

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2019

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Олисова Ольга Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор

Круглова Лариса Сергеевна

Официальные оппоненты:

Львов Андрей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ», отдел клинической дерматовенерологии и косметологии, руководитель отдела

Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Васильева Екатерина Станиславовна – доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра восстановительной медицины и биомедицинских технологий, профессор кафедры

Ведущее учреждение: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1 и на сайте <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019г.

Ученый секретарь

кандидат медицинских наук,

доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Псориаз относится к наиболее распространенным в популяции хроническим дерматозам (Ford E.S. et al., 2002; Stuart P.E. et al., 2010). Распространенность заболевания в европеоидной популяции составляет 2-3%, в Российской Федерации - 2% (Знаменская Л.Ф. и соавт., 2012; Кубанова А.А. и соавт., 2017). Псориаз - заболевание мультифакторной природы, этиопатогенетические аспекты которого остаются недостаточно изученными (Брынина А.В., 2015; Олисова О.Ю. и соавт., 2017; Mahil S.K., 2015). Ведущая роль в патогенезе заболевания в настоящее время отводится изменениям в иммунной системе (Кубанова А.А. и соавт., 2010; Бакулев А.Л., 2017). Патоиммунные процессы при псориазе характеризуются продукцией дендритными клетками интерлейкинов (ИЛ) 12 и - 23, активацией Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Т-хелперы - Th1 и Th17 и секрецией ряда провоспалительных цитокинов (Gordon K.B., 2016), что, в свою очередь, приводит к воспалению, гиперпролиферации кератиноцитов (Wang Y. et al., 2016). В тоже время для псориаза характерны усиление активности свободнорадикальных процессов в организме, которые инициируют клеточную гиперпролиферацию (Rozenblit M., 2009). Особую актуальность имеют обменные и гормональные нарушения (Зуев А.В. и соавт., 2011; Сикорская Т., 2015). По современным представлениям, при обострении псориаза в процессы иммуновоспалительного ответа организма включается стресс-индуцированная выработка регуляторных нейротрофинов (NGF, BDNF) и нейропептидов (субстанция Р, CGRP, VIP, NPY), что в итоге приводит к дисбалансу в системе клеточного иммунитета и девиации цитокинов (Pancosesi E., Hautmann G., 1995).

Псориаз, особенно в сочетании с коморбидными заболеваниями, представляет собой важную медико-социальную проблему, многие вопросы которой на сегодняшний день далеки от своего разрешения. Многофакторность патогенеза заболевания, системность воспалительного процесса определяют повышенные риски различных коморбидных заболеваний (Круглова Л.С., 2017; Griffiths C.E., 2007; 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 являются хроническое воспаление и инсулинорезистентность. Избыток висцеральной жировой ткани при МС секретирует такие адипоцитокины, 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). По данным ряда авторов (Kothiwala S.K. et al., 2016; Uczniak S. et al., 2016), увеличение числа компонентов метаболического синдрома ассоциируется с нарастанием тяжести кожных проявлений псориаза.

Степень разработанности темы

Поскольку ожирение и связанные с ним хроническое воспаление и оксидативный стресс являются своего рода связующим звеном между псориазом и метаболическим синдромом (Chiricozzi A. et al., 2016; Coban M. 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.

Системное воспаление при псориазе 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 корректировать иммунометаболические нарушения. В тоже время недостаточно изучена зависимость гормональных и нервно-психических (тревога, депрессия) нарушений при псориазе от наличия метаболического синдрома, а также вопросы их медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

Принципиально новым методом в терапии псориаза, в том числе у пациентов с коморбидной патологией, является применение апремиласта, однако его умеренная эффективность обуславливает актуальность исследований по разработке комбинированных методик, способствующих достижению PASI 90

(Бакулев А.Л., 2017; Gooderham M., 2015; Papp K. et al., 2015; Coates L.C. et al., 2016; Rich P. et al., 2016). С позиции коморбидной патологии перспективным представляется применение при лечении псориаза синтетических пептидов – аналогов природных регуляторных молекул, в частности, нового отечественного лекарственного средства – семакса, обладающего ноотропным, нейпротекторным, антигипоксическим, антиоксидантным, иммуномодулирующим, ангиопротекторным свойствами (Переверзева И.В. и соавт., 2008; Желтышева А.С., 2011; Алтунбаев Р.А., 2013; Самсонова Т.В., 2013; Полякова А.В., 2014). В литературе имеются данные о применении низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) при псориазе (Шубина А.М., Каплан М.А., 2004; Шахова А.С. и соавт., 2010). Однако, недостаточно изученными остаются вопросы эффективности комбинированных методик с использованием лазерного излучения, в частности, надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК), и его оптимального сочетания с фармакотерапией.

Цель исследования

Комплексное изучение функциональной активности адаптивных и регуляторных систем организма у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом и научное обоснование целесообразности комбинированного применения надвенозной 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 надвенозного 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 апремиласт 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 иммуновоспалительного 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, иммуновоспалительных, 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» Минздрава России, 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: клинико-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(4 обзор) 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. Автором проанализированы отечественные и зарубежные источники по теме диссертации, разработан дизайн исследования. Самостоятельно обследованы все включенные в исследование пациенты с рандомизацией их на группы. Лично проводились медикаментозное лечение, лазеротерапия. Выполнена статистическая обработка полученного цифрового материала, проанализированы результаты. 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспортам специальностей: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни, формула специальности – кожные и венерические болезни – область медицинской науки, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки в норме и патологии. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем, область исследований – согласно п. 3, 4; 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия – комплексная специальность, занимающаяся изучением механизмов действия и разработкой методов применения природных и искусственных физических факторов, физических

упражнений и других средств лечебной физкультуры, факторов традиционной терапии, улучшающих эффективность профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий у здоровых людей, спортсменов, больных и инвалидов с целью восстановления функциональных резервов организма человека или компенсации утраченных функций и повышения уровня здоровья и качества жизни населения, область исследований согласно п. 2, 3.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» в период 2012-2018гг.

Данное исследование основано на результатах наблюдения 432 больных псориазом (мужчин - 217 (50,2%), женщин - 215 (49,8%). Диагноз псориаза устанавливали в соответствии с X Международной статистической классификацией болезней: псориаз обыкновенный – L40.0. Наличие у больных МС определяли на основе клинических рекомендаций по ведению больных с метаболическим синдромом Минздрава России (2013).

Исследование проводилось в 2 этапа. На 1-м этапе изучались клинико-лабораторные особенности больных 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). Контрольную группу составили 50 здоровых лиц. Больные с распространенной формой псориаза, имеющие признаки метаболического синдрома ($n=312$), составили основную группу больных (Го), пациенты с распространенной формой заболевания, но без признаков МС ($n=60$) - группу сравнения 2 (Гс2).

На 2-м этапе 312 пациентов с псориазом и МС были рандомизированы на 6 групп. В 1-ю группу вошли больные ($n=51$), получавшие только стандартную медикаментозную терапию (СМТ). Во 2-ю группу включено 50 пациентов, получавших апремиласт (А) в дополнение к СМТ (А+СМТ). В 3-ю группу

включено 50 пациентов, получавших семакс (С) в дополнение к СМТ (С+СМТ). В 4-ю группу включено 54 пациента, получавших апремиласт и семакс в дополнение к СМТ (А+С+СМТ). В 5-ю группу вошли 52 больных, получавших курс надвенозного лазерного облучения крови дополнительно к СМТ (НЛОК+СМТ). Пациенты 6-й группы (n=55) получали комбинированную терапию (А+С+НЛОК+СМТ).

Методы исследования. С помощью иммуноферментного анализа с использованием планшетного ридера «Униплан» («Пикон», Россия) определяли концентрацию лептина в крови, общую окислительную способность сыворотки крови (ООС), общую антиоксидантную способность сыворотки крови (ОАС), окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП-ок.), супероксиддисмутазу (Cu/Zn-форма) (СОД), концентрацию циркулирующих интерлейкинов -1 β , -4, -6, -8, фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерферона гамма (ИНФ- γ), β -эндорфина. Определение концентрации внутриклеточных интерлейкинов -2, -4, ИНФ- γ в лимфоцитах проводили методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Cy Flow (Partec, Германия). Концентрацию инсулина, С-пептида, АКТГ, кортизола определяли методом иммунохемилюминесценции с помощью автоматического анализатора Immulite 2000 (DPC, США). Ферментативным колориметрическим тестом с использованием автоматического биохимического анализатора Vitalab Flexor E (Vital Scientific, Голландия) определяли глюкозу крови, концентрацию гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по методике W. Friedewald (1972). Показатель инсулинорезистентности HOMA-IR рассчитывали по формуле D. Matthews (1985). В работе использовалось определение индекса PASI (Fredriksson T. et al., 1978). Оценку тревоги и депрессии осуществляли по шкале Цунга (Zung W.W., 1980), личностной (ЛТ) и реактивной (РТ) тревожностей - по методике C.D. Spielberger et al. (1970), адаптированной Ю.Л. Ханиным (1976). Качество жизни (КЖ)

определяли с помощью дерматологического индекса качества жизни - ДИКЖ, разработанного А.Y. Finlay (1994) и русифицированного Н.Г. Кочергиным (2001).

Клинико-лабораторные исследования у пациентов проводились перед началом лечения и через 1 и 3 месяца лечения. Анализ клинических исходов заболевания изучали при наблюдении за больными на протяжении 12 месяцев.

Методы лечения. Стандартная медикаментозная терапия проводилась в соответствии со стандартом медицинской помощи больным псориазом (приказ Минздравсоцразвития России от 30.05.2006г. № 433 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным псориазом»). Прием апремиласта (Селджен Интернэшнл Сарл, Швейцария) осуществлялся в суточной дозе 60 мг по 30 мг два раза в день – 12 месяцев. В работе интраназально использован 0,1% раствор синтетического регуляторного пептида семакса (ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген», Россия), курсовая доза составила 6000 мкг за 10 дней лечения, всего проводилось 3 курса с интервалом 1 месяц. Для проведения лазеротерапии использовали лазерный полупроводниковый терапевтический аппарат «Матрикс-ВЛОК» (Россия), метод надвенного лазерного облучения крови (в проекции локтевых сосудов) по модифицированной методике «ВЛОК-405» А.В. Гейница и С.В. Москвина (2009). Применена методика НЛОК с последовательным применением излучателей различных длин волн: 0,63 нм и 0,89 нм. 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.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета 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 метода 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ влияния метаболического синдрома на клинико-лабораторные характеристики больных псориазом

При изучении композиции тела обследованных лиц 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) ($p < 0,05$). Наибольшие значения данного показателя определялись у больных с распространенной формой заболевания на фоне МС ($37,7 \pm 2,37$ кг/м²). Максимальное значение параметра «окружность талии» отмечено у больных с псориазом и МС – $122 \pm 9,9$ см, достоверно меньшее – 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) ($p > 0,05$). 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%. 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). Поскольку состояние ожирения имеет связь с уровнем лептина, было проанализировано содержание его в крови у пациентов сравниваемых групп. Концентрация лептина в крови у здоровых лиц была самой низкой ($7,01 \pm 0,79$

нг/мл). У пациентов с ограниченной формой псориаза уровень лептина в крови был достоверно выше в 1,4 раза ($10,1 \pm 0,92$ нг/мл), с распространенной формой заболевания без МС - в 2,1 раза ($14,6 \pm 1,67$ нг/мл), а при наличии у больных псориазом признаков МС уровень лептина в крови оказался наивысшим, превышая показатель контрольной группы в 4 раза ($27,7 \pm 3,06$ нг/мл). 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).

Анализ состояния углеводного обмена показал (табл. 1), что наибольшие изменения зарегистрированы в группе пациентов с распространенной формой заболевания и МС: уровень глюкозы крови был достоверно выше, чем в контрольной группе, в 1,4 раза, HbA1c – в 1,4 раза, инсулина – в 2,1 раза, С – пептида – в 1,9 раза, а индекс НОМА-IR повышался в 3 раза, то есть состояние инсулинорезистентности (НОМА-IR > 2,77 ед.) характерно только для пациентов с распространенным псориазом и МС. Ранее было показано, что при псориазе 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).

Таблица 1 – Показатели метаболического и оксидативного статусов у обследованных лиц

Изучаемые параметры	Группы обследованных лиц (n=482)			
	Го (n=312)	Гс2 (n=60)	Гс1 (n=60)	Контроль (n=50)
глюкоза, ммоль/л	$6,42 \pm 0,23 \bullet \#$	$5,49 \pm 0,38 \bullet$	$4,89 \pm 0,61 \bullet$	$4,48 \pm 0,3$
HbA1c, %	$6,23 \pm 0,42 \bullet \#$	$5,69 \pm 0,68 \bullet$	$4,89 \pm 1,04 \bullet$	$4,55 \pm 0,62$
инсулин, мкМЕ/мл	$13,5 \pm 0,17 \bullet \#$	$11,0 \pm 0,93 \bullet$	$6,90 \pm 0,86 \bullet$	$6,37 \pm 0,90$
С-пептид, нг/мл	$3,42 \pm 0,50 \bullet \#$	$2,61 \pm 0,70 \bullet$	$1,98 \pm 0,53 \bullet$	$1,82 \pm 0,18$
НОМА-IR, ед.	$3,85 \pm 0,83 \bullet \#$	$2,68 \pm 0,35 \bullet$	$1,50 \pm 0,24 \bullet$	$1,27 \pm 0,25$
ОХС, ммоль/л	$6,53 \pm 0,6 \bullet \#$	$5,25 \pm 0,49 \bullet$	$4,49 \pm 0,6 \bullet$	$4,18 \pm 0,58$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,68 \pm 0,28 \bullet \#$	$3,26 \pm 0,3 \bullet$	$2,45 \pm 0,51 \bullet$	$2,11 \pm 0,39$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,89 \pm 0,2 \bullet \#$	$1,2 \pm 0,17 \bullet$	$1,43 \pm 0,19 \bullet$	$1,50 \pm 0,18$
ТГ, ммоль/л	$2,69 \pm 0,37 \bullet \#$	$1,69 \pm 0,23 \bullet$	$1,35 \pm 0,22$	$1,28 \pm 0,21$
ООС, мкмоль/л	$4,98 \pm 0,59 \bullet \#$	$3,5 \pm 0,41 \bullet$	$2,2 \pm 0,5 \bullet$	$1,97 \pm 0,51$
ЛПНП-ок., мкмоль/л	$143,0 \pm 16,2 \bullet \#$	$106,3 \pm 13,1 \bullet$	$70,0 \pm 8,3 \bullet$	$62,2 \pm 8,9$
ОАС, мкмоль/л	$25,5 \pm 7,5 \bullet \#$	$40,9 \pm 6,4 \bullet$	$65,3 \pm 8,9$	$68,0 \pm 8,9$
СОД, нг/мл	$0,33 \pm 0,13 \bullet \#$	$0,65 \pm 0,17 \bullet$	$0,95 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$

Примечание (здесь и далее): $\bullet$ - $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых лиц, $*$ - $p < 0,05$ по сравнению с группой больных с ограниченным псориазом (Гс1); $\#$ - $p < 0,05$ по сравнению с группой больных с распространенным псориазом без МС (Гс2)

При анализе липидного спектра крови больных установлено (табл. 1), что наибольшие изменения со стороны липидного обмена имеют место в группе пациентов с распространенной формой заболевания и МС. Уровень общего ХС крови у них был достоверно выше, чем в контрольной группе, в 1,6 раза, ХС ЛПНП – в 2,2 раза, ТГ – в 2,1 раза. Напротив, уровень антиатерогенной фракции ХС ЛПВП оказался в 1,7 раза ниже.

На сегодняшний день сведения о комплексной оценке состояния показателей углеводного и липидного обменов при псориазе отсутствуют. Изучение этого вопроса позволит не только расширить представления о механизмах формирования данного заболевания, но и разработать комплексную патогенетическую терапию с учетом коррекции метаболических расстройств у больных псориазом.

При оценке активности окислительных процессов установлено (табл. 1), что ООС крови и уровень окисленных ЛПНП у больных с ограниченным псориазом были достоверно 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. Из параметров антиоксидантной системы организма проанализированы значения ОАС сыворотки крови и фермента СОД: при ограниченной форме псориаза оба показателя достоверно не отличались от таковых в контрольной группе. Однако, при распространенном псориазе без признаков МС уровни ОАС и СОД были достоверно 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%. Таким образом, для больных псориазом характерно усиление окислительного потенциала крови с повышением липидной пероксидации и снижением активности антиоксидантных систем, достигающих наибольшей степени при сочетании распространенного псориаза и МС.

Анализ уровней циркулирующих цитокинов – ИЛ-1 β , -4, -6, -8, ФНО- α и ИНФ- γ , как показателей системного воспаления, позволил установить нарастание

цитокиновой активности в ряду «ограниченный псориаз – распространенный псориаз без МС – распространенный псориаз с МС» (табл. 2).

Так, уровни провоспалительных цитокинов в группах больных по сравнению с контрольной группой были достоверно 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.

Таблица 2 – Показатели цитокинового статуса крови у обследованных лиц

Изучаемые параметры	Группы обследованных лиц (n=482)			
	Го (n=312)	Гс2 (n=60)	Гс1 (n=60)	Контроль (n=50)
ИЛ-1 β , пг/мл	4,51 $\pm$ 0,21•#	2,94 $\pm$ 0,26•*	1,56 $\pm$ 0,26•	1,27 $\pm$ 0,19
ИЛ-6, пг/мл	18,2 $\pm$ 1,38•#	12,6 $\pm$ 0,97•*	5,0 $\pm$ 0,94•	2,86 $\pm$ 0,64
ИЛ-8, пг/мл	20,1 $\pm$ 3,04•#	11,8 $\pm$ 2,87•*	5,9 $\pm$ 0,27•	3,68 $\pm$ 0,61
ФНО- α , пг/мл	26,6 $\pm$ 0,73•#	18,4 $\pm$ 2,54•*	7,17 $\pm$ 0,33•	4,67 $\pm$ 0,95
ИНФ- γ , пг/мл	89,5 $\pm$ 12,6•#	61,3 $\pm$ 12,2•*	25,5 $\pm$ 1,05•	15,8 $\pm$ 2,09
ИЛ-4, пг/мл	8,51 $\pm$ 0,96•#	4,44 $\pm$ 0,53•*	2,18 $\pm$ 0,43•	1,77 $\pm$ 0,35
ИЛ-2% от CD3 ⁺	73,66 $\pm$ 8,82•#	53,28 $\pm$ 6,86•*	40,4 $\pm$ 4,05•	31,55 $\pm$ 5,65
ИЛ-2% от CD4 ⁺	91,04 $\pm$ 5,22•#	61,04 $\pm$ 7,1•*	42,0 $\pm$ 2,74•	33,16 $\pm$ 5,9
ИЛ-2% от CD8 ⁺	50,2 $\pm$ 5,8•#	34,13 $\pm$ 8,98•*	27,0 $\pm$ 4,28•	22,93 $\pm$ 4,89
ИНФ- γ % от CD3 ⁺	75,62 $\pm$ 11,93•#	53,76 $\pm$ 10,52•*	27,0 $\pm$ 4,68•	16,32 $\pm$ 2,57
ИНФ- γ % от CD4 ⁺	84,36 $\pm$ 11,13•#	62,09 $\pm$ 12,09•*	22,0 $\pm$ 1,97•	17,29 $\pm$ 3,64
ИНФ- γ % от CD8 ⁺	63,46 $\pm$ 12,11•#	47,8 $\pm$ 9,75•*	21,7 $\pm$ 3,42•	15,71 $\pm$ 3,42
ИЛ-4% от CD3 ⁺	37,37 $\pm$ 6,06•#	18,77 $\pm$ 1,45•*	11,0 $\pm$ 2,31•	6,66 $\pm$ 0,78
ИЛ-4% от CD4 ⁺	62,21 $\pm$ 10,3•#	29,33 $\pm$ 6,38•*	13,0 $\pm$ 1,24•	9,54 $\pm$ 1,09
ИЛ-4% от CD8 ⁺	13,45 $\pm$ 1,86•#	8,63 $\pm$ 0,92•*	4,8 $\pm$ 0,67•	3,52 $\pm$ 0,61

Обратило на себя внимание, что активность противовоспалительного ИЛ-4 в исследуемых группах больных псориазом также была достоверно выше, чем у здоровых лиц, соответственно в 1,2-2,5-4,8 раза.

Наряду с определением концентраций отдельных циркулирующих в крови цитокинов проводилось изучение продукции внутриклеточных ИЛ-2, -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 (табл. 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что процент CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ - лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-2, у больных с ограниченным псориазом достоверно превышал показатели контрольной группы соответственно в 1,3-1,3-1,2 раза, у больных с распространённой формой псориаза без МС – в 1,7-1,8-1,5 раза и более высокая индукция CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитами ИЛ-2 имела место у больных

с распространенной формой заболевания и МС – в 2,3-2,7-2,2 раза соответственно. Процент CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ - лимфоцитов, индуцирующих ИНФ-γ, у больных с ограниченным псориазом достоверно превышал показатели контрольной группы соответственно в 1,7-1,3-1,4 раза, у больных с распространенной формой псориаза без МС – в 3,3-3,6-3,0 раза, а у больных с распространенной формой заболевания и МС – в 4,6- 4,9-4,0 раза. Процент CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ - лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-4, у больных с ограниченным псориазом достоверно превышал показатели контрольной группы соответственно в 1,7-1,4-1,4 раза, у больных с распространенной формой псориаза без МС – в 2,8-3,1-2,5 раза. Наиболее высокая индукция ИЛ-4 имела место у больных с распространенной формой заболевания и МС – в 5,6-6,5-3,8 раза выше, чем у здоровых лиц. Представленные нами данные подтверждают 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).

Из таблицы 3 следует, что у больных с распространенным псориазом без признаков МС по сравнению со здоровыми лицами уровень в крови кортизола был достоверно ниже в 1,4 раза, а уровень АКТГ – выше в 1,5 раза.

Таблица 3 – Показатели психонейрогормонального статуса у обследованных лиц

Изучаемые параметры	Группы обследованных лиц (n=482)			
	Го (n=312)	Гс2 (n=60)	Гс1 (n=60)	Контроль (n=50)
кортизол, мкг/дл	8,99±1,09•*#	11,04±1,14•*	16,0±1,05	15,7±1,09
АКТГ, пг/мл	26,8±1,91•*#	20,5±1,73•*	14,1±1,07	13,4±1,09
β-эндорфин, мкг/мл	2,90±0,46•*#	3,30±0,38•*	4,88±0,41•	5,60±0,28
тревога, баллы	77,6±7,82•*#	58,5±7,45•*	25,0±3,68•	16,7±3,61
депрессия, баллы	81,7±8,0•*#	66,9±7,3•*	35,0±5,8•	25,2±3,5
ЛТ, баллы	80,5±6,7•*#	58,5±7,45•*	29,8±2,36•	16,7±3,61
РТ, баллы	58,4±6,5•*#	44,8±7,1•*	30,3±2,43•	21,1±3,45

При наличии признаков МС у пациентов с псориазом уровень кортизола в крови был достоверно меньше, чем в контрольной группе, в 1,8 раза, а уровень АКТГ выше в 2 раза. Полученные 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.

Исследования показали (табл. 3), что у пациентов с ограниченным псориазом уровни тревоги и депрессии были достоверно выше, чем в контрольной группе, соответственно в 1,5 и 1,4 раза, у больных с распространенным псориазом без признаков МС - в 3,5 и 2,7 раза, а при наличии признаков МС - в 4,6 и 3,2 раза. При сравнительном анализе личностной и реактивной тревожностей установлено, что у больных с ограниченной формой псориаза уровни ЛТ и РТ достоверно превышали аналогичные показатели у здоровых лиц соответственно в 1,8 и 1,4 раза, у больных с распространенным псориазом без МС - в 3,5 и 2,1 раза, а с МС - в 4,8 и 2,8 раза. Следует обратить внимание, что выраженность тревожно-депрессивных расстройств у больных псориазом сочетается со снижением в крови уровня β -эндорфина (табл. 3). Так, в группе пациентов с ограниченной формой псориаза уровень β -эндорфина в крови был достоверно ниже, чем в группе контроля, на 12,9%, при распространенном псориазе без признаков МС - на 41,1%, а при наличии признаков МС – на 48,2%.

Обобщающая оценка состояния кожного процесса по PASI, отражающего степень тяжести псориаза, у больных псориазом с сопутствующим МС составила в среднем $13,57 \pm 0,46$ балла, без МС – $11,24 \pm 0,31$ 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. Наименьший средний уровень качества жизни - $10,3 \pm 1,24$ балла - определен в группе пациентов с ограниченным псориазом. Больше ограничений, связанных с заболеванием, установлено у больных с распространенным псориазом: без МС – $22,1 \pm 3,18$ балла ($p < 0,001$ по сравнению с группой пациентов с ограниченным псориазом), с МС - $27,32 \pm 4,94$ балла ($p < 0,001$ в сравнении с каждой из двух других групп).

С помощью корреляционного анализа были изучены связи инсулинорезистентности с рядом клинико-лабораторных характеристик больных

псориазом. Положительная сильная корреляция индекса НОМА-IR установлена с показателем ДИКЖ и процентом CD4⁺-лимфоцитов, в которых индуцирована продукция ИЛ-2, прямая связь умеренной силы - с уровнями лептина крови, ТГ, С-пептида, ИЛ-1β, -4, -6, -8, ФНО-α, ИНФ-γ, ООС крови, ЛПНП-ок., уровнем кортизола крови, уровнями тревоги и депрессии, ЛТ и РТ, а также с продукцией внутриклеточных цитокинов (ИЛ-2, -4, ИНФ-γ). Отрицательная корреляция умеренной силы обнаружена с состоянием антиоксидантной системы (ОАС крови, СОД), а также с уровнями в крови β-эндорфина и ХС ЛПВП.

Между значением индекса НОМА-IR и уровнем ИЛ-2, индуцированного CD4⁺-лимфоцитами, имеется линейная регрессионная зависимость (рис. 1). Обращает на себя внимание достаточно тесная прямая корреляция индекса НОМА-IR с уровнем лептина крови ($R=0,69$; $p<0,001$) (рис. 1).

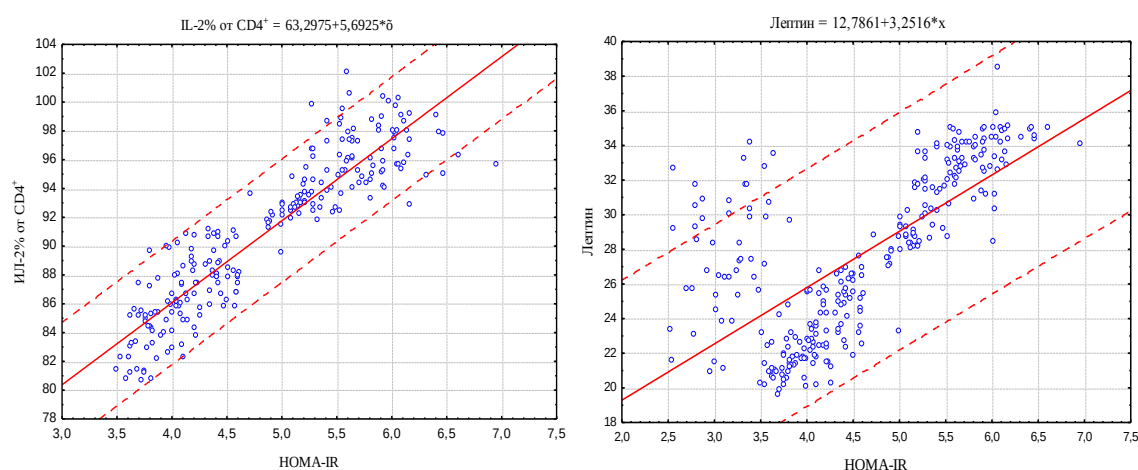


Рисунок 1 – Зависимость между значениями НОМА-IR и продуцируемым CD4⁺-лимфоцитами ИЛ-2, НОМА-IR и уровнем лептина крови

Таким образом, представленные нами материалы исследования метаболического, оксидативного, иммунного, нейроэндокринного, психоэмоционального, клинического статусов у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом свидетельствуют о нарушении естественного функционирования регуляторных систем организма и развитии 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 дезорганизовано, и такое патологическое состояние организма не способно корригироваться обычной стандартной терапией (схема 1).



Схема 1 – Особенности патофизиологических нарушений у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом

Оценка эффективности различных методик лечения пациентов с псориазом и метаболическим синдромом

Динамика антропометрических показателей у больных псориазом (Пс) и МС за 3 месяца лечения свидетельствует о том, что во всех группах после лечения отмечено уменьшение абдоминального ожирения по показателю «окружность талии», однако степень его снижения оказалась наибольшей в группе комбинированной терапии (А+С+НЛОК+СМТ) – на 8,5 см.

Анализ динамики величины ИМТ показал, что через 3 месяца лечения данный показатель у больных псориазом с сопутствующим МС снизился во всех группах в среднем на 0,74-3,4 кг/м², однако в большей степени - в группе комбинированной терапии ($p < 0,05$).

На рисунке 2 представлена динамика уровня лептина крови у больных с МС при разных терапевтических методиках. Наиболее значительно снижался уровень

лептина в крови больных при комбинированной терапии - на 57,8% через 1 месяц лечения ($p<0,001$) и на 62,9% через 3 месяца лечения ($p<0,001$).

Сравнительный анализ влияния разных видов терапии на углеводный обмен больных псориазом с МС также показал, что наибольшее уменьшение инсулинорезистентности - на 54,3% через 1 месяц лечения ($p<0,001$) и на 56,7% через 3 месяца лечения ($p<0,001$) по индексу HOMA-IR отмечено у больных с комбинированным вариантом лечения (рис. 2).

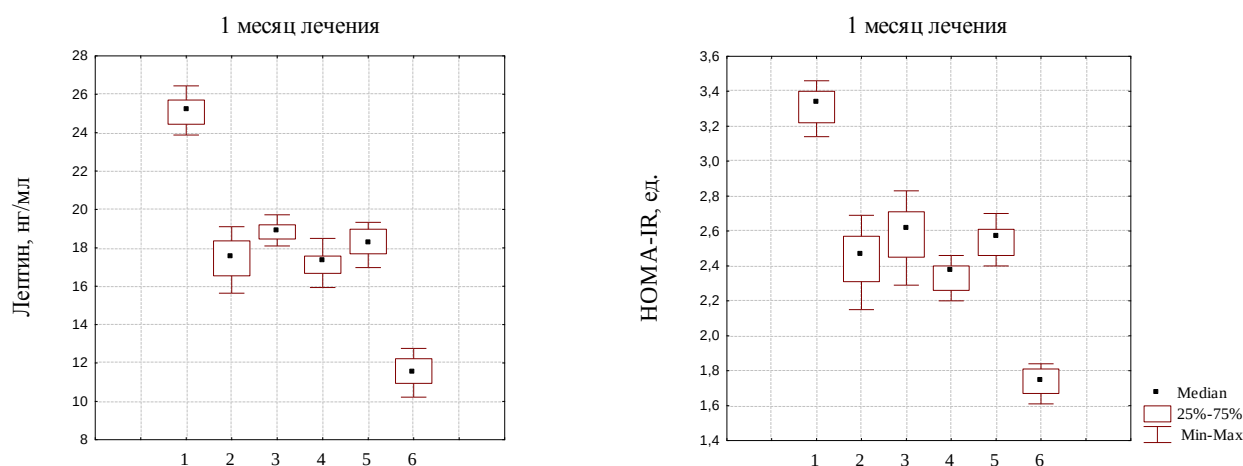


Рисунок 2 – Уровень лептина крови и значение индекса HOMA-IR у больных Пс и МС через 1 месяц лечения

Примечание (здесь и далее) группы больных: 1 – СМТ, 2 – А+СМТ, 3 – С+СМТ, 4 – А+С+СМТ, 5 – НЛОК+СМТ, 6 – А+С+НЛОК+СМТ

Наиболее выраженная коррекция атерогенного потенциала крови у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом зафиксирована при проведении комбинированной терапии - А+С+НЛОК+СМТ (рис. 3).

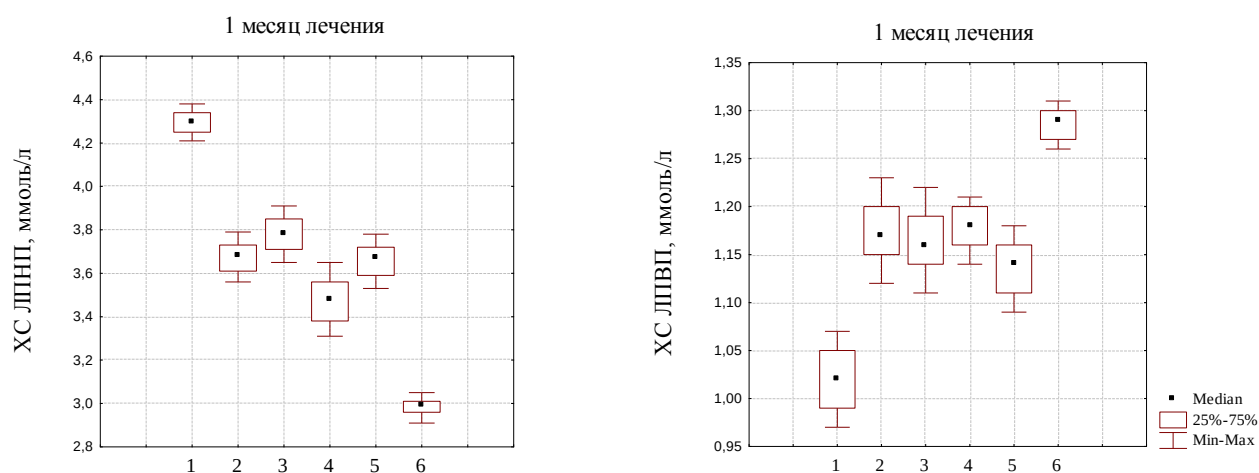


Рисунок 3 – Уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПВП в крови больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Обращает внимание тот факт, что при 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% через 1 месяц лечения ($p<0,001$) и на 38,7% через 3 месяца лечения ($p<0,001$), а уровень ХС ЛПВП повысить на 48,3% через 1 месяц лечения ($p<0,001$) и на 49,4% через 3 месяца лечения ($p<0,001$).

Из всех сравниваемых лечебных методик комбинированная терапия способствовала наиболее эффективной коррекции окислительных процессов с одновременным усилением антиоксидантных защитных механизмов (рис. 4).

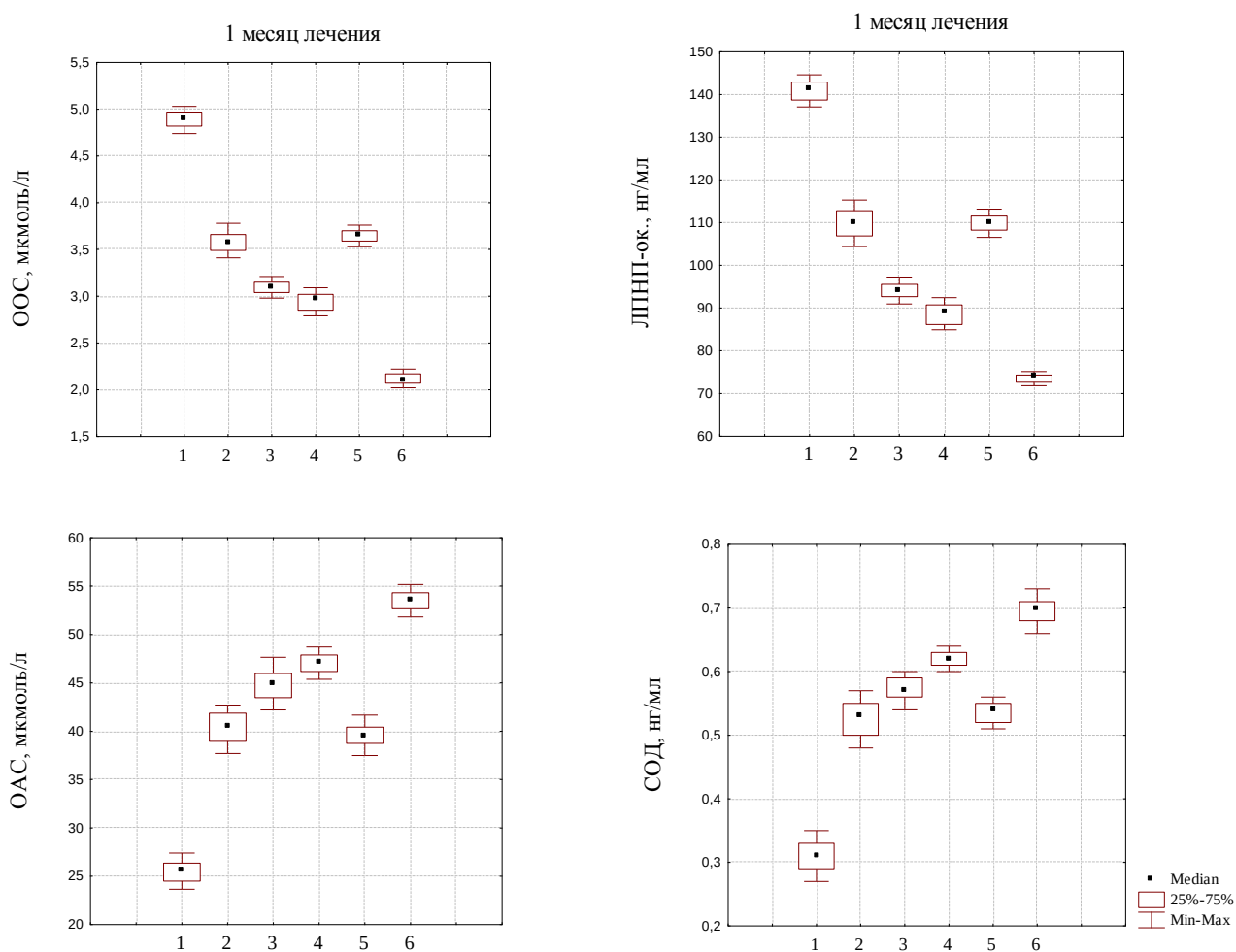


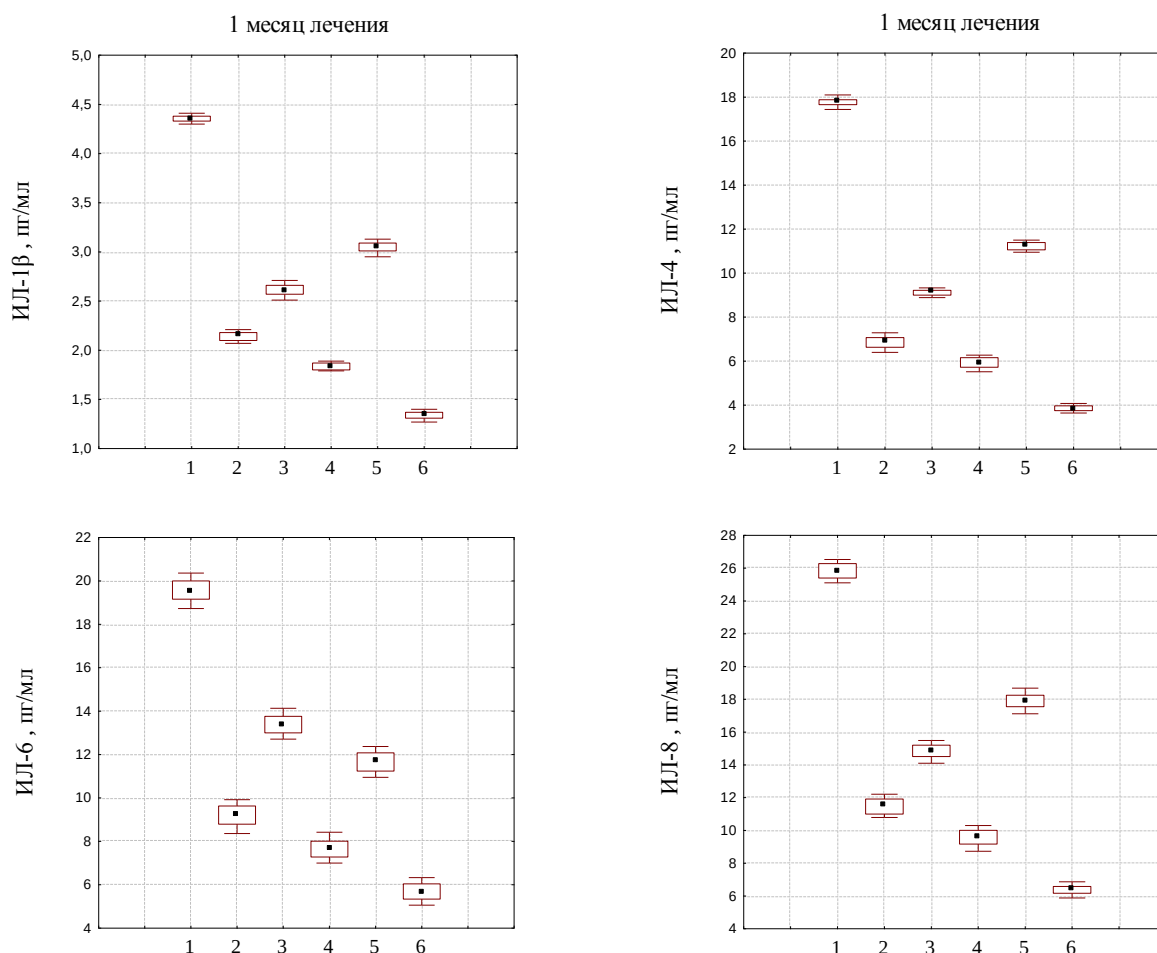
Рисунок 4 – Уровни ООС крови, ЛПНП-ок., ОАС крови, СОД у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

В группе комбинированной терапии снижение ООС крови было самым выраженным: на 56,5% через 1 месяц лечения ($p<0,001$) и на 56,1% через 3 месяца лечения ($p<0,001$), снижение уровня ЛПНП-ок. достигло 48,3% через 1 месяц лечения ($p<0,001$) и 49,5% через 3 месяца лечения ($p<0,001$), увеличение ОАС

крови было более чем в 2 раза - на 107,6% через 1 месяц лечения ($p<0,001$) и на 108,3% через 3 месяца лечения ($p<0,001$), а уровень СОД повысился на 112,1% через 1 месяц лечения ($p<0,001$) и на 115,2% через 3 месяца лечения ($p<0,001$).

Важной составляющей эффективности терапии псориаза при наличии коморбидностей является устранение системного воспаления. При изучении влияния различных терапевтических методик на уровни циркулирующих цитокинов оказалось, что наиболее значимый эффект ослабления воспалительного потенциала наблюдался в группе пациентов, получавших комплексную терапию (А+С+НЛОК+СМТ): отмечено снижение в крови уровня цитокинов (ИЛ-1 β , -4, -6, -8, ФНО- α , ИНФ- γ) в среднем на 68,4%-79,3% (рис. 5).

Обращает внимание, что уровни ИЛ-1 β и ИЛ-4 в крови больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом после комбинированной терапии соответствовали уровням данных цитокинов у лиц контрольной группы ($p>0,05$).



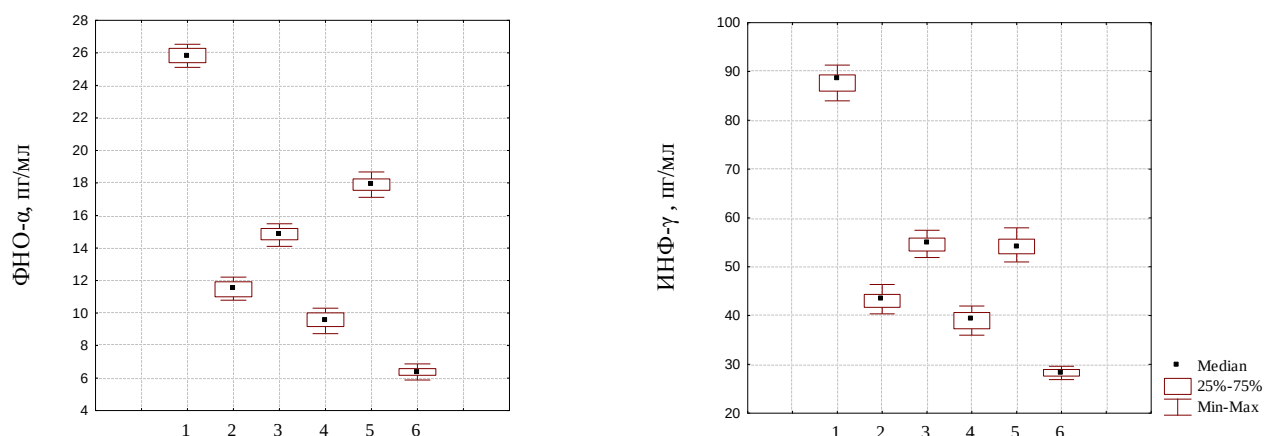


Рисунок 5 – Уровни ИЛ-1 β , -4, -6, -8, ФНО- α и ИНФ- γ в крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Изучение динамики внутриклеточных цитокинов также свидетельствовало о наиболее значимых позитивных изменениях в группе комбинированной терапии, где активность CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺- лимфоцитов индуцировать ИЛ-2 статистически достоверно и в более выраженной степени по сравнению с другими группами ($p < 0,001$) уменьшилась относительно начала лечения соответственно на 60,3%; 59,3%; 59,2% через 1 месяц лечения ($p < 0,001$) и на 60,4%; 59,8%; 58,1% через 3 месяца лечения ($p < 0,001$). Совокупность лечебных эффектов апремиласта, семакса и НЛОК характеризовалась более выраженным, в отличие от других групп ($p < 0,001$), уменьшением процента исследуемых субпопуляций Т-лимфоцитов, продуцирующих ИНФ- γ : через 1 месяц лечения на 66,8%; 68,4%; 71,8% ($p < 0,001$) и через 3 месяца лечения - соответственно на 67,3%; 69,4%; 72,3% ($p < 0,001$). При проведении комбинированной терапии, по сравнению с другими группами ($p < 0,001$), отмечено наиболее значимое снижение процента CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов, индуцирующих ИЛ-4, соответственно на 78,3%; 80,1%; 79,5% через 1 месяц лечения ($p < 0,001$) и на 79,5%; 82,3%; 78,4% через 3 месяца лечения ($p < 0,001$).

При оценке влияния разных лечебных методик на выработку гормонов оси «гипофиз-надпочечники» установлено (рис. 6), что комплексная терапия больных псориазом с метаболическим синдромом характеризовалась более выраженным, по сравнению с другими вариантами лечения, увеличением исходной концентрации кортизола крови на 46,6% через 1 месяц лечения ($p < 0,001$) и на

48,4% через 3 месяца лечения ($p<0,001$) и снижением уровня АКТГ крови на 43,5% через 1 месяц лечения ($p<0,001$) и на 44,1% через 3 месяца лечения ($p<0,001$).

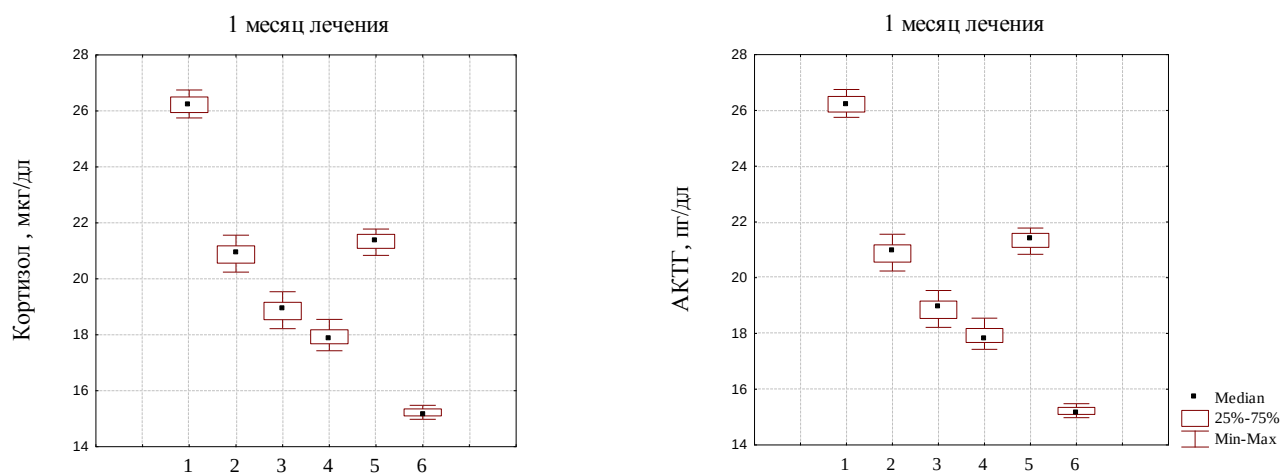


Рисунок 6 – Уровни кортизола и АКТГ крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Приведенные на рисунке 7 данные указывают на более высокие значения уровня β -эндорфина в крови больных, леченных комплексно с одновременным участием апремиласта, семакса и НЛОК.

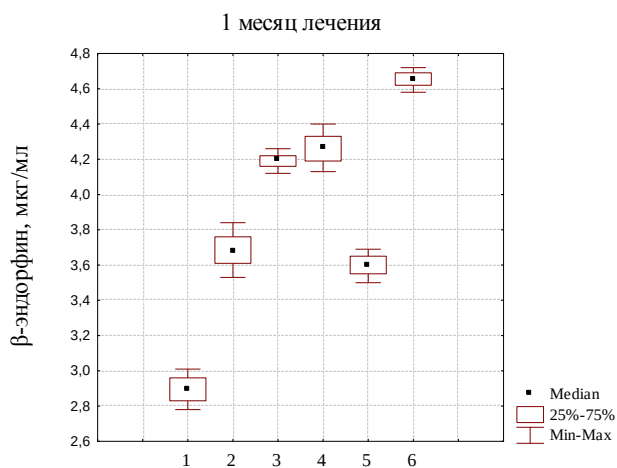


Рисунок 7 – Уровень β -эндорфина крови у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

В отличие от других групп ($p<0,001$), в данном случае зафиксировано повышение уровня β -эндорфина крови на 60,3% от исходного значения в конце одномесячного срока лечения ($p<0,001$) и на 60,7% через 3 месяца лечения ($p<0,001$), результатом чего явилось улучшение психоэмоционального состояния больных псориазом с МС (рис. 8).

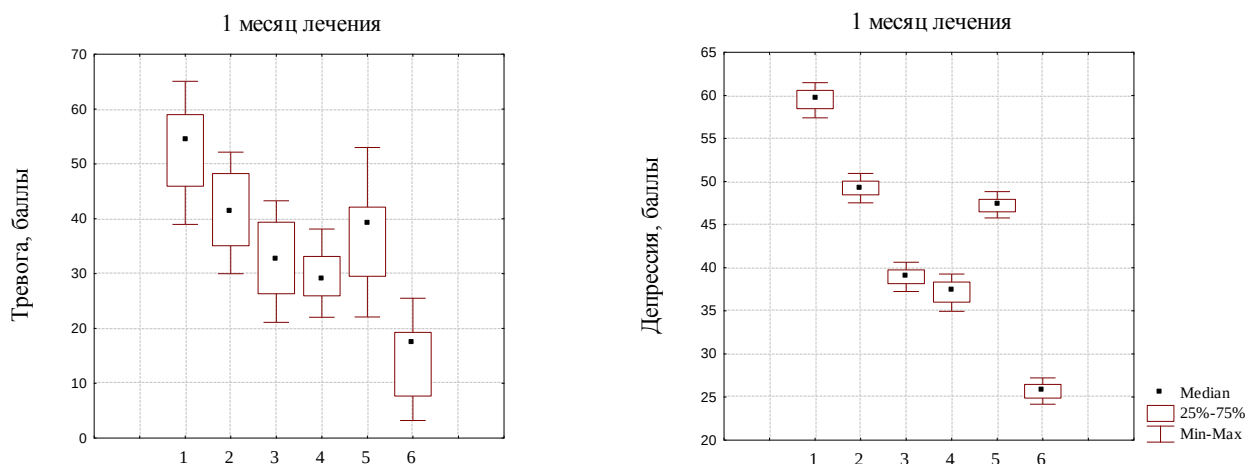


Рисунок 8 – Уровни тревоги и депрессии у больных Пс с МС через 1 месяц лечения

Так, исходные уровни тревоги и депрессии достоверно снизились через 1 месяц лечения во всех группах больных псориазом с МС, но наиболее значимо – при комбинированной терапии: через 1 месяц лечения соответственно на 77,4% ($p < 0,001$) и 68,3% ($p < 0,001$) и через 3 месяца лечения – на 78,1% ($p < 0,001$) и 68,7% ($p < 0,001$), достигнув уровня здоровых лиц ($p > 0,05$) (рис. 8).

Аналогичной была динамика показателей личностной и реактивной тревожностей у больных псориазом и МС. При комбинированном варианте лечения значения исследуемых параметров уменьшились соответственно на 78,3% ($p < 0,001$) и 65,4% ($p < 0,001$) после одномесечной терапии и на 77,7% ($p < 0,001$) и 66,7% ($p < 0,001$) через 3 месяца лечения, что соответствовало уровню ЛТ и РТ у здоровых лиц ($p > 0,05$).

В качестве интегрального показателя динамики кожной симптоматики использовался индекс PASI. На рисунке 10 приведены данные об изменении оцениваемого параметра через 1 и 3 месяца терапии.

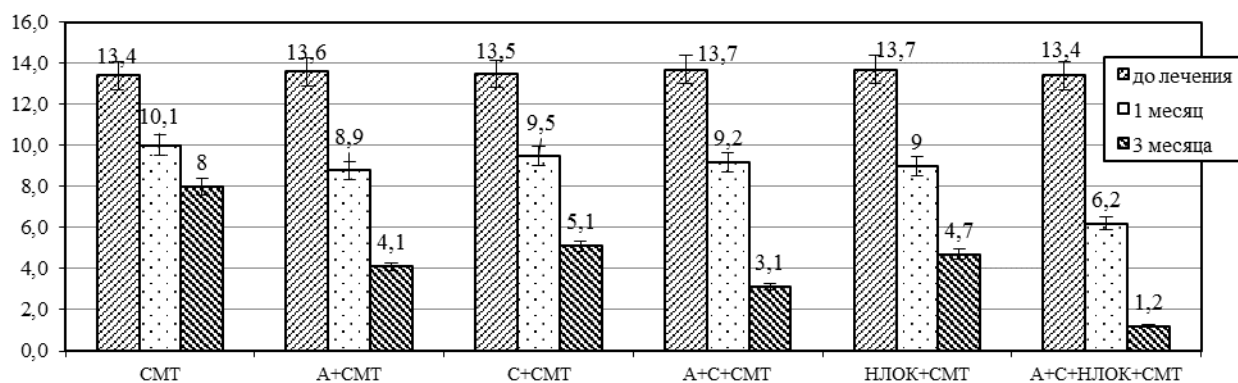


Рисунок 10 – Изменения индекса PASI (баллы) у больных Пс с МС при разных видах лечения

Предлагаемые методики лечения больных псориазом с МС оказали статистически значимое влияние на клинические проявления заболевания. Однако, терапевтический комплекс, включающий апремиласт, семакс и НЛОК вызвал наиболее 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 отношении влияния проводимой терапии на качество жизни пациентов было установлено, что наиболее выраженное улучшение качества жизни больных по индексу ДИКЖ имело место при совместном применении апремиласта, семакса и НЛОК: ДИКЖ через 1 месяц лечения снизился на 70,2% ($p<0,001$) и через 3 месяца лечения - на 89,6% ($p<0,001$), что свидетельствовало о значительном повышении качества жизни больных.

Проспективное наблюдение за больными псориазом и метаболическим синдромом в течение 12 месяцев показало уменьшение в 2,5 раза числа рецидивов заболевания при лечении комбинацией апремиласта, семакса и НЛОК по сравнению с группой больных, получавших только стандартную терапию.

Исходя из результатов настоящего исследования можно заключить, что комбинированное лечение, включающее апремиласт, семакс и НИЛИ у больных псориазом с метаболическим синдромом нивелирует метаболические, оксидативные расстройства и проявляет иммуномодулирующее, стресс-лимитирующее, адаптивное, психокорригирующее воздействия. Полученный корригирующий эффект апремиласта при лечении больных псориазом с МС, по нашему мнению, обусловлен способностью препарата проникать внутриклеточно и блокировать путь сигнальной трансдукции, ответственный за выработку и выброс ряда цитокинов и хемокинов. Действуя внутриклеточно, апремиласт ингибирует внутриклеточный фермент фосфодиэстеразу 4 типа в клетках воспаления, что приводит к увеличению уровня цАМФ и активации протеинкиназы A, 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 ФНО- α , играющего ключевую роль в патогенезе псориаза, а также других провоспалительных факторов (ИНФ- α , ИЛ-2, -17A, -12/23). Одновременно в очаге воспаления уменьшается продукция нейтрофилами хемоаттрактанта и ИЛ-8, что реализуется в виде блокирования гиперпролиферации кератиноцитов, в уменьшении активности воспалительного процесса в очаге, а также способствует регрессированию псориатических эфлоресценций со стороны кожи.

Терапевтический эффект лечебного препарата семакс при псориазе с метаболическим синдромом, характеризующийся коррекцией исследуемых показателей метаболического, оксидативного, иммуновоспалительного, психонейроэндокринного статусов, клинической картины заболевания и качества жизни пациентов, обусловлен, по-видимому, позитивным воздействием семакса 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 пациентов с псориазом и МС, 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, психокорректирующего и создают реальные условия для коррекции клинических

признаков псориаза, сочетающегося с метаболическим синдромом, и улучшения качества жизни пациентов.

Таким образом, можно заключить, что наиболее оптимальной программой лечения больных псориазом с сопутствующим МС является одновременное применение апремиласта, семакса и НИЛИ, что дает эффект, обусловленный одновременным воздействием на специфические и неспецифические механизмы развития заболевания. Преимуществом данной комбинированной терапевтической схемы является возможность успешно нивелировать метаболические, оксидативные, иммунные, психонейроэндокринные нарушения, результатом чего является купирование клинической симптоматики и улучшение качества жизни пациентов (схема 2).



Схема 2 – 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 иммунновоспалительного 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 тощаковой глюкозы

на 31,3%, инсулина на 40,5%, индекса инсулинорезистентности HOMA-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 иммуновоспалительного компонента заболевания, психонейроэндокринных нарушений, которые недостаточно корригируются стандартной медикаментозной терапией.

3. Для комплексной коррекции метаболических, оксидативных, иммуновоспалительных, психонейроэндокринных расстройств рекомендуется использовать курсовое применение низкоинтенсивной лазеротерапии с неинвазивным надвенным 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/сутки трижды с интервалом в 1 месяц.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Донцова Е.В.** Лечебные эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения при псориазе (обзор) / Е.В. Донцова // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2012. – № 1 <http://vnmt.ru/Bulletin/E2012-1/4127.pdf>
2. Заболеваемость псориазом и псориатическим артритом среди городского и сельского населения Российской Федерации / О.С. Мишина, А.С. Дворников, **Е.В. Донцова**, Л.Н. Борзунова, А.П. Обухов // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2012. – № 1 <http://vnmt.ru/Bulletin/E2012-1/4081.pdf>
3. **Донцова Е.В.** Преформированные физические факторы в комплексном лечении псориаза (обзор) / **Е.В. Донцова** // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2012. – Т. XIX, № 4; тематический выпуск : Актуальные вопросы теории и практики медицины – С. 136–139
4. **Донцова Е.В.** К некоторым клиническим особенностям псориаза / **Е.В. Донцова** // Актуальные вопросы детской дерматологии, венерологии и косметологии : сб. тр. юбил. науч.-практ. конф. – Москва, 2012. – С. 46–47.
5. **Донцова Е.В.** Перекисное окисление липидов у больных псориазом с сопутствующим абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / **Е.В. Донцова** // Дерматовенерология и косметология: Синтез науки и практики : тез. докл. II Московского Форума. – Москва, 2012. – С. 16.
6. **Донцова Е.В.** Особенности углеводного обмена у больных псориазом с сопутствующим абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / **Е.В. Донцова** // Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии : тез. науч. работ юбил. науч.-практ. конф. дерматовенерологов и косметологов, посвящ. 75-летию дерматовенерологической службы Челябинской области. – Челябинск, 2012. – С. 31–32.
7. **Донцова Е.В.** Состояние липидного обмена у больных псориазом с сопутствующим абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / **Е.В. Донцова** // Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии : тез. науч. работ юбил. науч.-практ. конф. дерматовенерологов и косметологов, посвящ. 75-

летию дерматовенерологической службы Челябинской области. – Челябинск, 2012. – С. 24–25.

8. **Донцова Е.В.** Эффективность надвенозного лазерного облучения крови у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом (Материалы XVIII Международ. конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации, VI Всемир. форума по астме и респираторной аллергии, Лондон, Великобритания) / **Е.В. Донцова** // Аллергология и иммунология. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 33.

9. **Донцова Е.В.** Характеристика личностной самооценки и качества жизни у больных псориазом (Прикладные информационные аспекты медицины : материалы 15-ой межрегион. науч.-практ. конф.) / **Е.В. Донцова** // Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии. – Воронеж, 2013. – Т. 16. – № 1. – С. 36–39.

10. **Донцова Е.В.** Эффективность применения семакса в комплексной терапии больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // **Человек и его здоровье.** – 2013. – № 2. – С. 38–42.

11. **Донцова Е.В.** Опыт применения лазеротерапии у больных псориазом с проявлениями метаболического синдрома / **Е.В. Донцова** // **Системный анализ и управление в биомедицинских системах.** – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 471–475.

12. **Донцова Е.В.** Особенности психоэмоционального состояния больных псориазом с метаболическим синдромом (Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия : материалы VI Междисциплинар. науч.-практ. конф.) / **Е.В. Донцова** // TERRA MEDICA. – 2013. – № 2. – С. 39–41.

13. **Донцова Е.В.** Исследования качества жизни больных вульгарным псориазом и метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 150–151.

14. **Донцова Е.В.** Использование семакса в коррекции оксидативных нарушений у больных псориазом и метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // **Системный анализ и управление в биомедицинских системах.** – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 796–800.

15. **Донцова Е.В.** Сывороточные ИЛ-1 β и ФНО- α у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом. По реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Материалы VIII Всемирного конгресса по иммунопатологии, респираторной аллергии и астме, Дубай, ОАЭ) / **Е.В. Донцова** // Аллергология и иммунология. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 219.
16. **Донцова Е.В.** Комплексная медикаментозная и немедикаментозная терапия психоэмоциональных расстройств у больных псориазом с метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // **Врач-аспирант**. – 2013. – № 3.1 (58). – С. 192–199.
17. **Донцова Е.В.** Комплексная медикаментозная и немедикаментозная коррекция оксидативных расстройств при псориазе / **Е.В. Донцова** // **Экспериментальная и клиническая дерматокосметология**. – Москва, 2013. – № 4. – С. 11–14.
18. **Донцова Е.В.** Особенности цитокиновой системы у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // **Экспериментальная и клиническая дерматокосметология**. – 2013. – № 6. – С. 60–63.
19. **Донцова Е.В.** Эффективность различных видов лечения больных псориазом с метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // **Врач**. – 2013. – № 7. – С. 80–82.
20. **Донцова Е.В.** Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у больных псориазом и метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // **Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация**. – 2013. – № 11 (154), Вып. 22. – С. 94–97.
21. **Донцова Е.В.** Нейроэндокринные показатели у больных псориазом, ассоциированным с метаболическим синдромом, и их динамика на фоне лечения низкоинтенсивным лазерным излучением / **Е.В. Донцова** // **Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина Фармация**. – 2013. – Вып. 24, № 25 (168). – С. 150–153.
22. **Донцова Е.В.** Исследование содержания цитокинов и интерферона- γ у больных псориазом с сопутствующим абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / **Е.В. Донцова** // Рахмановским чтениям 30 лет: Достижения и перспективы в дерматовенерологии : материалы XXX юбил. науч.-практ. конф. с международ. участ. – Москва, 2013. – С. 44–45.

23. **Донцова Е.В.** Опыт клинического применения семакса при лечении псориаза с сопутствующим метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // Человек и лекарство : тез. докл. юбил. XX Рос. нац. конгресса. – Москва, 2013. – С. 59.
24. **Донцова Е.В.** Показатели липидного обмена у больных псориазом с метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // Рахмановским чтениям 30 лет: Достижения и перспективы в дерматовенерологии : материалы XXX юбил. науч.-практ. конф. с международ. участ. – Москва, 2013. – С. 45–46.
25. **Донцова Е.В.** Внутриклеточные цитокины IL-2, IL-4, ИНФ- γ у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // Сборник тезисов VI Международного Форума дерматовенерологов и косметологов. – Москва : Крокус Экспо, 2013. – С. 132–133.
26. **Донцова Е.В.** Определение сывороточной концентрации лептина при псориазе и метаболическом синдроме / **Е.В. Донцова** // Междисциплинарные аспекты дерматовенерологии, косметологии и эстетической гинекологии : материалы Рос. науч.-практ. конф. с международ. участ. – Москва, 2013. – С. 60.
27. **Донцова Е.В.** Сравнительная характеристика уровней интерлейкина-4 и интерферона-гамма у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // Дерматовенерология и косметология: Синтез науки и практики. Тематическая выставочная экспозиция : материалы III Московского Форума. – Москва, 2013. – С. 29.
28. **Донцова Е.В.** Исследование уровня кортизола и АКТГ при вульгарном псориазе / **Е.В. Донцова** // Инфекции, передаваемые половым путем и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов : материалы Междисциплин. науч.-практ. конф. – Казань, 2013. – С. 65–66.
29. **Донцова Е.В.** Определение уровня β -эндорфина у больных вульгарным псориазом / **Е.В. Донцова** // Инфекции, передаваемые половым путем и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов : материалы Междисциплин. науч.-практ. конф. – Казань, 2013. – С. 64.
30. **Донцова Е.В.** Эффективность семакса в коррекции психоэмоциональных нарушений при псориазе / **Е.В. Донцова** // Медицина в XXI веке: тенденции и

перспективы : материалы II Международ. науч. Интернет–конф. : в 2–х т. – Казань, 2013. – Т. 1. – С. 89–91.

31. **Донцова Е.В.** Опыт применения низкоинтенсивного лазерного излучения в коррекции психоэмоциональных нарушений у больных псориазом с метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии : тр. XXI международ. конф. и дискус. науч. клуба. – Украина ; Крым ; Ялта–Гурзуф, 2013. – С. 41–42.

32. **Донцова Е.В.** Возможности низкоинтенсивной лазерной терапии в коррекции уровней ИЛ–1 β , ФНО– α , ИНФ– γ у больных псориазом / **Е.В. Донцова** // Применение лазеров в медицине и биологии : материалы XXXX Международ. науч.-практ. конф. – Ялта, 2013. – С. 30–32.

33. **Донцова Е.В.** Коррекция личностной самооценки и качества жизни при псориазе с помощью лазерной терапии / **Е.В. Донцова** // Применение лазеров в медицине и биологии : материалы XXXIX Международ. науч.-практ. конф. – Харьков, 2013. – С. 34–36.

34. **Донцова Е.В.** Иммунные нарушения у больных псориазом с метаболическим синдромом и их коррекция при комплексной терапии с использованием медикаментозных и немедикаментозных средств / **Е.В. Донцова** // **Человек и его здоровье.** – 2014. – № 1. – С. 65–68.

35. **Донцова Е.В.** Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения крови на процессы перекисного окисления липидов при лечении больных псориазом / **Е.В. Донцова** // **Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.** – 2014. – № 1. – С. 10–13.

36. **Донцова Е.В.** Изучение цитокинового профиля (интерлейкин–4, интерлейкин–6, интерлейкин–8) у больных псориазом и метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // **Врач–аспирант.** – 2014. – № 1 (62), Вып. 4 : Терапия. – С. 98–103.

37. **Донцова Е.В.** Коррекция нейрогормональных нарушений в комплексной терапии псориаза с сопутствующим метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова, Л.А. Новикова** // **Лечебное дело.** – 2014. – № 1. – С. 80–83.

38. **Донцова Е.В.** Антропометрические особенности и состояние липидного обмена у больных псориазом, страдающих избыточной массой тела (Материалы VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков / **Е.В. Донцова** // Молодежный инновационный вестник. – 2014. – Т. III, № 1. С. 36.
39. **Донцова Е.В.** Возможности коррекции инсулинорезистентности у больных псориазом и метаболическим синдромом с помощью семакса (Материалы X Всероссийской Бурденковской студенческой научной конференции) / **Е.В. Донцова** // Молодежный инновационный вестник. – 2014. – Т. III, № 2. – С. 309.
40. **Донцова Е.В.** Уровень лептина и β -эндорфина в сыворотке крови у больных псориазом с повышенной массой тела (Материалы IX Междунаро. (XVIII Всерос.) Пироговск. науч. мед. конф. студентов и молодых ученых. Секция: Внутренние болезни, Москва / **Е.В. Донцова** // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2. – С. 65–66.
41. **Донцова Е.В.** Особенности цитокиновой системы (ИЛ–1 β , ИЛ–4, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α , ИФН– γ) у больных псориазом с метаболическим синдромом (Материалы XX Всемир. конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации, VII Всемир. форум по астме и респираторной аллергии, Нью–Йорк, США / **Е.В. Донцова** // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 120–121.
42. **Донцова Е.В.** Особенности течения и комплексная терапия больных псориазом с метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // **Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.** – 2014. – № 3. – С. 15–19.
43. **Донцова Е.В.** Оценка влияния низкоинтенсивного лазерного облучения крови на цитокиновый статус больных псориазом / **Е.В. Донцова** // **Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация.** – 2014. – Вып. 25, № 4 (175). – С. 65–68.
44. **Донцова Е.В.** Особенности липидного обмена у больных псориазом на фоне сопутствующего метаболического синдрома / **Е.В. Донцова, А.Г. Пашиян** // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2014. – № 4. – С. 40–45.

45. **Донцова Е.В.** Особенности функционирования эндокринной системы при псориазе, ассоциированном с метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // **Врач.** – 2014. – № 5. – С. 64–67.
46. **Донцова Е.В.** Влияние семакса на продукцию внутриклеточных цитокинов у больных псориазом, имеющих метаболические расстройства / **Е.В. Донцова** // **Человек и лекарство : тез. докл. XXI Рос. нац. конгресса.** – Москва, 2014. – С. 42–43.
47. **Донцова Е.В.** Изучение уровня лептина и атерогенных свойств сыворотки крови у больных псориазом с абдоминальным типом ожирения / **Е.В. Донцова** // **Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики. Тематическая выставочная экспозиция : материалы IV Московский Форум.** – Москва, 2014. – С. 30.
48. **Донцова Е.В.** Общая окислительная способность и окисленные липопротеины низкой плотности сыворотки крови у больных псориазом с метаболической патологией / **Е.В. Донцова** // **Материалы VII Международ. форума дерматовенерологов и косметологов, 19-21 марта.** – Москва : Крокус Экспо, 2014. – С. 80.
49. **Донцова Е.В.** Исследование лептина, АКТГ, кортизола, β -эндорфина у больных псориазом, протекающем на фоне метаболического синдрома (Рахмановские чтения: Иммунозависимые дерматозы : тез. науч.-практ. конф. с международ. участ. / **Е.В. Донцова** // **Дерматология в России (национальный сервер дерматологии).** – 2014. – № 3(S₁). – С. 21.
50. **Донцова Е.В.** Изучение уровня глюкозы крови и гликированного гемоглобина у больных псориазом / **Е.В. Донцова** // **Инфекции, передаваемые половым путем и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов : материалы юбил. Всерос. междисциплин. науч.-практ. конф., посвящ. 200-летию Казанск. гос. мед. ун-та.** – Казань, 2014. – С. 89–90.
51. **Донцова Е.В.** Состояние липидного обмена у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом и его коррекция / **Е.В. Донцова** // **От стандартизированной к индивидуализированной терапии. Лечим не болезнь, а больного : материалы международ. науч.-практ. конф.** – Курск : КГМУ, 2014. – С. 284–288.

52. **Донцова Е.В.** Сравнительная оценка эффективности низкоинтенсивного лазерного облучения крови у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом при коррекции нейрогормональных нарушений / **Е.В. Донцова** // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии : тр. XXII Международ. конф. и дискус. науч. клуба. – Крым ; Ялта–Гурзуф, 2014. – С. 36–37.
53. **Донцова Е.В.** Изучение углеводных сдвигов (глюкоза крови, гликированный гемоглобин) у больных псориазом с абдоминальным типом ожирения при комплексной терапии с применением низкоинтенсивного лазерного облучения крови / **Е.В. Донцова** // Применение лазеров в медицине и биологии. Практическая фотомедицина : материалы XXXXI Международ. науч.–практ. конф. – Харьков, 2014. – С. 69–70.
54. **Донцова Е.В.** Влияние комбинированной терапии на иммунологические характеристики больных псориазом, протекающем на фоне метаболического синдрома (Материалы XXI Всемир. конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации, Сингапур, апр. 2015 г. / **Е.В. Донцова** // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 232.
55. **Донцова Е.В.** Психонейроэндокринные особенности у больных псориазом / **Е.В. Донцова** // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2015. – Т. 18, № 5. – С. 34–38.
56. **Донцова Е.В.** Возможности медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена, ассоциированных с метаболическим синдромом, у больных псориазом / **Е.В. Донцова** // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2015. – Т. 78, № 12. – С. 30–33.
57. **Донцова Е.В.** Опыт комбинированной терапии псориаза с учетом динамики качества жизни / **Е.В. Донцова, Л.А. Новикова** // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 136–141.
58. **Донцова Е.В.** Холестериновый коэффициент атерогенности у больных псориазом / **Е.В. Донцова** // Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики. Тематическая выставочная экспозиция : материалы V Московск. Форума, 14–16 окт. 2015 г. – Москва, 2015. – С. 23–24.

59. **Донцова Е.В.** Клинико-иммунологические параллели при различных видах терапии псориаза с метаболическими нарушениями / **Е.В. Донцова** // Сборник тезисов VIII Международного форума дерматовенерологов и косметологов. – Москва : Крокс Экспо, 2015. – С. 66–67.
60. **Донцова Е.В.** Опыт комплексного лечения псориаза с сопутствующим метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // Человек и лекарство : тез. докл. XXII Рос. нац. конгресса. – Москва, 2015. – С. 37.
61. **Донцова Е.В.** Псориаз и психоэмоциональные нарушения / **Е.В. Донцова** // Рахмановские чтения: вчера, сегодня, завтра отечественной дерматологии : сб. тез. XXXII юбил. науч.-практ. конф. с международ. участ., посвящ. 120-летию клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова. – Москва, 2015. – С. 37–38.
62. **Донцова Е.В.** Изменение уровней личностной и реактивной тревожности при лечении больных псориазом / **Е.В. Донцова** // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии : материалы Международ. конф. IT+M&Ec // Экспериментальная биология и клиническая медицина в третьем тысячелетии. – Гурзуф, 2015. – Весенняя сессия. – С. 47–49.
63. **Донцова Е.В.** Оценка состояния перекисного окисления липидов у больных псориазом / **Е.В. Донцова** // Рахмановские чтения: от дерматологии А.И. Пospelова до наших дней – 170 лет : сб. тез. XXXIII науч.-практ. конф. с международ. участ., посвящ. 170-летию со дня рожд. А.И. Пospelова, 29 янв. – Москва, 2016. – С. 142–144.
64. **Донцова Е.В.** Оценка состояния системы антиоксидантной защиты у больных псориазом / **Е.В. Донцова** // Рахмановские чтения: от дерматологии А.И. Пospelова до наших дней – 170 лет : сб. тез. XXXIII науч.-практ. конф. с международ. участ., посвящ. 170-летию со дня рожд. А.И. Пospelова, 29 янв. – Москва, 2016. – С. 141–142.
65. **Донцова Е.В.** Преформированные физические факторы и низкоинтенсивное лазерное излучение в лечении псориаза / **Е.В. Донцова**, Л.А. Новикова, Т.М. Бахметьева. – Воронеж : Истоки, 2016. – 112 с.

66. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на действие лекарственных средств / К.М. Резников, А.В. Донцов, **Е.В. Донцова**, Л.А. Новикова. – Воронеж : Истоки, 2016. – 406 с.
67. Metabolic syndrome as a homeostasis modification factor / A.M. Zemskov, V.M. Zemskov, A.V. Donzov, **E.V. Donzova**, V.A. Zemskov, A.N. Redkin / International Journal of Current Advanced Research. – 2017. – Vol. 6, Iss. 1. – P. 1640– 1644.
68. **Донцова Е.В.** Возможности лазеротерапии в лечении больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // Сборник тезисов X Международного форума дерматовенерологов и косметологов, 15–17 марта. – Москва : Крокс Экспо, 2017. – С. 70–71.
69. Новые фармакологические и лечебные подходы при псориазе / **Е.В. Донцова**, Л.А. Новикова, Т.М. Бахметьева, Л.Н. Борзунова. – Воронеж : Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2017. – 126 с.
70. **Донцова Е.В.** Сравнительная характеристика показателей оксидативного стресса у больных псориазом с различной степенью тяжести процесса и метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова**, Л.А. Новикова // **Кремлевская медицина**. – 2018. – № 1. – С. 45–48.
71. Пашинян А.Г. Обзор современных исследований коморбидности при псориазе (обзор) / А.Г. Пашинян, **Е.В. Донцова** // **Российский журнал кожных и венерических болезней**. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 45–47.
72. **Донцова Е.В.** Особенности композиции тела и уровня лептина крови у больных псориазом с метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // **Человек и его здоровье**. – 2018. – № 2. – С. 13–19.
73. Современные подходы к физиотерапии и профилактике псориаза (обзор) / **Е.В. Донцова**, Л.А. Новикова, Т.М. Бахметьева, Л.Н. Борзунова // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2018. – № 2 <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/1-9.pdf>
74. **Донцова Е.В.** Эффективность комбинированной терапии псориаза, протекающего на фоне метаболического синдрома / **Е.В. Донцова**, О.Ю. Олисова, Л.С. Круглова // **Кремлевская медицина. Клинический вестник**. – 2018. – № 4. – С. 164–167.

75. **Донцова Е.В.** Комплексная терапия псориаза, протекающего на фоне метаболического синдрома / **Е.В. Донцова**, Л.С. Круглова, О.Ю. Олисова // **Вестник новых медицинских технологий.** –2018. – № 6 <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/3-9.pdf>
76. **Донцова Е.В.** Эффективность комплексной терапии больных псориазом и метаболическим синдромом / **Е.В. Донцова** // **Клиническая медицина.** – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 990-995.
77. Психосоматические особенности пациентов с псориазом / А.Г. Пашиян, **Е.В. Донцова**, А.Н. Акопян, Р.А. Субботина // Рахмановские чтения: Перспективные направления диагностики и терапии в дерматовенерологии и косметологии : сб. тез. XXXV науч.-практ. конф. с международ. участ. – 26 янв. – Москва, 2018. – С. 81–82.
78. **Донцова Е.В.** Особенности псориаза, протекающего на фоне метаболического синдрома / **Е.В. Донцова** // Сборник научных трудов по материалам Всероссийской научно–практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию кафедры дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета и 100-летию со дня рождения профессора В.А. Леонова. – Курск, 2018. – С. 52–54.
79. **Донцова Е.В.** Псориаз и метаболический синдром: механизмы коморбидности / **Е.В. Донцова**, О.Ю. Олисова, Л.С. Круглова // **Медицинский алфавит.** – 2019. – Т. 3, № 7. – С. 34–38.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	-	апремиласт
ДИКЖ	-	дерматологический индекс качества жизни
ИЛ	-	интерлейкин
ИМТ	-	индекс массы тела
ИНФ-γ	-	интерферон-гамма
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

ОАС	-	общая антиоксидантная способность крови
ООС	-	общая окислительная способность крови
ОТ	-	окружность талии
ПОЛ	-	перекисное окисление липидов
Пс	-	псориаз
РТ	-	реактивная тревожность
С	-	семакс
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
Нb A1c	-	гликированный гемоглобин
НОМА-IR	-	(Homeostasis Model Assessment) – индекс инсулинорезистентности
PASI	-	Psoriasis Area and Severity Index – индекс симптомов псориаза