКЖ на 89,6% против 50,7%; 59,9%; 65%; 77,5% и 60% в группах сравнения ($p < 0,001$).

4. Применение разработанного комбинированного метода у больных псориазом с метаболическим синдромом вызывает коррекцию нарушений углеводного обмена, что сопровождается устранением уровня гиперинсулинемии и инсулинорезистентности и подтверждается уменьшением тощачевой глюкозы на 31,3%, инсулина на 40,5%, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR на 54,3%.
5. Разработанный комбинированный метод лечения больных псориазом с метаболическим синдромом, включающий одновременное применение НЛОК, ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта, регуляторного пептида семакса в большей степени, чем составляющие метода, вызывает коррекцию абдоминального и общего ожирения с уменьшением ИМТ на 3,4 кг/м², гиперлептинемии со снижением уровня лептина крови на 57,8%, атерогенной дислипидемии со снижением в крови общего ХС на 30,8%, ТГ на 40,6%, ХС ЛПНП на 37,4% на фоне повышения ХС ЛПВП на 48,3%.
6. Разработанный комбинированный метод обладает выраженным антиоксидантным механизмом действия, реализующимся нивелированием окислительных процессов в системе ПОЛ, что подтверждается снижением показателя окислительной способности сыворотки крови на 56,5%, окисленных ЛПНП на 48,3% и активацией антиоксидантных ферментов по данным динамики показателя общей антиоксидантной способности сыворотки крови и уровню супероксиддисмутазы, которые увеличились более чем в 2 раза – на 107,6% и 112,1%.
7. В основе терапевтического эффекта разработанного комбинированного метода лежит опосредованное влияние терапии на исходный иммунный дисбаланс, что сопровождается снижением в крови уровня циркулирующих цитокинов (ИЛ-1 β , -4, -6, -8, ФНО- α и ИНФ- γ) на 68,4-79,3% и уменьшением процента CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-2 (на 59,2-60,3%), ИЛ-4 (на 78,3-80,1%), ИНФ- γ (на 66,8-71,8%), что приводит к купированию системного воспаления, характерного для псориаза с сопутствующим метаболическим синдромом.
8. Разработанный комбинированный метод лечения больных псориазом с метаболическим синдромом нивелирует психонейроэндокринные нарушения, что проявляется ослаблением напряженности в функциональном дисбалансе гормональной оси «гипофиз-надпочечники», коррекцией психоэмоционального

статуса (с уменьшением уровня тревоги на 77,4% и депрессии на 68,3%) на фоне повышения эндогенной выработки β -эндорфина на 60,3%.

9. Разработанный и апробированный комплекс лечебных мероприятий, сочетающий медикаментозное (апремиласт, семакс) и немедикаментозное (надвенное лазерное облучение крови) воздействия, отличается наибольшей терапевтической эффективностью у больных псориазом с метаболическим синдромом. Предлагаемая комбинированная терапия приводит к выраженной и пролонгированной коррекции исследуемых метаболических, оксидативных, иммуновоспалительных, нейрогормональных нарушений, восстановлению психоэмоционального статуса, что в итоге улучшает клинические исходы заболевания с достижением PASI90 у 100% пациентов и повышает качество жизни пациентов. Данный вид терапии удлиняет продолжительность ремиссии и уменьшает в 2,5 раза число обострений в год по сравнению со стандартной терапией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении пациентов с псориазом необходимо выявлять наличие метаболического синдрома, основным критерием которого является доступный и простой критерий – определение окружности талии как маркера абдоминального ожирения.

2. Наличие абдоминального ожирения и других диагностических критериев метаболического синдрома с высокой степенью вероятности свидетельствуют о присутствии у таких пациентов гиперлептинемии, инсулинорезистентности, оксидативного стресса, повышенной активности иммунновоспалительного компонента заболевания, психонейроэндокринных нарушений, которые недостаточно корригируются стандартной медикаментозной терапией.

3. Для комплексной коррекции метаболических, оксидативных, иммунновоспалительных, психонейроэндокринных расстройств рекомендуется использовать курсовое применение низкоинтенсивной лазеротерапии с неинвазивным надвечным доступом (10 процедур, трижды с интервалом в 1 месяц) в сочетании с приемом апремиласта в дозе 30 мг 2 раза в день в течение 12 месяцев и 10-ти дневными курсами интраназального введения семакса в дозе 600 мкг/сут трижды с интервалом в 1 месяц.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	-	апремиласт
АО	-	абдоминальное ожирение
ВЛОК	-	внутривенное лазерное облучение крови
ДИКЖ	-	дерматологический индекс качества жизни
ИЛ	-	интерлейкин
ИМТ	-	индекс массы тела
ИНФ- γ	-	интерферон-гамма
ИР	-	инсулинорезистентность
КА	-	коэффициент атерогенности
ЛПВП	-	липопротеины высокой плотности
ЛПНП-ок.	-	липопротеины низкой плотности окисленные
ЛТ	-	личностная тревожность
МС	-	метаболический синдром
СМТ	-	стандартная медикаментозная терапия
НИЛИ	-	низкоинтенсивное лазерное излучение
НЛОК	-	надвенное лазерное облучение крови
НТГ	-	нарушенная толерантность к глюкозе
ОАС	-	общая антиоксидантная способность крови
ОБ	-	объем бедер
ООС	-	общая окислительная способность крови
ОТ	-	окружность талии
ПОЛ	-	перекисное окисление липидов
Пс	-	псориаз
РТ	-	реактивная тревожность
С	-	семакс
СД	-	сахарный диабет
СОД	-	супероксиддисмутаза
ТГ	-	триглицериды
ФНО- α	-	фактор некроза опухолей альфа
ХС	-	холестерин
ХС ЛПВП	-	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	-	холестерин липопротеинов низкой плотности
CD 3 ⁺	-	Т-лимфоциты общие
CD 4 ⁺	-	Т-хелперы
CD 8 ⁺	-	Т-супрессоры
Hb A1c	-	гликированный гемоглобин
НОМА-IR	-	(Homeostasis Model Assessment) – индекс инсулинорезистентности
PASI	-	Psoriasis Area and Severity Index – индекс симптомов псориаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманова А.И. Современные представления о механизмах лазерного воздействия / А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 5. – С. 7–12.
2. Алтунбаев Р.А. Нейропептиды (регуляторные пептиды головного мозга) в лечении цереброваскулярных заболеваний / Р.А. Алтунбаев // Медицинский советник. Неврология. – 2013. – № 7(12). – С. 63–64.
3. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003-2016 гг. / А.А. Кубанова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 6. – С. 22–33.
4. Аубекова О.М. Терапевтическая эффективность препарата «Семакс 1%» при ишемическом инсульте различной степени тяжести / О.М. Аубекова, Е.А. Климова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2015. – № 2. – С. 31-38.
5. Бадюкин В.В. Перспективы применения ингибиторов ФНО- α при псориазе и псориатическом артрите / В.В. Бадюкин // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, № 1. – С. 76–80.
6. Бакулев А.Л. Селективное внутриклеточное ингибирование сигнальных путей – новое направление системной терапии больных псориазом // Вестник дерматологии. – 2017. – № 5. – С. 55-62.
7. Батян А.Н. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на уровень глюкозы в крови здоровых лиц / А.Н. Батян, Т.И. Житкевич, М.М. Асимов // Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. – 2016. – № 7 (101). – С. 103–106.
8. Бахарев В.Д. Клиническая нейрофизиология регуляторных пептидов / В.Д. Бахарев. – Свердловск, 1989. – 132 с.
9. Беловол А.Н. Состояние некоторых оценочных показателей гормонального статуса у больных псориатической патологией // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 2 (54). – С. 20-23.

10. Белоусова Т.А. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений / Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 218, № 12. – С. 1082–1085.
11. Бельтюкова А.С. Содержание и синтез цитокинов при псориазе : дис. ... канд. мед. наук / А.С. Бельтюкова. – Санкт-Петербург, 2009. – 133 с.
12. Беляков Н.А. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Н.А. Беляков, Г.Б. Сеидова, С.Ю. Чубриева. – Санкт-Петербург, 2005. – 88 с.
13. Берсудский С.О. Современная концепция стресса / С.О. Берсудский // Актуальные проблемы патологии : межвуз. сб. науч. работ. – Саратов : Изд-во Сарат. мед. ун-та, 2001. – С. 183–190.
14. Беспалова И.Д. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 20–26.
15. Биохимические и иммунологические показатели эффективности комплексного лечения вульгарного псориаза / Н.Р. Бурханова [и др.] // Современные проблемы дерматологии и косметологии. – 2014. – № 30-IX. – С. 13–18.
16. Благосклонная Я.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто, Е.И. Красильникова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 57-61.
17. Бобынцев И.И. Нервные и эндокринные механизмы псориазической болезни / И.И. Бобынцев, Р.Н. Левшин, Л.В. Силина // Человек и здоровье. – 2007. – № 2. – С. 80–86.
18. Боголюбов В.М. Физиотерапия и курортология. Книга I. / В.М. Боголюбов. – Москва : Бином, 2008. – 408 с.
19. Брынина А.В. Роль триггерных факторов в патогенезе псориаза, ассоциированного с кардиоваскулярной патологией / А.В. Брынина //

- Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – Вып. 4 (52). – С. 10–14.
20. Буйлин В.А. Низкоинтенсивные лазеры в терапии различных заболеваний / В.А. Буйлин, С.В. Москвин. – Москва : Техника, 2005. – 174 с.
 21. Булгаков С.А. Агонисты опиатных рецепторов в гастроэнтерологической практике / С.А. Булгаков // Доказательная гастроэнтерология. – 2015. – № 4(1). – С. 14–18.
 22. Бурдули Н.М. Динамика показателей микроциркуляции, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью под действием лазерной терапии / Н.М. Бурдули, Д.Я. Тадтаева // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 44–48.
 23. Васильев А.П. Изменение липидного спектра крови у больных с ишемической болезнью сердца под влиянием повторных курсов лазерного облучения / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова // CardioСоматика. – 2015. – № 1. – С. 16–17.
 24. Вашку П.Г. Теория статистики : учеб. пособие / П.Г. Вашку, П.Л. Пастер, О.П. Сторожук. – Москва : Просвещение, 2001 – 320 с.
 25. Вербенко В.А. Особенности анксиолитического и стрессопротективного действия пептидного препарата селанк при терапии расстройств адаптации и посттравматического стрессового расстройства / В.А. Вербенко, Т.А. Шакина // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 32 (329). – С. 21–26.
 26. Вербенко Е.В. Применение антиоксидантов в комплексном лечении дерматозов и опухолей кожи / Е.В. Вербенко, М.Н. Ежова // Советская медицина. – 1991. – № 7. – С. 56–57.
 27. Владимиров В.В. Современные методы терапии псориаза / В.В. Владимиров // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 5. – С. 227–230.
 28. Влияние низкоинтенсивной лазерной терапии на изменение микроциркуляции кожи лица у пациентов с акне / Н.Ю. Дмитриева [и др.] //

- Актуальные проблемы лазерной медицины : сб. науч. тр. / под ред. Н.Н. Петрищева. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 123–130.
29. Влияние семакса на дофамин- и серотонинергические системы мозга / К.О. Еремин [и др.] // Доклады академии наук. – 2004. – Т. 394, № 1. – С. 130–132.
 30. Гейниц А.В. Лазерные технологии в медицине: настоящее и будущее / А.В. Гейниц, Г.И. Цыганова // Лазерная медицина. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 11–12.
 31. Гейниц А.В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови: «ВЛОК+УФОК» и «ВЛОК-405» / А.В. Гейниц, С.В. Москвин. – Москва ; Тверь : Триада, 2009. – 40 с.
 32. Герцен А.В. Дерматологический аспект воздействия на ткани низкоэнергетического лазерного излучения / А.В. Герцен, И.М. Корсунская, Е.А. Василевская // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2006. – № 1. – С. 4–5.
 33. Гинзбург Е.Б. Перекисное окисление липидов и развитие метаболического синдрома / Е.Б. Гинзбург, Е.А. Соснова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 36–37.
 34. Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов / М.С. Гончаренко, А.М. Латинова // Лабораторное дело. – 1985. – № 1. – С. 60–61.
 35. Горбатов М.Ф. Механизмы влияния низкоинтенсивного лазерного излучения и антител к фактору некроза опухоли альфа на клиническую картину и показатели перекисного окисления липидов у больных псориазом / М.Ф. Горбатов, А.В. Никитин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т.10, № 4. – С. 801–804.
 36. Гречкин В.И. Клинико-инструментальная оценка влияния даларгина на течение инфаркта миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.И. Гречкин. – Краснодар, 1991. – 23 с.
 37. Гривенников И.А. Факторы пептидной природы в процессах пролиферации, дифференцировки и поддержания жизнеспособности клеток нервной

- системы млекопитающих / И.А. Гривенников, О.В. Долотов, Ю.И. Гольдина // Молекулярная биология. – 1999. – Т. 33, № 1. – С. 120–126.
38. Гусев Е.И. Семакс в профилактике и прогрессирования развития обострений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Е.И. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 2. – С. 35–39.
 39. Дакиева Л.М. Психологический статус, перекисное окисление липидов, калликреин-кининовая система при псориазе и оптимизация его лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.М. Дакиева. – Ростов-на-Дону, 2003. – 23 с.
 40. Даларгин в реабилитации и общемедицинской практике / Н.А. Мещерякова [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2007. – № 1. – С. 34–39.
 41. Диагностика и лечение метаболического синдрома : российские рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6, Прилож 2. – С. 1–26.
 42. Довжанский С.И. Псориаз или псориатическая болезнь / С.И. Довжанский, С.Р. Утц. – Саратов : Изд-во Саратов. Ун-та, 1992. – 336 с.
 43. Драпкина О.М. Новые методы лечения дислипидемии / О.М. Драпкина, А.В. Клименков, В.Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. – 2007. – № 2. – С. 18–25.
 44. Желтышева А.С. Применение семакса и низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексном лечении больных акне : дис. ... канд. мед. наук / А.С. Желтышева. – Воронеж, 2011. – 155 с.
 45. Жукова О.В. Сочетанная ультрафиолетовая терапия и метотрексат в лечении больных тяжелыми формами псориаза / О.В. Жукова, Л.С. Круглова, Е.Н. Шарапова // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – № 2. – С. 66–73.
 46. Заболевания кожи, ассоциированные с ожирением / И.А. Горланов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 6. – С. 20–26.
 47. Зайцев В.Г. Модельные системы перекисного окисления липидов и их применение для оценки антиоксидантного действия лекарственных

- препаратов : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В.Г. Зайцев. – Волгоград, 2001. – 19 с.
48. Знаменская Л.Ф. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации / Л.Ф. Знаменская, Л.Е. Мелехина, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 5. – С. 20–29.
 49. Иванова Н.Е. Результаты применения препарата Семакс при когнитивных нарушениях в остром периоде ишемического инсульта и при хронической ишемии мозга / Н.Е. Иванова // Эффективная фармакология. Неврология и психиатрия. – 2012. – № 2. – С. 2–8.
 50. Изменения провоспалительных цитокинов и оксидантного статуса у больных псориазом с артритом при лечении комбинацией артрофона с низкоинтенсивным лазерным излучением / А.В. Никитин [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 260–263.
 51. Изучение липидного спектра кожи у больных псориазом / А.В. Зуев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 2. – С. 25–27.
 52. Изучение механизмов нейропротективного действия семакса в остром периоде ишемического инсульта / Н.Ф. Мясоедов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – Т. 99, № 5. – С. 15–19.
 53. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 35–47.
 54. Ингибирующее действие семакса и селанка на энкефалиндеградирующие ферменты сыворотки крови человека / Н.В. Кост [и др.] // Биоорганическая химия. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 180–183.
 55. Исаков С.А. Биохимические и иммунологические реакции адаптации при хронических дерматозах / С.А. Исаков, В.Г. Макарова, В.И. Колобаев. – Москва : Медицина, 2004. – 167 с.
 56. К вопросу о патогенезе псориаза / И.Я. Пинсон [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 2. – С. 24–27.

57. Казаков А.Ю. Применение нейропептидных метаболических препаратов у больных с расстройствами мозгового кровообращения / А.Ю. Казаков [и др.] // Доктор Ру. – 2013. – № 5 (83). – С. 13–17.
58. Казиханова С.Р. Эндокринные аспекты патогенеза псориаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Р. Казиханова. – Санкт–Петербург, 2012. – 20 с.
59. Калашникова Н.Г. Лазерные методы лечения кожных проявлений псориаза / Н.Г. Калашникова, Д.С. Уракова // Косметика & медицина. – 2017. – № 4. – С. 46-54.
60. Карпенко О.М. Низкоинтенсивное лазерное излучение и липидный обмен / О.М. Карпенко // Лазерная медицина. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 257.
61. Катунина О.Р. Иммуноморфологическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата при псориазе / О.Р. Катунина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 2. – С. 25–28.
62. Кетлинский С.А. Взаимосвязь между гормонами и цитокинами в регуляции гипоталамус-гипофизарной-адреналовой оси / С.А. Кетлинский // Медицинский академический журнал. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 51-60.
63. Кешилева Р.К. Характер липидно-фосфолипидных нарушений у больных псориазом / Р.К. Кешилева, А.Б. Рахматов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 2 (37). – С. 51–56.
64. Козлов Д.В. Патоморфология изменений в тканях при экспериментальном исследовании воздействия низкоинтенсивными импульсными лазерными излучениями (НИЛИ) / Д.В. Козлов, Ю.С. Романова, Н.Я. Молоканов // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 44–49.
65. Козулин Е.А. Регуляторные пептиды и этапная корнеотерапия дальневосточными бетонитами и торфопелоидами больных атопическим дерматитом / Е.А. Козулин, Е.Е. Козулин, С.В. Кирилов // Тезисы докладов X Всероссийского съезда дерматовенерологов. – Москва, 2008. – С. 25–26.
66. Комплексная реабилитация пожилых больных язвой желудка с применением магнитолазерной терапии / Е.С. Михеева [и др.] // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22, № 3–4. – С. 18–22.

67. Кондратьева Ю.С. Оценка факторов риска заболеваний сердечно–сосудистой системы у пациентов с псориазом / Ю.С. Кондратьева, С.Н. Шаньшин, А.А. Ведлер // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 36–41.
68. Коплик Е.В. Дельта-сон индуцирующий пептид и препарат дельтаран: потенциальные пути антистрессовой протекции / Е.В. Коплик, П.Е. Умрюхин, И.Л. Конорова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 107, № 12. – С. 50–54.
69. Коротаева Т.В. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазическим артритом / Т.В. Коротаева, Д.С. Новикова, Е.Ю. Логинова // Терапевтический архив. – 2016, Т. 88, № 5. – С. 102–106.
70. Корсакова Ю.Л. Эффективность и безопасность нового препарата для лечения псориаза и псориазического артрита – апремиласта / Ю.Л. Корсакова, Л.Н. Денисов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 5. – С. 572-577.
71. Корсунская И.М. Псориаз – современные подходы к патогенезу и терапии / И.М. Корсунская // Медицинская кафедра. – 2003. – № 4. – С. 66–73.
72. Котенко К.В. Физиотерапевтические стратегии в лечении длительной послеоперационной боли [Электронный ресурс] / К.В. Котенко, М.З. Дугиева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12, Ч. 3. – С. 495-498.
73. Котрехова Л.П. Влияние сопутствующих заболеваний на течение и исход псориаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.П. Котрехова. – Санкт-Петербург, 2001. – 22 с.
74. Круглова Л.С. Эффективность фиксированной комбинации кальципотриола и бетаметазона в лечении пациентов с вульгарным псориазом / Л.С. Круглова, С.Н. Турбовская // Фарматека. – 2017. – № 4. – С. 29-35.
75. Крыжановский Г.Н. Дисрегуляторная патология / Г.Н. Крыжановский. – Москва, 2002. – 629 с.

76. Крысюк О.Б. Персонализированная лазеротерапия больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Б. Крысюк. – Санкт-Петербург, 2006. – 40 с.
77. Кубанова А.А. Уровень сывороточного фактора некроза опухоли альфа при различных дерматозах / А.А. Кубанова, Л.И. Маркушева, Е.Е. Фомина // Иммунология. – 1998. – № 2. – С. 47–49.
78. Кубылинский А.А. Обоснование применения высокоинтенсивного импульсного лазерного излучения в терапии псориаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Кубылинский. – Москва, 2012. – 27 с.
79. Кунгуров Н.В. Ведущий механизм иммунопатологического процесса при псориазической болезни / Н.В. Кунгуров, Н.Н. Филимонкова, И.А. Тузанкина // Успехи современного естествознания. – 2002. – № 2. – С. 73–76.
80. Курдина М.И. Антицитокиновая терапия псориаза – шаг в будущее / М.И. Курдина // Фарматека. – 2004. – Т. 85, № 7. – С. 59–65.
81. Курзанов А.Н. Лиганды опиатных рецепторов в клинической гастроэнтерологии / А.Н. Курзанов // Международный журнал экспериментального образования. – 2010. – № 11. – С. 94–96.
82. Куц Л.В. Иммуноадьювантная терапия псориаза / Л.В. Куц // Журнал фундаментальной медицины и биологии – 2013. – № 4. – С. 26–30.
83. Левицкая Н.Г. Регуляторные пептиды / Н.Г. Левицкая, А.А. Каменский // Природа. – 2003. – № 10. – С. 1–8.
84. Левшин Р.Н. Влияние дельтарана на эффективность лечения больных псориазом и состояние регуляторных систем организма : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.Н. Левшин. – Курск, 2009. – 22 с.
85. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные тесты при метаболическом синдроме в сочетании с жировым поражением печени / И.А. Булатова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 31, № 2. – С. 86–91.

86. Лучкина О.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на развитие стрептозотоцинининдуцированного сахарного диабета : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Лучкина. – Санкт-Петербург, 2009. – 19 с.
87. Лыкова С.Г. Метаболический синдром и псориаз как коморбидные состояния / С.Г. Лыкова, А.В. Спицына, М.А. Моржанаева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 93–99.
88. Мавров И.И. О роли окислительной и антиокислительной систем в организме в патогенезе псориаза / И.И. Мавров, М.С. Гончаренко, А.В. Паранич // Роль процессов свободнорадикального окисления липидов в патогенезе хронических дерматозов и методы их коррекции : сб. науч. тр. – Свердловск : Изд-во Свердловск. мед. ин-та, 1987. – С. 153.
89. Малова И.О. Влияние фотохимиотерапии и регуляторных пептидов на иммунологические показатели у больных псориазом : автореф. дис.... канд. мед. наук / И.О. Малова. – Москва, 1990. – 20 с.
90. Маньков Ю.У. Перспективы применения нейропептидов / Ю.У. Маньков, В.Д. Бахарев // Военно-медицинский журнал. – 1988. – № 1. – С. 75–77.
91. Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтберга. – Москва : МЕД прессинформ, 2007. – 224 с.
92. Микрюков А.В. Особенности течения псориаза у больных с избыточной массой тела и ожирением / А.В. Микрюков // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 6. – С. 52–56.
93. Мордовцев В.Н. Заболевания кожи с наследственным предрасположением / В.Н. Мордовцев, П.М. Алиева, А.С. Сергеев. – Махачкала, 2002. – 260 с.
94. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия : Эффективная лазерная терапия. – Москва ; Тверь : Триада, 2016. – Т. 1. – 896 с.
95. Насонов Е.Л. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен / Е.Л. Насонов, Р.С. Козлов, С.Б. Якушин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – № 4. – С. 1–11.
96. Научная библиотека диссертаций и авторефератов [Электронный ресурс] //

DisserCat. – URL:

<http://www.dissercat.com/content/intensivnost-perekisnogo-okisleniya-lipidov-i-sostoyanie-sistemy-detoksikatsii-ksenobiotikov#ixzz5g4jH2ODz>

97. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза нижних конечностей / И.О. Липатова [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 4. – С. 14–19.
98. Никитин А.В. Лечение больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией при помощи лазеро- и хромотерапии [Электронный ресурс] / А.В. Никитин, С.И. Маркс // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – № 1. – С. 64.
99. Новикова Л.А. Новые элементы патогенеза и лечения аллергических васкулитов кожи / Л.А. Новикова, А.М. Земсков. – Воронеж, 1998. – 225 с.
100. Общая заболеваемость всего населения России в 2012 году. Статистические материалы. Ч. II. – Москва, 2013. – Т. 109. – 113 с.
101. Олейник С.С. Особенности цитокинового статуса у больных разными формами псориаза и его изменения на фоне терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.С. Олейник. – Москва, 2007. – 19 с.
102. Олисова О.Ю. Современные подходы к ведению больных псориазом / О.Ю. Олисова // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 182–186.
103. Олисова О.Ю. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе. Новые факты / О.Ю. Олисова, Л.Г. Гаранян // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 214–219.
104. Опыт применения устекинумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом. Кремлевская медицина / Л.С. Круглова [и др.] // Клинический вестник. – 2018. – № 1. – С. 108-114.
105. Организация дерматовенерологической помощи: достижения и перспективы / А.А. Кубанова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 1. – С. 4–22.
106. Особенности липидного профиля при метаболическом синдроме / Е.Л. Буеверова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 32. – С. 6–13.

107. Особенности нарушений в системе цитокинов и липидного обмена у больных псориазом / М.В. Ахлупкина [и др.] // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 434–437.
108. Оцінка ліпідних показників крові у хворих на псоріаз / З.А. Школаєва [и др.] // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2004. – № 4 (15). – С. 13–15.
109. Оценка влияния препарата семакс на эффективность антиоксидантной терапии у больных с псориазом / И.Н. Косарева [и др.] // Научные ведомости. Серия : Медицина, фармация. – 2012. – № 22 (141), Вып. 20/1. – С. 83–86.
110. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом / Л.И. Маркушева [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 4. – С. 4–6.
111. Переверзева И.В. Клиническая эффективность комплексной терапии атопического дерматита с применением семакса / И.В. Переверзева, И.И. Бобынцев, Л.В. Силина // Человек и его здоровье. – 2008. – № 2. – С. 98–103.
112. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность крови при псориазе / В.С. Полканов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 1987. – № 7. – С. 42–46.
113. Перекисное окисление липидов: противоречия проблемы / В.К. Казимирко [и др.] // Український ревматологічний журнал. – 2014. – № 3 (57). – С. 13–17.
114. Перламутров Ю.Н. Клинико-лабораторные характеристики псориаза, ассоциированного с гормонально–метаболическими нарушениями / Ю.Н. Перламутров, А.В. Микрюков // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 5. – С. 46–50.
115. Перова Н.В. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний / Н.В. Перова, В.А. Метельская, Р.Г. Оганов // Международный медицинский журнал. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 6–10.
116. Петрова Е.В. Обзор физиотерапевтических методов лечения в комплексной терапии псориаза: особенности применения фототерапии и

- фотохромотерапии в прогрессирующей стадии псориаза / Е.В. Петрова // Электронный научный журнал. – 2016. – № 5 (8). – С. 82-93.
117. Пинегин Б.В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза / Б.В. Пинегин, О.Л. Иванов, В.Б. Пинегин // Иммунология. – 2012. – № 4. – С. 213–219.
 118. Плужников М.С. Клиническое значение процессов перекисного окисления липидов / М.С. Плужников, Б.С. Иванов // Вестник оторино-ларингологии. – 1991. – № 3. – С. 88-91.
 119. Повышение устойчивости организма к гипоксии с помощью нейропептидного лекарственного препарата семакс / Ф.Я. Каплан [и др.] // Физиология человека. – 1992. – Т. 18, № 5. – С. 104–107.
 120. Позднякова Л.А. Особенности свободнорадикального статуса у больных псориазом / Л.А. Позднякова, Д.Р. Ракита // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2008. – № 2. – С. 1–5.
 121. Полякова А.В. Нейропротективная терапия вне терапевтического окна: возможности семакса / А.В. Полякова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2014. – № 5. – С. 54–59.
 122. Попов К.В. О механизмах реализации клинических эффектов низкоинтенсивной лазерной терапии при ишемической болезни сердца / К.В. Попов // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 3 (117). – С. 21–25.
 123. Применение пептидных биорегуляторов у больных с ранними стадиями диабетической ретинопатией / Г.А. Шилкин [и др.] // Офтальмохирургия. – 2003. – № 1. – С. 33–39.
 124. Применение препарата семакс 0,1% в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта [Электронный ресурс] / Т.Я. Заец [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2001. – № 2. – URL: <http://semax.ru/upload/iblock/35d/35d2ea3b64759a3a1ebe812bbebf55fc.pdf>
 125. Прохоренков В.И. Липидный обмен при псориазе и методы его коррекции / В.И. Прохоренков, Т.М. Вандышева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 3. – С. 17–24.

126. Психодерматология: истории, проблемы, перспективы / О.Л. Иванов [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1999. – № 1. – С. 28–38.
127. Психодерматология: молекулярная общность псориаза и тревожного расстройства / В.В. Соболев [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 15. – С. 10–15.
128. Псориаз и метаболизм желчных кислот / М.К. Балтабаев [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 4. – С. 25–28.
129. Псориаз и псориатический артрит / В.А. Молочков [и др.]. – Москва, 2007. – 300 с.
130. Раева Т.В. Психологические аспекты качества жизни больных псориазом / Т.В. Раева, Н.П. Ишутина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 32–35.
131. Расин М.С. Хроническое воспаление, инсулинорезистентность, псориаз – что общего? / М.С. Расин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 5. – С. 20–24.
132. Распространенность генетических факторов риска псориаза среди населения Российской Федерации / А.А. Кубанов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 6. – С. 69–76.
133. Реакция эндогенной опиоидной системы на физическую нагрузку у лиц различных спортивных специализаций / Т.М. Брук [и др.] // Теория и практика физической культуры. – 2009. – № 1. – С. 24–27.
134. Салихова А.Ф. Иммунологические особенности при ожирении и их взаимосвязь с нарушением углеводного обмена / А.Ф. Салихова, Л.М. Фархутдинова // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7 (16), № 1. – С. 83–86.
135. Самсонова Т.В. Применение семакса в восстановительном лечении детей первого года жизни с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением головного мозга / Т.В. Самсонова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 5. – С. 109–114.

136. Сарварова Н.З. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при псориазе / Н.З. Сарварова, И.Г. Кулагина, Г.В. Иванова // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 4. – С. 146–147.
137. Саруханова А.Г. Терапия больных псориазом на основе изучения показателей активности ферментов нуклеинового обмена и цитокинов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Г. Саруханова. – Москва, 2003. – 16 с.
138. Секреторная активность тучных клеток при стрессе – влияние пептидов пролил-глицил-пролина и семакса / Б.А. Умарова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136, № 10. – С. 371–373.
139. Сикорская Т.А. Функциональное состояние надпочечников у пациентов с псориазом / Т.А. Сикорская // Белорусский государственный медицинский университет. – 2015. – № 4 (52). – С. 69–75.
140. Силина Л.В. Диагностика состояния и патогенетическая терапия больных псориазом с позиций системного подхода : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.В. Силина. – Курск, 2002. – 32 с.
141. Силина Л.В. Терапевтическая коррекция психонейроэндокринных системных нарушений при псориазе деларгином : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Силина. – Курск, 1994. – 31 с.
142. Скворцов В.В. Лазерное излучение, его свойства и механизмы действия на биологические структуры // Медлайн-Экспресс. – 2003. – № 8. – С. 4-12.
143. Смагин В.Г. Лиганды опиатных рецепторов: гастроэнтерологические аспекты / В.Г. Смагин, В.А. Виноградов, С.А. Булгаков. – Москва, 1983. – 272 с.
144. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза / В.Р. Хайрутдинов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 1. – С. 3–7.
145. Соколова Е.Е. Психологические особенности и качество жизни больных псориазом / Е.Е. Соколова, А.А. Мартынов // Клиническая геронтология. – 2007. – № 10. – С. 42–43.

146. Соловьев А.М. Применение лазера в дерматологии и косметологии / А.М. Соловьев, К.Б. Ольховская // Лечащий врач. – 2005. – № 6. – С. 73–78.
147. Соловьев В.Б. Нейропептиды: структурно–функциональная классификация / В.Б. Соловьев // Actualscience. – 2015. – Т. 1, № 4 (4). – С. 22–35.
148. Сравнительное изучение действия семакса на Ca^{2+} – ответы нейтрофилов человека и клеток HL-60 / Е.И. Асташкин [и др.] // Вопросы биологической медицины и фармацевтической химии. – 2000. – № 4. – С. 50–54.
149. Сравнительный анализ эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения и ПУВА–терапии в лечении псориаза / А.С. Шахова [и др.] // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2010. – № 4. – С. 16–20.
150. Страхов В.В. Результаты исследования нейропротекторной эффективности препарата «Семакс» / В.В. Страхов, А.А. Попова, В.Н. Федоров // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 43–51.
151. Студеникин В.М. Пептидный препарат для интраназального введения в педиатрии и психоневрологии / В.М. Студеникин // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2014. – № 3 (21). – С. 20–27.
152. Субайхи Т.Х. Психологическое тестирование и оценка качества жизни больных псориазом / Т.Х. Субайхи // Здоровоохранение. – 2006. – № 12. – С. 66–67.
153. Сускова В.С. Иммунопатогенез псориаза / В.С. Сускова, Р.О. Пинсон, О.Ю. Олисова // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 1. – С. 68–70.
154. Титов В.Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома / В.Н. Титов // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 4. – С. 20–29.
155. Тлупова М.В. Состояние свободнорадикальных процессов у больных псориазом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Тлупова. – Санкт-Петербург, 2007. – 18 с.
156. Топычканова Е.П. Особенности иммунного статуса и липидного спектра при псориазе у больных с избыточной массой тела / Е.П. Топычканова, Н.Н.

- Филимонкова. Н.В. Киселева // Вестник Уральской мед. акад. науки. – 2012. – № 4. – С. 169-170.
157. Трофическое действие ноотропных пептидных препаратов церебролизина и семакса на культивируемые клетки феохромоцитомы крысы / Э.Р. Сафарова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 4. – С. 462–465.
 158. Трунина Т.Н. Липидный, пероксидный статус больных псориазом / Т.Н. Трунина // Лік. Справа (Kiev). – 1998. – № 3. – С. 105–107.
 159. Тучин В.В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях / В.В. Тучин. – Саратов : изд-во Саратов. ун-та, 1998. - 153 с.
 160. Утц С.Р. Низкоинтенсивная лазеротерапия в дерматологии / С.Р. Утц, В.А. Волнухин. – Саратов : изд-во Саратов. ун-та, 1998. – 92 с.
 161. Утц С.Р. Современные подходы к терапии псориаза / С.Р. Утц // Ремедиум Приволжье. – 2016. – № 1. – С. 28–31.
 162. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. – Москва, 2015. – 65 с.
 163. Федоров С.М. Псориаз: клинические и терапевтические аспекты // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 11. – С. 447–451.
 164. Хайрутдинов В.Р. Особенности больных псориазом с метаболическим синдромом / В.Р. Хайрутдинов, А.В. Самцов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2018. – № 4. – С. 68-72.
 165. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ю.Л. Ханин. – Ленинград : ЛНИИТЕК, 1976. – 18 с.
 166. Хасаншина Э.Р. Меланокортины как составная часть антипиретической системы организма / Э.Р. Хасаншина // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2011. – № 1(26). – С. 213–214.
 167. Хватова Е.М. Клиническая эффективность применения дельтарана при лечении дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического генеза /

- Е.М. Хватова // Российский биомедицинский журнал. – 2004. – Т. 70, № 3. – С. 54.
168. Химкина Л.Н. Метотрексат с энтеросорбентами при лечении псориаза / Л.Н. Химкина, Т.В. Копытова, Г.А. Пантелеева // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 4. – С. 22–24.
 169. Хобейш М.М. Псориаз. Современные методы лечения. Пузырные дерматозы / М.М. Хобейш, И.А. Мошкалова, Е.В. Соколовский. – Санкт-Петербург : Сотис, 1999. – 133 с.
 170. Хотко А.А. Эффективность применения ингибитора фосфодиэстеразы 4 у пациентов со среднетяжелым псориазом / А.А. Хотко, М.И. Глузмин // Кремлевская медицина. – 2018. - № 1. - С. 119-122.
 171. Хышиктуев Б.С. Закономерности сдвигов параметров обмена липидов в различных биологических объектах у больных псориазом в периоды обострения и ремиссии / Б.С. Хышиктуев, Е.В. Фалько // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 6. – С.40–43.
 172. Цитокины и регуляторные пептиды: возрастные изменения, развитие атеросклероза и тромботических заболеваний (обзор литературы и собственных данных) / Б.И. Кузник [и др.] // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 1. – С. 038–051.
 173. Чазова И.Е. Метаболический синдром и артериальная гипертензия / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 7–10.
 174. Черкашина Л.В. Регуляція порушень вуглеводно–енергетичного обміну у хворих на псориаз за допомогою антиоксидантів / Л.В. Черкашина // Дерматол. та венерол. – 2005. – № 1 (27). – С. 52–55.
 175. Чубенко Е.А. Ожирение и метаболический синдром. Роль гиперлептинемии в развитии абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и артериальной гипертензии. Подходы к терапии / Е.А. Чубенко, Е.И. Баранова, Е.В. Шляхто. – Москва : Lambert Academic Publishing, 2011. – 180 с.

176. Шарапова Г.Я. Псориаз (иммуномеханизмы патогенеза и методы лечения) / Г.Я. Шарапова, П.Г. Короткий, М.Н. Молоденков. – Москва : Медицина, 1989. – 223 с.
177. Шилов В.Н. Новые подходы к изучению патогенеза и лечения псориаза / В.Н. Шилов, В.И. Сергеев // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 3. – С. 49–52.
178. Шилов В.Н. Окислительный стресс кератиноцитов – этиопатогенетический фактор псориаза / В.Н. Шилов, В.И. Сергеев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, № 4. – С. 364–369.
179. Шубина А.М. Лазерная и фотодинамическая терапия псориаза / А.М. Шубин, М.А. Каплан // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2004. – № 2. – С. 31–33.
180. Шульман А.Я. Возможности медико-генетического консультирования при псориазе / А.Я. Шульман, О.А. Терман, Е.Н. Кухарева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 4. – С. 21–22.
181. Эндокринология : нац. рук-во / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 1072 с.
182. Эффективность семакса в остром периоде полушарного ишемического инсульта (клиническое и электрофизиологическое исследование) / Е.И. Гусев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 97, № 6. – С. 26–34.
183. Якубович А.И. Псориаз и качество жизни / А.И. Якубович, Н.Н. Новицкая, А.Р. Корепанов // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2009. – № 10 (1). – С. 34–38.
184. Якушкина Н.Ю. Влияние электрофореза даларгина на локальный статус больных хронической идиопатической экземой / Н.Ю. Якушкина, Л.В. Силина // Вестник постдипломного образования. – 2004. – № 2. – С. 26.
185. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype / C.E. Griffiths [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2007. – Vol. 156. – P. 258–262.

186. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy / D.G. Fortune [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2002. – Vol. 146, № 3. – P. 458–465.
187. A crosssectional study on the prevalence of metabolic syndrome in psoriasis compared to psoriatic arthritis / J. Bostoen [et al.] // *JEADV.* – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 507–511.
188. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of fish oil in psoriasis / S.B. Bittiner [et al.] // *Lancet.* – 1988 – Vol. 1 (8582). – P. 378–380.
189. Activated Circulating T Follicular Helper Cells Are Associated with Disease Severity in Patients with Psoriasis / Y. Wang [et al.] // *J. Immunol. Res.* – 2016. – 7346030.
190. Activity of superoxide dismutase and catalase and the level of lipid peroxidation products reactive with TBA in patients with psoriasis / G. Drewa [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2002. – Vol. 8, № 8. – P. 338–343.
191. Acworth I.N. Determination of oxidized and reduced CoQIO and CoQ9 in human plasma/serum using HPLC–ECD / I.N. Acworth, P.A. Ullucci, P.H. Gamache // *Methods Mol. BioL.* – 2008. – Vol. 477. – P. 245–258.
192. Adipokines as novel modulators of lipid metabolism / F. Lago [et al.] // *Trends Biochem. Sci.* – 2009. – Vol. 34, № 10. – P. 500–510.
193. Ajjan R.A. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents / R.A. Ajjan, P.J. Grant // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 147–158.
194. Alberti K.G. The metabolic syndrome – a new world-wide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–1062.
195. Alexandratou E. Human fibroblast alterations induced by low power laser irradiation at the single cell lever using confocal microscopy / E. Alexandratou, D. Yova, P. Handris // *Photochemical and Photobiological Sciences.* – 2003. – Vol. 1, № 8. – P. 547–552.

196. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions / L. Guize [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 2381–2387.
197. Américo Manuel Da Costa Figueiredo / B.I. Roque [et al.] // *J. Clin. Anesthet. Dermatol.* – 2016. – Vol. 9, № 6. – P. 36–43.
198. An Epidemiological Study on Trigger Factors and Quality of Life in Psoriatic Patients / A. Xhaja [et al.] // *Mater. Sociomed.* – 2014. – Vol. 26, № 3. – P. 168–171.
199. Anti-inflammatory and analgesic effects of low-level laser therapy on the postoperative healing process / H.S. Fabre [et al.] // *J. Phys. Ther. Sci.* – 2015. – Vol. 27. – P. 1645–1648.
200. Antioxidant status in patients with psoriasis / H. Nemati [et al.] // *Cell Biochem. Funct.* – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 268–273.
201. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2) / P. Rich [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2016. – Vol. 74. – P. 134–142.
202. Armstrong A.W. Is tonsillectomy a therapeutic option for plaque-type psoriasis? / A.W. Armstrong, A.G. Florek // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2015. – Vol. 73, № 4. – e155.
203. Armstrong A.W. Psoriasis and risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / A.W. Armstrong, C.T. Harskamp, E.J. Armstrong // *JAMA Dermatol.* – 2013. – Vol. 149. – P. 84–91.
204. Ashmarin I.P. [et al.] // *Regulatory Peptides*. – 2000. – Vol. 89. – P. 51.
205. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease / A.M. Binus [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 644–650.
206. Association of Adipokines, Insulin Resistance, Hypertension and Dyslipidemia in Patients with Psoriasis Vulgaris / M. Coban [et al.] // *Ann. Dermatol.* – 2016. – Vol. 28, № 1. – P. 74–79.

207. Association of cutaneous mast cells and sensory nerves with psychic stress in psoriasis / I.T. Harvima [et al.] // *Psychother. Psychosom.* – 1993. – Vol. 60, № 3–4. – P. 168–176.
208. Avshalumov K. Psoriasis: What Has Failed and Why / K. Avshalumov, A. Larian, N.F. Fernandes // *J. of Psoriasis and Psoriatic Arthritis.* – 2018. – Vol. 17a, № 1. – P. 63-69.
209. Barks J.L. TNF- α and IL-4 synergistically increase vascular cell adhesion molecule-1 expression in cultured vascular smooth muscle cells / J.L. Barks, J.J. McQuillan, F.J. Iademarco // *Immunol.* – 1997. – Vol. 159. – P. 4532–4538.
210. Barolet D. Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology / D. Barolet // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2008. – Vol. 27, № 4. – P. 227–238.
211. Baudrand R. Cortisol dysregulation in obesity-related metabolic disorders / R. Baudrand, A. Vaidya // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 143–149.
212. Biphasic dose response in low level light therapy – an update / Y.Y. Huang // *Dose Response.* – 2011. – Vol. 9, № 4. – P. 602–618.
213. Björntorp P. The metabolic syndrome – a neuroendocrine disorder? / P. Björntorp, R. Rosmond // *Br. J. Nutr.* – 2000. – Vol. 83, Suppl. 1. – P. 49-57.
214. Blüher S. Leptin in humans: lessons from translational research / S. Blüher // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89, № 3. – P. 991–997.
215. Boden-Albala B. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan / B. Boden-Albala, R.L. Sacco, H.S.-Lee // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39, № 1. – P. 30–35.
216. Body mass index, waist circumference, body adiposity index, and risk for type 2 diabetes in two populations in Brazil: general and Amerindian / R.O. Alvim [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 6. – e100223.
217. Bouguéon K. Depression and psoriasis / K. Bouguéon, L. Misery // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2008. – Vol. 135, Suppl. 4. – P. 254–258.

218. Briganti S. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new / S. Briganti, M. Picardo // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2003. – Vol. 17, № 6. – P. 663–639.
219. Burkett P.R. IL-17 Blockade in Psoriasis / P.R. Burkett, V.K. Kuchroo // Cell. – 2016. – Vol. 167, № 7. – P. 1669.
220. Calderhead R.G. Low Level Light Therapy with Light-Emitting Diodes for the Aging Face / R.G. Calderhead, D.B. Vasily // Clin. Plast. Surg. – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 541–550.
221. Campbell A. The experience of having psoriasis through the lens of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) / A. Campbell, C. Hocking, W.J. Taylor // Australas J. Dermatol. – 2014. – Vol. 55, № 4. – P. 241–249.
222. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review / C. Horreau [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2013. – Vol. 27, Suppl. 3. – P. 12–29.
223. Chen Y. Psoriasis idependently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome / Y. Chen, C. Wu, J. Shen // Arch. Dermatol. – 2008. – Vol. 144. – P. 1571–1575.
224. Choy E. T cells in psoriatic arthritis / E. Choy // Curr. Rheumatol. Rep. – 2007. – Vol. 9, № 6. – P. 437–441.
225. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum / E. Christophers // Clin. Exp. Dermatol. – 2001. – Vol. 26, № 4. – P. 314–320.
226. Christophers E. The immunopathology of psoriasis and biologic immunotherapy / E. Christophers // J. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 49. – P. 44–50.
227. Clark M. Metabolic Effects of Obesity and Its Interaction with Endocrine Diseases / M. Clark, M. Hoenig // Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. – 2016. – № 11. – P. 30020–30021.
228. Cloote H. Psoriasis / H. Cloote // Nurs. Stand. – 2000. – Vol. 14 (45). – P. 47–55.

229. Cohen B.E. Psoriasis and the Risk of Depression in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2012 / B.E. Cohen, K.J. Martires, R.S. Ho // *JAMA Dermatol.* – 2016. – Vol. 152, № 1. – P. 73–79.
230. Coimbra S. The triad psoriasis-obesity-adipokine profile / S. Coimbra, C. Catarino, A. Santos-Silva // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2016. – Vol. 30, № 11. – P. 1876–1885.
231. Concomitant Sleep Disorders Significantly Increase the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Psoriasis / H.Y. Chiu [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – e0146462.
232. Correia B. Obesity: a key component of psoriasis / B. Correia, T. Torres // *Acta Biomed.* – 2015. – Vol. 86, № 2. – P. 121–129.
233. Correlation of IL-12, IL-22, and IL-23 in patients with psoriasis and metabolic syndrome. Preliminary report / M.J. Brito-Luna [et al.] // *Cytokine.* – 2016. – Vol. 85. – P. 130–136.
234. Crosstalk between skin inflammation and adipose tissue-derived products: pathogenic evidence linking psoriasis to increased adiposity / A. Chiricozzi [et al.] // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 12, № 12. – P. 1299–1308.
235. Dandona P. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity and inflammation / P. Dandona, A. Aljada, A. Chaudhuri // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1448–1454.
236. Dashchuk A.M. Complex treatment of the pro- and antioxidant system disorders in patients with psoriasis / A.M. Dashchuk, E.V. Iakovleva // *Lik. Sprava.* – 2003. – № 2. – P. 60–63.
237. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus / U. Mrowietz [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – 2011. – Vol. 303. – P. 1–10.
238. Disease Severity, Quality of Life, and Psychiatric Morbidity in Patients With Psoriasis With Reference to Sociodemographic, Lifestyle, and Clinical Variables: A Prospective, Cross-Sectional Study From Lahore, Pakistan / A.R. Khawaja [et al.] // *Prim. Care Companion CNS Disord.* – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 25.

239. Dogan P. Superoxide dismutase and myeloperoxidase activity in polymorphonuclear leukocytes, and serum ceruloplasmin and copper levels, in psoriasis / P. Dogan, U. Soyuer, G. Tanrikulu // *Br. J. Dermatol.* – 1989. – Vol. 120. – P. 239–244.
240. Dynamic frequency of CD4+CD25+Foxp3+Treg cells in Psoriasis vulgaris / L. Chen [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 200–203.
241. Effect of peptide semax on synaptic activity and short-term plasticity of glutamatergic synapses of co-cultured dorsal root ganglion and dorsal horn neurons / M.S. Shypshyna [et al.] // *SA Fiziol. Zh.* – 2015. – Vol. 61, № 4. – P. 48–55.
242. Effect of semax and its c-terminal fragment pro-gly-pro on the expression of vegf family genes and their receptors in experimental focal ischemia of the rat brain / E.V. Medvedeva [et al.] // *J. of Molecular Neuroscience.* – 2013. – Vol. 49, № 2. – C. 328–333
243. Elevated odds of metabolic syndrome in psoriasis: a population-based study of age and sex differences / K. Danielsen [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 172, № 2. – P. 419–427.
244. Erikci E.M. Lipid signaling and lipotoxicity in metabolic inflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment / E.M. Erikci, G.S. Hotamisligil // *J. Lipid. Res.* – 2016. – Vol. 21. – R066514.
245. Esteve E. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism / E. Esteve, W. Ricart, J.M. Fernández-Real // *Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 24, № 1. – P. 16–31.
246. Ethnic Differences in the Prevalence of Metabolic Syndrome: Results from a Multi-Ethnic Population-Based Survey in Malaysia [Resource electronic] / S. Rampal [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 9. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3460855/>
247. European S3 – Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Updat Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC / A. Nast

- [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2017. – Vol. 31, № 12. – P. 1951–1963.
248. EUOPSO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey / L. Dubertret [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 155, № 4. – P. 729–736.
 249. Evaluating the economic burden of psoriasis in the United States / J. Vanderpuye-Orgle [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2015. – Vol. 72, № 6. – P. 961–967.
 250. Ferrante M. Effect of low-level laser therapy after extraction of impacted lower third molars / M. Ferrante, M. Petrini, P. Trentini // Lasers Med. Sci. – 2013. – Vol. 28. – P. 845–849.
 251. Finlay A.Y. Quality of Life Survey / A.Y. Finlay // Exchange. – 1994. – P. 22–73.
 252. Ford E.S. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome among U.S. / E.S. Ford, W.H. Giles, A.H. Mokdad // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 2444–2449.
 253. Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Gile, W.H. Dietz // JAMA. – 2002. – Vol. 287, № 3. – P. 356–359.
 254. Fredriksson T. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid / T. Fredriksson, U. Pettersson // Dermatologica. – 1978. – Vol. 157, № 4. – P. 238–244.
 255. Frequency of streptococcal upper respiratory tract infections and HLA-Cw*06 allele in 70 patients with guttate psoriasis from northern Poland / A. Maciejewska-Radomska [et al.] // Postepy Dermatol. Alergol. – 2015. – Vol. 32, № 6. – P. 455–458.
 256. Fried R.G. Nonpharmacologic treatments in psychodermatology / R.G. Fried // Dermatol. Clin. – 2002. – Vol. 20, № 1. – P. 177–185.
 257. Garg N. Atherosclerosis in Psoriatic Arthritis: A Multiparametric Analysis Using Imaging Technique and Laboratory Markers of Inflammation and Vascular Function / N. Garg, P. Krishan, A. Syngle // Int. J. Angiol. – 2016. – Vol. 25, № 4. – P. 222–228.

258. Garg T. Ancient and advanced approaches for the treatment of an inflammatory autoimmune disease-psoriasis / T. Garg, G. Rath, A.K. Goyal // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* – 2014. – Vol. 31, № 4. – P. 331–364.
259. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis / A. Chandra [et al.] // *Mol. Immunol.* – 2015. – Vo. 64, № 2. – P. 313–323.
260. Genetic Epidemiology of Psoriasis / R. Gupta [et al.] // *Curr. Dermatol. Rep.* – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 78.
261. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci / P.E. Stuart [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 1000–1004.
262. Gieler U. Hanterkranklingen in psychologischer / U. Gieler, U. Slangier, E. Brahler. – Sicht-Gottingen, 1995. – 118 p.
263. Gisondi P. Metabolic comorbidities and psoriasis / P. Gisondi, A. Ferrazzi, G. Girolomoni // *Acta Dermatovenerol. Croat.* – 2010. – Vol. 18. – P. 297–304.
264. Golub M.S. The adrenal and the metabolic syndrome / M.S. Golub // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2001. – Vol. 3, № 2. – P. 117-120.
265. Gooderham M. Apremilast in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis / M. Gooderham, K. Papp // *Skin Therapy Lett.* – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 1-6.
266. Gordon K.B. Translating the Science of Psoriasis / K.B. Gordon // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2016. – Vol. 35, № 4, Suppl. 4. – P. S64.
267. Góth M. Correlations between the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the metabolic syndrome / M. Góth, E. Hubina, M. Korbonits // *Orv. Hetil.* – 2005. – Vol. 146, № 2. – P. 51-55.
268. Gottlieb A.B. A case of familial psoriasis with predominant hand involvement / A.B. Gottlieb, M.E. Weisfelner // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2003. – Vol. 7, № 6. – P. 464–466.
269. Griffiths C.E. Psychological influences in psoriasis / C.E. Griffiths, H.L. Richards // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2001. – Vol. 26, № 4. – P. 338–342.
270. Group for Research and Assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 Treatment recommendations for psoriatic arthritis / L.C. Coates [et al.] // *Arth. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 1060-1071.

271. Grundy S.M. Cardiovascular and metabolic risk factors: how can we improve outcomes in the high-risk patient? / S.M. Grundy // *Am. J. Med.* – 2007. – № 120. – P. 3–8.
272. Gupta M.A. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis / M.A. Gupta, A.K. Gupta // *Br. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 139, № 5. – P. 846–850.
273. Gupta M.A. The Psoriasis Life Stress Inventory: a preliminary index of psoriasis-related stress / M.A. Gupta, A.K. Gupta // *Acta. Derm. Venereol.* – 1995. – Vol. 75, № 3. – P. 240–243.
274. Hamblin M.R. Mechanisms of low level light therapy – an introduction / M.R. Hamblin, T.N. Demidova // *Proc. SPIE.* – 2006. – Vol. 61. – P. 61001–61012.
275. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention / K.G. Alberti [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, № 16. – P. 1640–1645.
276. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association / V.L. Roger [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 2–220.
277. Hébert H. Identification of loci associated with late-onset psoriasis using dense genotyping of immune-related regions / H. Hébert, J. Bowes, R. Smith // *Brit. J. of Dermatology.* – 2015. – Vol. 172, № 4. – P. 933–939.
278. Heenen M. Psoriasis: pathogenesis and treatment / M. Heenen // *Rev. Med. Brax.* – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 139–147.
279. Herschel T. Monoclonal antibodies, overview and outlook of a promising therapeutic option / T. Herschel, A. El-Armouche, S. Weber // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2016. – Vol. 141, № 19. – P. 1390–1394.
280. High-sensitivity C-reactive protein in patients with metabolic syndrome / A. Guven [et al.] // *Angiology.* – 2006. – Vol. 57, № 3. – P. 295–302.
281. Hotamisligil G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // *Science.* – 1993. – Vol. 259. – P. 87–91.

282. Human keratinocytes respond to interleukin-18: implication for the course of chronic inflammatory skin diseases / M. Wittmann [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2005. – Vol. 124, № 6. – P. 1225–1233.
283. Hunecke P. Persönlichkeitsstruktur des Psoriatikers / P. Hunecke, K. Bosse // *Zeitschr. Psychosom. Med. Psychoanal.* – 1985. – № 30. – P. 105–118.
284. IL-33 is regulated by TNF- α in normal and psoriatic skin / A. Balato [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – 2014. – Vol. 306. – P. 299–304.
285. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis / J.E. Gudjonsson [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology.* – 2004. – Vol. 135, № 1. – P. 1–8.
286. In psoriatic lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered / L. Van der Fits [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2004. – Vol. 122, № 1. – P. 51–60.
287. Inflammatory Markers Associated With Subclinical Coronary Artery Disease: The Multicenter AIDS Cohort Study / H. Bahrami [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5, № 6. – e003371.
288. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis / C.W. Lynde [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2014. – Vol. 71, № 1. – P. 141–150.
289. Interleukin-4, Oxidative Stress, Vascular Inflammation and Atherosclerosis / Y.W. Lee [et al.] // *Biomol. Ther. (Seoul).* – 2010. – Vol. 18, № 2. – P. 135–144.
290. Janke K. Hormonal and metabolic aspects of obesity in humans / K. Janke, H. Daweke, H. Liebermeister ; ed. J. Ostmann // *Experta medica.* – 1969. – P. 533–539.
291. Karu T.I. Biomedical Photonics Handbook. Low-Power Laser Therapy / T.I. Karu. – CRC Press, 2003. – 20 p.
292. Kelley N.L. Living with psoriasis: a patient case study / N.L. Kelley // *J. Vis. Commun Med.* – 2015. – Vol. 38, № 3–4. – P. 164–167.
293. Kokcamı H. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with psoriasis / H. Kokcamı, M. Naziroglu // *Clin. Chim. Acta.* – 1999. – Vol. 289, № 1–2. – P. 23–31.

294. Kontush A. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis / A. Kontush, M.J. Chapman // *Pharmacol. Rev.* – 2006. – Vol. 58, N 3. – P. 342–374.
295. Kormeili T. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies ; U.S. experiences. Topical Review / T. Kormeili, N.J. Lowe, P.S. Yamauchi // *Brit. J. of Dermatology.* – 2004. – Vol. 151. – P. 3–15.
296. Krueger J.G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents / J.G. Krueger // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 46. – P. 1–23.
297. Lampl Y. Laser treatment for stroke / Y. Lampl // *Expert Rev. Neurother.* – 2007. – № 7. – P. 961–965.
298. Lee L. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment / L. Lee, J. Horowitz, M. Frenneaux // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 634–641.
299. Leonardi C. Antibodies in the Treatment of Psoriasis: IL-12/23 p40 and IL-17a / C. Leonardi // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2016. – Vol. 35, № 4, Suppl. 4. – P. S74–77.
300. Liakou A.I. Links and risks associated with psoriasis and metabolic syndrome / A.I. Liakou, C.C. Zouboulis // *Psoriasis (Auckl).* – 2015. – Vol. 2, № 5. – P. 125–128.
301. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis / A. Kavanaugh [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 42, № 3. – P. 479–488.
302. Low level laser therapy in inflammatory and infectious oral diseases / C.V. André [et al.] // *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. Chir. Orale.* – 2014. – Vol. 115, № 1. – P. 22–27.
303. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring / P. Avci [et al.] // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2013. – Vol. 32, № 1. – P. 41–52.
304. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy / W. Posten [et al.] // *Dermatol. Surg.* – 2005. – Vol. 31, № 3. – P. 334–340.

305. Machado-Pinto J. Psoriasis: new comorbidities / J. Machado-Pinto, M. Santos Diniz, N. Couto Bavoso // *An. Bras. Dermatol.* – 2016. – Vol. 91, № 1. – P. 8–14.
306. Mahil S.K. Psoriasis: from gene to clinic congress report / S.K. Mahil // *Supplement to the Journal of clinical and aesthetic dermatology.* – 2015. – Vol. 8, № 7. – P. 17–22.
307. Mantzoros C.S. The role of leptin and hypothalamic neuropeptides in energy homeostasis: update on leptin in obesity / C.S. Mantzoros // *Growth Horm. IGF Res.* – 2001. – № 11, Suppl. A. – P. 85–89.
308. Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk – result from the VALSIM Study / M. Fiuza [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2008. – Vol. 27, № 12. – P. 1495–1529.
309. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross – sectional population study / M. Mamedov [et al.] // *Diab. Vase Dis. res.* – 2007. – Vol. 4, № 1. – P. 46–47.
310. Might psoriasis be a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome? / S. Karaca [et al.] // *Sleep Breath.* – 2013. – Vol. 17. – P. 275–280.
311. Moon H.S. Psoriasis and psycho-dermatology / H.S. Moon, A. Mizara, S.R. McBride // *Dermatol. Ther. (Heidelb).* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 117–130.
312. Murphy J.E. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity / J.E. Murphy, C. Robert, T.S. Kupper // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 114. – P. 602–608.
313. Naldi L. Dietary factors and the risk of psoriasis. Results of an Italian case–control study / L. Naldi // *Br. J. Dermatol.* – 1996. – Vol. 134. – P. 101–106.
314. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications / T. Kelesidis [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 19, № 2. – P. 93–100.
315. Neuroprotective and anti-amnesic effects of Semax during experimental ischemic infarction of the cerebral cortex / G.A. Romanova [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2007. – Vol. 142, № 6. – P. 663–666.

316. Nevitt G.J. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients beliefs and attitudes towards the disease / G.J. Nevitt, P.E. Hutchinson // *Br. J. Dermatol.* – 1996. – Vol. 135, № 4. – P. 533–537.
317. Ni C. Psoriasis and comorbidities: links and risks / C. Ni, M.W. Chiu // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* – 2014. – Vol. 17. – P. 119–132.
318. Nickoloff B.J. Immunopathogenesis of psoriasis: lessons learned from the SCID mouse: human skin animal model / B.J. Nickoloff // *Dermatology at the miller.* – 2000. – P. 483–486.
319. Nicoloff B.J. Characterization of lymphocytedependent angiogenesis using ascid mous: a human skin model of psoriasis / B.J. Nicoloff // *J. invest. Dermatol. Symp. Proa.* – 2000. – Vol. 5, № L. – P. 67–73.
320. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women / S. Kumar [et al.] // *J. Eur. Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 27, № 10. – P. 1293–1298.
321. Olson G.A. Endogenous opiates / G.A. Olson, R.D. Olson, A.J. Kastin // *Peptides.* – 1985. – Vol. 6, № 4. – P. 769–791.
322. 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. – Vol. 41, № 4. – P. 623–642.
323. Oxidative stress and psoriasis: the effect of antitumour necrosis- α -inhibitor treatment / T. Bacchetti [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 168, № 5. – P. 984–989.
324. Panconesi E. Stress, stigmatisation and psychosomatic purpuras / E. Panconesi, G. Hautmann // *Int. Angiol.* – 1995. – Vol. 14, № 2. – P. 130–137.
325. Parisi R. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi, C.E. Griffiths, D.M. Acroft // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133. – P. 377–385.
326. Patients with psoriasis feel stigmatized / E. Hrehorów [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2012. – Vol. 92, № 1. – P. 67–72.
327. Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis

- severity / B. Kirby [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2001. – Vol. 45, № 1. – P. 72–76.
328. Presence of selected metabolic syndrome components in patients with psoriasis vulgaris / S. Uczniak [et al.] // Postepy Dermatol. Alergol. – 2016. – Vol. 33, № 2. – P. 114–119.
329. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: A hospital-based cross-sectional study / S.K. Kothiwala [et al.] // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2016. – Vol. 82, № 5. – P. 510–518.
330. Prinz J.C. Psoriasis vulgaris – a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells. An immunological view of the pathophysiology of psoriasis / J.C. Prinz // Clinical and Experimental Dermatology. – 2001. – Vol. 26, № 4. – P. 326–332.
331. Prinz J.C. The role of streptococci in psoriasis / J.C. Prinz // Hautarzt. – 2009. – Vol. 60, № 2. – P. 109–115.
332. Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity / M. Holzer [et al.] // J. Lipid Res. – 2012. – Vol. 53, № 8. – P. 1618–1624.
333. Psoriasis and depression / A. Chamoun [et al.] // Rev. Med. Brux. – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 23–28.
334. Psoriasis and dyslipidaemia: a populationbased study / J. Dreiherr [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2008. – Vol. 88. – P. 561–565.
335. Psoriasis and streptococci: the natural selection of psoriasis revisited / J.P. McFadden [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2009. – Vol. 160. – P. 929–937.
336. Psoriasis and the nervous system / C. Pincelli [et al.] // Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh). – 1994. – Vol. 186. – P. 60–61.
337. Psoriasis decreases the anti-oxidation and anti-inflammation properties of high-density lipoprotein / L. He [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2014. – Vol. 1841, № 12. – P. 1709–1715.

338. Psychological approach to different skin diseases: life events and tendency to complain / D. Tordeurs [et al.] // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2001. – Vol. 128, № 1. – P. 21–24.
339. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011 / A.W. Armstrong [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – № 7. – e52935.
340. Qxydant/antioxidant status in patients with psoriasis / K. Baz [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2003. – Vol. 44, № 6. – P. 987–990.
341. Rajiv J. Immunopathogenesis of psoriasis / J. Rajiv // *Indian J. of Dermatology, Venereology and Leprology.* – 2004. – Vol. 70, № 1. – P. 10–12.
342. Ramley A.G. Analitic aspects of antioxidants and free radicals activity in clinical biochemistry / A.G. Ramley, J.R. Paterson // *Ann. Clin. Biochem.* – 1998. – Vol. 35, № 2. – P. 181–200.
343. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes.* – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
344. Relationship between psoriasis severity, clinical symptoms, quality of life and work productivity among patients in the USA / N.J. Korman [et al.] // *J. Clin. Exp. Dermatol.* – 2016. – Vol. 41, № 5. – P. 514-521.
345. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes / M. Suarez-Farinas [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2011. – Vol. 131. – P. 391–400.
346. Role of low-level laser therapy in neurorehabilitation / J.T. Hashmi [et al.] // *PMR.* – 2010. – Vol. 12, Suppl. 2. – P. 292–305.
347. Role of photodynamic therapy in psoriasis: a brief review / K.L. Tandon Yasmeeen [et al.] // *Photodermatology. Photoimmunology. Photomedicine.* – 2008. – Vol. 24, № 5-8. – P. 222–230.
348. Rozenblit M. New biologies for psoriasis and psoriatic arthritis / M. Rozenblit, M. Lebwohl // *Dermatol. Ther.* – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 56–60.
349. Russo P.A. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review / P.A. Kusso, R. Ichef, A.J. Cooper // *Australas. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 45. – P. 155–161.

350. Safety Surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) / K. Papp [et al.] // J. Drugs Dermatol. – 2015. – Vol. 14, № 7. – P. 706-714.
351. Salihbegovic E.M. Psoriasis and metabolic syndrome / E.M. Salihbegovic, N. Hadzigraphic, A.J. Cickusic // Med. Arch. – 2015. – Vol. 69, № 2. – P. 85–87.
352. Sampogna F. IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) investigators. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life / F. Sampogna, S. Tabolli, D. Abeni // Acta Derm. Venereol. – 2012. – Vol. 92, № 3. – P. 299–303.
353. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2012. Jun15; 83(12):1583-1590. Epub 2012 Jan 10.
354. Schmitt J. Correlation between Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores and Work Limitations Questionnaire (WLQ) allows the calculation of percent work productivity loss in patients with psoriasis / J. Schmitt, D. Küster // Arch. Dermatol. Res. – 2015. – Vol. 307, № 5. – P. 451–453.
355. Schneider H.J. Obesity and risk of death / H.J. Schneider, H.U. Wittchen, H. Wallaschofski // Engl. J Med. – 2009. – Vol. 360, № 10. – P. 1043.
356. Seronegative spondyloarthropathies: to lump or split? / P. Nash [et al] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Suppl. II – P. 9–13.
357. Setty A.R. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in women / A.R. Setty, G. Curhan, H.K. Choi // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol 167. – P. 1670–1675. Полученный
358. Sex Differences in High Sensitivity C-Reactive Protein in Subjects with Risk Factors of Metabolic Syndrome / V.P. Garcia [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2016. – Vol. 106, № 3. – P. 182–187.
359. Sharma N. Psychiatric morbidity in psoriasis and vitiligo: a comparative study / N. Sharma, R.V. Koranne, R.K. Singh // J. Dermatol. – 2001. – Vol. 28, № 8. – P. 419–423.

360. Shenoy C. Dyslipidemia in Dermatological Disorders / C. Shenoy, M.M. Shenoy, G.K. Rao // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 7, № 10. – P. 421–428.
361. Sikora-Grabka E. Metabolic disorders in patients with psoriasis / E. Sikora-Grabka, M. Adamczak, A. Wiecek // *Przegl. Lek.* – 2011. – Vol. 68, № 12. – P. 1193–1198.
362. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity / S.E. Jacob [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2003. – Vol. 12, № 5. – P. 309–313.
363. Singh V. Clinical Outcome of a Novel Anti-CD6 Biologic Itolizumab in Patients of Psoriasis with Comorbid Conditions / V. Singh // *Dermatol. Res. Pract.* – 2016. – 1316326.
364. Sleep apnea as a comorbidity in obese psoriasis patients: a cross-sectional study. Do psoriasis characteristics and metabolic parameters play a role? / E. Papadavid [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2013. – Vol. 27. – P. 820–826.
365. Sohal R.S. Coenzyme Q, oxidative stress and aging / R.S. Sohal, M.J. Forster // *Mitochondrion.* – 2007. – Vol. 7, Suppl. – P. S103–111.
366. Spilberger C.D. Manual for the state-trait anxiety inventory / C.D. Spilberger, R.L. Corsuch, R.E. Lushene. - Palo Alto, CA : Consulting Psychologist Press, 1970.
367. Steude J. Interleukin-1-stimulated secretion of interleukin-8 and growth-related oncogene- α demonstrates greatly enhanced keratinocyte growth in human raft cultured epidermis / J. Steude, R. Kulke, E. Christophers // *J. Invest. Dermatol.* – 2002. – Vol. 119 (6). – P. 1254–60.
368. Strange A. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1 / A. Strange, F. Capon, C.C. Spencer // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 985–990.
369. Strategies for improving the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals-a report on an implementation meeting / U, Mrowietz [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2011. – Vol. 25, Suppl. 3. – P. 1-13.

370. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study / J.E. Gudjonsson [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 149, № 3. – P. 530-534.
371. Stress, social support, emotional regulation, and exacerbation of diffuse plaque psoriasis / A. Picardi [et al.] // *Psychosomatics.* – 2005. – Vol. 46, № 6. – P. 556–564.
372. Sumner A.D. Components of the metabolic syndrome differ between young and old adults in the US population / A.D. Sumner, G.L. Sardi, J.F. Reed 3-rd. // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2012. – Vol. 14, № 8. – P. 502–506.
373. Superoxide dismutase in psoriasis, squamous cell carcinoma and basal cell epithelioma: an immunohistochemical study / T. Kobayashi [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 1991. – Vol. 124, № 6. – P. 555–559.
374. Th1, Th2, Th17 and regulatory T cell pattern in psoriatic patients: modulation of cytokines and gene targets induced by etanercept treatment and correlation with clinical response / P. Quaglino [et al.] // *Dermatology.* – 2011. – Vol. 223, № 1. – P. 57–67.
375. The biochemistry of programmed cell death / G. Kroemer [et al.] // *The FASEB J.* – 1995. – Vol. 9, № 13. – P.1277–1287.
376. The contribution of perceptions of stigmatisation to disability in patients with psoriasis / H.L. Richards [et al.] // *J. Psychosom. Res.* – 2001. – Vol. 50, № 1. – P. 11-15.
377. The contribution of perceptions of stigmatisation to disability in patients with psoriasis / H.L. Richards [et al.] // *J. Psychosom. Res.* – 2001. – Vol. 50, № 1. – P. 11–15.
378. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients / H. Devrimci-Ozguven [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2000. – Vol. 14, № 4. – P. 267–271.
379. The effect of 670-nm low laser therapy on herpes simplex type 1 / P.J. Muñoz Sanchez [et al.] // *Photomed. Laser Surg.* – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 37–40.

380. The effect of acth-(4-7)-pgp peptide on lipid peroxidation in liver and activity of serum transaminases in rats under acute and chronic immobilization stress conditions / I. Bobyntsev [et al.] // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2015. – Vol. 78, № 8. – P. 18–21.
381. The lipid profile in psoriasis: A controlled study / M. Akhyani [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2007. – Vol. 21. – P. 1330–1332.
382. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis / O. Bayturan [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 170, № 5. – P. 478–484.
383. The pathophysiological role of cytokines in psoriasis / K. Asadullah [et al.] // *Drugs Today (Bare)*. – 1999. – Vol. 35 (12). – P. 913–924.
384. The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia: genome-wide transcriptional analysis / E.V. Medvedeva [et al.] // *BMC Genomics*. – 2014. – Vol. 15. – P. 228.
385. The role of HLA antigens in the etiology of psoriasis / N. Bahcetepe [et al.] // *Med. Glas. (Zenica)*. – 2013. – Vol. 10. – P. 339–342.
386. The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis / S.L. Sigurdardottir [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 168, № 2. – P. 237–242.
387. Transepidermal water loss, serum IgE and beta-endorphin as important and independent biological markers for development of itch intensity in atopic dermatitis / C.H. Lee [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 154, № 6. – P. 1100–1107.
388. Trend in the prevalence of the metabolic syndrome and its impact on cardiovascular disease incidence: the San Antonio Heart Study / C. Lorenzo [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, № 3. – P. 25–30.
389. Trigatti B.L. HDL signaling and protection against coronary artery atherosclerosis in mice / B.L. Trigatti, M. Fuller // *J. Biomed. Res.* – 2015. – Vol. 20. – P. 30.
390. Trivial or terrible? The psychosocial impact of psoriasis / R.G. Fried [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 1995. – Vol. 34, № 2. – P. 101–105.

391. Validity study for the stigmatization experience in atopic dermatitis and psoriatic patients / G. Schmidt [et al.] // *Acta. Derm. Venereol.* – 1999. – Vol. 79, № 6. – P. 443–447.
392. Victor F.L. Changing paradigms in dermatology: Tumor necrosis factor alpha blockade in psoriasis and psoriatic arthritis / F.L. Victor, A.B. Gottlieb, A. Menten // *Clin. Dermatol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 392–397.
393. Voorhees J.J. Immunopathogenesis of psoriasis / J.J. Voorhees // *Dermatology at the millennium.* – 2000. – P. 481–482.
394. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome / H. Nakamura [et al.] // *Diabetes Res. Clin.* – 2008. – Vol. 79. – P. 330–336.
395. Yang Y.W. Increased risk of psoriasis following obstructive sleep apnea: a longitudinal population-based study / Y.W. Yang, J.H. Kang, H.C. Lin // *Sleep Med.* – 2012. – № 13. – P. 285–289.
396. Yasuda H. A survey of the social and psychological effects of psoriasis / H. Yasuda, H. Kobayashi, A. Ohkawara // *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi.* – 1990. – Vol. 100, № 11. – P. 1167–1171.
397. Zimmet P. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / P. Zimmet, J. Shaw // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1055–1062.
398. Zung W.W. «A self-rating depression scale» / W.W. Zung // *Archives of General Psychiatry.* – 1965. – Vol. 12. – P. 63–70.
399. Zung W.W. How Normal is Anxiet? (Current Corcepts) / W.W.K. Zung. –Upjohn Company, 1980. – Vol. 27. – P. 1014–1018.