

Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация высшего
профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

На правах рукописи

Заблоцкая Анастасия Геннадиевна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ БЛЯШЕЧНОГО
ПСОРИАЗА У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание научной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

ПРОЦЕНКО Татьяна Виталиевна

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими экземплярами,
которые были представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 01.011.03

Золотухин С.Э.

ДОНЕЦК – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.1. Современные представления о патогенезе псориаза
- 1.2. Значение избыточной массы тела в клинической медицине
- 1.3. Патогенетическая терапия псориаза

РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 2.1. Клиническая характеристика больных
- 2.2. Общеклинические методы исследования
- 2.3. Биохимические методы исследования
- 2.4. Исследования биофизических свойств кожи
- 2.5. Статистические методы

РАЗДЕЛ 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПСОРИАЗА У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

РАЗДЕЛ 4. КЛИНИКО-БИОФИЗИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

РАЗДЕЛ 5. КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

РАЗДЕЛ 6. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

6.1. Методика лечения

6.2. Результаты лечения

6.2.1. Ближайшие

6.2.2. Отдаленные

РАЗДЕЛ 7. АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ВЫВОДЫ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Частота встречаемости псориаза (до 4% популяции), преимущественное поражение лиц трудоспособного возраста, хроническое рецидивирующее течение с риском инвалидизации объясняет актуальность и практическую значимость проблемы (Владимиров В.В., 2015; Кубанова А.А., 2016; Проценко Т.В. и др., 2016, Волошин Р.Н., 2017 и др.).

Псориаз в настоящее время рассматривают как патологию с системным поражением соединительной ткани, что обуславливает его коморбидность с различной соматической патологией, среди которой особое место занимают метаболические нарушения, одним из проявлений которых является избыточная масса тела (Кочергин Н.И. и др., 2009; Притула О.А. и др. 2011; Самсонов В.А. и др., 2015).

Известно, что избыточная масса тела и связанные с этим метаболические нарушения сопровождаются развитием микроциркуляторных нарушений и воспалительных процессов в соединительной ткани, что, в свою очередь, оказывает влияние на морфо-функциональные изменения кожи, может влиять на выраженность псориазных высыпаний и их ответную реакцию на лечение (Данкович Н.А. и др., 2008; Корсунская И.М., 2008; Юрчик Я.Н., 2008). В то же время до настоящего времени лишь единичные работы посвящены изучению особенностей течения псориаза у лиц с избыточной массой тела, разработанные протоколы лечения больных не учитывают этих изменений.

Степень разработанности темы

Псориаз признан хроническим системным иммуновоспалительным заболеванием, развивающимся на определенной генетической основе, являющийся одной из клинических форм иммунометаболических нарушений, наряду с гипертонической болезнью, атеросклерозом, сахарным диабетом 2го типа, инсулинорезистентностью, ожирением и т.п. Ассоциированные с псориазом заболевания, протекающие скрыто, имеют большое прогностическое значение для жизни и здоровья больного, чем легкие и даже среднетяжелые и тяжелые формы псориаза (Расин М.С., 2016). Понимание роли системного иммунозависимого воспаления и инсулинорезистентности в патогенезе псориаза может способствовать оптимизации терапии дерматоза с использованием специфических препаратов метаболического действия. Достижения последних десятилетий в изучении патогенеза псориаза позволили разработать стандарты и протоколы лечения дерматоза с использованием болезнь-модифицирующих терапевтических воздействий, к которым относят биологическую терапию (имфликсимаб, устеникумамб и др.), фототерапию (UVB 311 nm; UVA 320-400 nm), супрессивную системную (метотрексат и др.) и наружную терапию (топические ингибиторы кальциневрина, топический кальципотриол, топические глюкокортикостероиды) (Адаскевич В.П., 2009; Кубанов А.А. и др., 2010; Соколовский Е.В., 2012). В то же время «соматический профиль» современного пациента, отягощенный наследственной предрасположенностью, имеющимися или перенесенными заболеваниями, наличием коморбидной патологии и преморбидных состояний, к которым относят и метаболические нарушения, требуют оптимизации и индивидуализации терапевтических подходов (Кочергин Н.И., 2009; Жукова Н.В., 2014; Повханич-Грицак Т.Н., 2017).

В связи с изложенным, представляется важной оценка эффективности разработанного комплексного метода лечения больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями с применением, наряду с традиционной терапией, узкополосной фототерапии, препаратов

метаболического действия (метформина) и топических ингибиторов кальциневрина (ТИКН).

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального ОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» «Разработать новые методы лечения хронических распространенных дерматозов и сексуально-трансмиссивных инфекций на основании изучения современных клинико-эпидемиологических особенностей их течения с учетом сопутствующей соматической патологии» (№ государственной регистрации 0109U008725). Диссертант выполняла фрагмент научно-исследовательской работы кафедры, посвященный изучению особенностей клиники, течения и лечения псориаза у больных с избыточной массой тела.

Цель исследования:

повышение эффективности лечения псориаза у больных с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела на основании изучения их влияния на клинические проявления, течение и патогенез дерматоза путем применения в комплексном лечении узкополосной фототерапии, препаратов метаболического действия (метформина) и топических ингибиторов кальциневрина (такролимус мази).

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Провести клинико-эпидемиологический анализ особенностей псориаза у больных с избыточной массой тела.
2. Изучить биофизические и дермоскопические изменения пораженной кожи у больных псориазом с избыточной массой тела.
3. Исследовать показатели биохимического гомеостаза и метаболических нарушений у больных псориазом с избыточной массой тела.
4. Провести сравнительный анализ биофизических, дермоскопических, биохимических и метаболических показателей у больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела.
4. Разработать комплексный метод лечения больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела с применением узкополосной фототерапии, препаратов метаболического действия (метформин) и топических ингибиторов кальциневрина (такролимус мази).
5. Оценить эффективность разработанного метода лечения больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела и внедрить его в практику здравоохранения.

Объект исследования: псориаз.

Предмет исследования: клинико-эпидемиологические особенности псориаза у больных с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела, биофизические и дермоскопические изменения кожи при псориазе (сухость, эластичность, эритема), антропометрические данные, метаболические нарушения, результаты лечения.

Научная новизна работы

Вскрыты особенности клинических проявлений и течения псориаза у больных с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела.

Впервые выявлены особенности биофизических изменений кожи у больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела.

Впервые вскрыты особенности дермоскопических изменений пораженной кожи у больных псориазом с метаболическими нарушениями и показана роль этих изменений в оценке эффективности терапии.

Впервые установлены особенности метаболических нарушений у больных псориазом с избыточной массой тела.

Обоснован и разработан оригинальный комплексный метод лечения псориаза у больных с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела с применением, наряду с традиционной терапией, узкополосной фототерапии, препаратов метаболического действия (метформин), топических ингибиторов кальциневрина (такролимус мазь).

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана значимость метаболических нарушений и избыточной массой тела в тяжести клинических проявлений и течения псориаза. Установлены биофизические и дермоскопические особенности пораженной кожи у больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела и показана их взаимосвязь с клиническими проявлениями дерматоза. Разработан, обоснован и внедрен в практику комплексный метод лечения больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела, включающий, наряду с традиционным лечением, узкополосную фототерапию, препараты метаболического действия (метформин) и топические ингибиторы кальциневрина (такролимус мазь).

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера МЗ

ДНР (акт внедрения от 03.07.2018г.), Республиканского клинического дерматовенерологического центра МЗ ДНР (акт внедрения от 05.07.2018 г.), городского дерматовенерологического диспансера г. Снежное (акт внедрения от 10.07.2018 г.), городского дерматовенерологического диспансера г. Макеевка (акт внедрения от 06.07.2018 г.), городского дерматовенерологического диспансера г. Горловка (акт внедрения от 09.07.2018 г.).

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного руководителя определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен патентный поиск и анализ научной литературы по данной теме. Автором лично проведен сбор, изучение, анализ и обобщение полученных данных. Тематический подбор больных и клинические исследования были проведены в отделениях областного клинического кожно-венерологического диспансера, г. Донецк (в настоящее время – Республиканский клинический дерматовенерологический диспансер). Диссертантом самостоятельно проводился сбор и подготовка материала для общеклинических и биохимических исследований. Автором лично проведены измерения и анализ биофизических параметров кожи, клинико-эпидемиологические и клинико-биохимические сопоставления у больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела. Соискателем самостоятельно разработано и проведено лечение больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела с использованием, наряду с традиционной терапией, узкополосной фототерапии, препарата метаболического действия (метформин) и топических ингибиторов кальциневрина (такролимус мазь). Автором проведен статистический анализ полученных данных, написаны все разделы

диссертации, сформулированы ее основные положения, практические рекомендации и выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе выполнения работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

При проведении работы для характеристики изучаемой группы больных использовали клинические методы; антропометрические – для определения избыточной массы тела; лабораторно-диагностические - для определения метаболических нарушений у больных псориазом с избыточной массой тела; инструментальные - для оценки особенностей биофизических параметров кожи; статистические - для обработки полученных результатов.

Исследования проведены у 166 больных псориазом в возрасте от 21 года до 65 лет, разделенных в соответствие с целью и задачами исследования на две группы: 1 группа – 106 больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ $\geq 30,0$), в том числе 60 женщин и 46 мужчин; 2 группа – 60 больных псориазом с сохраненной массой тела, в том числе 32 женщины и 28 мужчин. В группах сравнения анализировали факторы и возраст дебюта псориаза, количество и продолжительность рецидивов, степень тяжести псориаза по индексу PASI, биофизические и дермоскопические особенности пораженной и непораженной кожи; проводили общеклинические и инструментальное обследование, в том числе УЗИ органов малого таза, брюшной полости, щитовидной железы, исследовали окружность талии (О/Т), определяли уровень триглицеридов, холестерина, липопротеидов высокой плотности, глюкозу крови, характер гликемических кривых, уровень С-пептида по стандартным протоколам.

В последующем 106 больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела методом случайной выборки были разделены на 2 терапевтические группы. Основная группа (66 больных) - лечились по разработанной методике с включением в комплексную терапию узкополосной фототерапии, препарата метаболического действия – метформина и топического ингибитора кальциневрина – 0,1% мази такролимус; группа сравнения (40 больных) – получали только традиционную терапию. Обе группы были репрезентативны по основным сравниваемым параметрам. Эффективность лечения оценивали по регрессу псориатических высыпаний, продолжительности ремиссии и количеству рецидивов в течение 3-х летнего периода наблюдения.

Положения, выносимые на защиту

Вскрыты особенности клиники и течения псориаза у больных с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями. Показано, что у больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела более выраженный наследственный фактор, более частая связь дебюта и обострений дерматоза со стрессом и гормональными нарушениями.

У больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями чаще были тяжелое и среднетяжелое течение дерматоза, чем у больных с сохраненной массой тела – у 95 (89,7%) и 43(71,7%) больных соответственно; у большей части больных выявляли предикторы более тяжелого течения дерматоза (поражение волосистой части головы, крупных складок, ладоней, подошв) – у 69 (65,1%) и 14 (23,3%) больных соответственно; более частое псориатическое поражение суставов – у 9 (8,4%) и 3 (5%) больных соответственно. Патология репродуктивной системы (нарушения менструального цикла, поликистоз яичников, эндометриоз) выявлены у 43 (40,9%) больных псориазом женщин с избыточной массой тела и лишь у 8 (13,3%) – в группе сравнения.

У больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела установлены более выраженные биофизические изменения пораженной кожи, проявляющиеся выраженным сосудистым дерматоскопическим признаком ($p < 0,001$), снижением гидратации – ($p < 0,05$) и вискоэластичности пораженной кожи ($p < 0,01$), увеличение сухости и эритемы ($p < 0,01$).

У больных псориазом с избыточной массой тела отмечены повышение уровня триглицеридов ($p < 0,01$), ХС ЛПВП ($p < 0,01$), более выраженные, по сравнению с больными с сохраненной массой тела. Гипергликемия натощак выявлена у 46 (43,4%) больных с избыточной массой тела и лишь у 11 (18,3%) – в группе сравнения.

Установлены особенности нарушений типов гликемических кривых у больных псориазом с избыточной массой тела, заключающиеся в увеличении диабетических и плоских типов ($p < 0,01$), повышение уровня С-пептида ($p < 0,01$).

Разработан оригинальный комплексный метод лечения больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела, заключающийся в применении, наряду с традиционной, узкополосной фототерапии, препарата метаболического действия (метформина) и топического ингибитора кальцеврина (мази такролимус). Внедрение разработанного метода лечения показало хорошую переносимость, большую эффективность ($p < 0,01$), увеличение продолжительности ремиссии в 2,5 раза ($p < 0,05$).

Показано, что наряду с клинической эффективностью, внедрение разработанного способа лечения сопровождалось тенденцией к нормализации нарушенных метаболических изменений, дерматоскопических и биофизических параметров кожи.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась 28.04.2018 г. на межкафедральном заседании кафедры дерматовенерологии и кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на: научно-практической конференции «Від клінічних настанов до уніфікованих протоколів діагностики та лікування в дерматовенерології» (Киев, 2013); международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького «Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015» (Донецк, 2015); научно-практических конференциях «Молодые дерматовенерологи – здравоохранению Донбасса» (Донецк, 2016, 2017), 1 Республиканском съезде врачей Донецкой Народной Республики (Донецк, 2016), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезней» (Донецк, 2017).

Публикации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 20 журнальных статьях, из которых 9 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК ДНР.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 145 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами на 27 страницах и 1 рисунком на 1 странице. Список использованной литературы содержит 266 научных публикаций, из них 153 изложены кириллицей, 113 – латиницей и занимает 31 страницу.

РАЗДЕЛ 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о патогенезе псориаза

Псориаз – один из самых распространённых хронических дерматозов, которым, по различным данным, страдает от 3 до 7% населения планеты. Бляшечный псориаз – самая распространенная форма в структуре заболеваемости псориазом, который встречается у населения развитых стран [18, 38, 54 – 57, 186, 202, 238].

В последнее время все чаще о псориазе говорят, как о системном заболевании из-за вовлечения в процесс не только кожи, но и суставов, почек, печени, называя «псориатической болезнью» [59, 129, 251]. Несмотря на большое количество исследований по изучению псориаза, причина заболевания остается до конца невыясненной. Его рассматривают, как заболевание мультифакториальной природы с участием генетических, иммунных и средовых факторов [54, 55, 185, 237]. Псориаз, отличающийся хроническим рецидивирующим течением, расценивают как полигенное, иммунологически ассоциированное заболевание, с генетической предрасположенностью и семейным анамнезом, с выраженной воспалительной реакцией в дерме, обусловленной пролиферацией Т-лимфоцитов-хелперов 1 типа (Th-1), избыточной пролиферацией и нарушенной дифференцировкой кератиноцитов [16, 250, 251]. Ранее проведенными исследованиями было показано, что у больных псориазом, чаще, чем в популяции, выявляют определенные антигены гистосовместимости – HLA-Cw6 HLA-DR7 [73, 89]. Антигены, воздействуя на антигенпредставляющие клетки кожи – клетки Лангерганса, вызывают активацию нативных Т-клеток и их миграцию в кожу, что, в свою очередь, сопровождается активацией резидентных клеток эпидермиса и дермы,

синтезу и выделению ими цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО), интерферон - гамма (ИФН-гамма), стимуляции эндотелиальных клеток, фибробластов, кератиноцитов, а в последующем – модуляции воспаления за счет экспрессии молекул адгезии и провоспалительных цитокинов [8, 88, 154, 163]. Результатом подобного каскада иммуноморфологических реакций является миграция в дерму и в эпидермис нейтрофилов, с формированием в последнем микрабсцессов Мунро, циклическое течение иммунозависимого воспаления в коже с формированием гипер- и паракератоза, акантоза, развитием вазодилатации сосудов дермы и различной степени выраженности воспалительной ее инфильтрации [139, 170]. Было показано, что активированные Т-лимфоциты взаимодействуют с кератиноцитами через молекулы адгезии и местную продукцию цитокинов, приводя к их гиперпролиферации [, 173]

Кератиноциты при псориазе более активно реагируют на локальные цитокины, синтезирующиеся в ответ на экзо- и/или эндогенные факторы, что лежит в основе характерного для дерматоза феномена Кебнера [60, 108, 175]. Показано, что основным медиатором – интерлейкином (ИЛ), который запускает каскад реакций, проводящих к развитию псориаза, является ИЛ-23. Морфологические признаки псориаза в экспериментальных моделях более выраженные при стимулировании ИЛ-23, чем ИЛ-12 [173, 179].

Индucedированное цитокинами системное вялотекущее иммунозависимое воспаление при псориазе развивается на определенной генетической основе и является одним из клинических вариантов иммунометаболических нарушений, в генезе которого имеют значения дислипидемии, инсулинорезистентность, обуславливающие, в свою очередь, развитие эндотелиальной дисфункции, нарушения апоптоза, пролиферации клеток и др. [85].

Специфические проявления системного воспаления в коже у лиц с генетической предрасположенностью могут быть «запущены» хроническим стрессом, гипокинезией, избыточным по калорийности и липидам питанием,

ведущему к избыточной массе тела; хроническими бактериальными или вирусными инфекциями [135].

Недавними исследованиями было показано доминирующий ответ Th-17 кожных антиген-положительных Т-лимфоцитов (CLA+), активированных клетками Лангерганса и/или *Staph. Pyogenes* у пациентов с аллелью HLA-Cw6 [11]. В неизмененных кератиноцитах наблюдали увеличение связанных с IL-17 генов: DEFB4, S100A7, LCN2, IL36G и IL8, но уменьшение филагтрина (FLG) и лорикрина (LOR), что подтверждает роль активированных Th17 клеток в патогенезе дерматоза [171]. Определенное место в повышении синтеза IL-17А имеет IL-9, инициирующий и поддерживающий воспаление с помощью стрептококк-сенсibilизированных CLA+ Т-клеток [175, 201, 215].

ИЛ-23/Th17/Th22 модель развития псориаза дополняют патологические пути с вовлечением Т-хелперов 1 типа, цитотоксических Т-лимфоцитов 1 типа и дендритных клеток, которые являются основными дирижерами данного заболевания. Были даже синтезированы моноклональные антитела, направленные на связывание субъединицы р40 ИЛ-12 и ИЛ-23, препятствуя их взаимодействию с рецептором ИЛ-12 Rb1 [85, 193, 234].

Реализуют генетическую предрасположенность к развитию псориазического поражения кожи разнообразные триггерные факторы: стрептококковые инфекции, стресс, лекарственные препараты (бета-адреноблокаторы, гидроксихлорохин и др.) [232, 240, 245]. На течение дерматоза и эффективность терапевтических воздействий оказывает влияние соматическая сопутствующая (фоновая), но особенно - коморбидная патология, характеризующаяся общими или сходными с псориазом патогенетическими чертами. К последней относят болезни кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, включающий инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, дислипидемию [15, 18, 70,]. Коморбидная патология может предшествовать развитию дерматоза (при псориазе 2-го

типа), может развиваться одновременно с ним или позднее, может быть спровоцирована нерациональным лечением псориаза (например, назначением системных кортикостероидных гормонов, особенно пролонгированного действия).

Обсуждаются различные концепции происхождения псориаза: вирусная (протоонкогенетическая) теория, генетическая (генетические механизмы повышенной способности клеток к размножению), нейрогенная (нейрогуморальный механизм предрасположенности), гипотеза врождённой нестабильности лизосом и врождённых дефектов капилляров кожи, первичных нарушений кератинизации и обмена липидов [82, 237]. Основной гипотезой на данный момент является наследственная. О роли генетических факторов в патогенезе псориаза говорит более высокая концентрация больных в семьях лиц, страдающих этим дерматозом, чем распространённость псориаза в популяции, и более высокая конкордантность монозиготных близнецов, по сравнению с дизиготными. Вопрос о типе наследования псориаза окончательно не решен, но имеется больше данных, указывающих на то, что псориаз является многофакторным заболеванием с долей генетической компоненты, равной 60-70%, и средовой, соответственно - 30-40% [89, 207, 236].

Касательно инфекционной гипотезы возникновения псориаза, то хотя и получены некоторые косвенные доказательства (обнаружение иммунных комплексов и включений, напоминающих вирусные, наличие цитопатического эффекта в тканевых культурах и у куриных эмбрионов под влиянием предполагаемого вируса) возможной роли вирусов в возникновении псориаза, но их недостаточно, чтобы говорить о вирусном происхождении псориаза, так как до сих пор инфекция не воспроизведена в эксперименте, не идентифицирован вирус, не описаны достоверные случаи заражения псориазом [87, 250].

При гистологическом исследовании пораженной псориазом кожи выявляется акантоз, паракератоз, гиперкератоз; почти полное отсутствие зернистого слоя. В шиповатом слое - отёк, экзоцитоз с образованием очаговых скоплений нейтрофильных гранулоцитов, которые, мигрируя под роговой слой, образуют так называемые микроабсцессы Мунро. В базальном слое - фигуры митоза [38, 170, 243]. Клинически это проявляется мономорфной сыпью с первичным элементом - плоской воспалительной папулой, которая имеет следующие характеристики: розовая окраска различной интенсивности; поверхность плоская, покрытая серебристо-белыми, мелкопластинчатыми чешуйками. На свежих элементах чешуйки располагаются в центре, оставляя свободным узкий яркий край. Типичная локализация высыпаний при псориазе - разгибательные поверхности конечностей (особенно в области локтевого и коленного суставов), область крестца, волосистая часть головы, особенно по краю роста волос («псориатическая корона»). Характерна псориатическая триада - ряд феноменов, последовательно появляющихся при поскабливании папулы. К ним относятся: 1) феномен стеаринового пятна - при поскабливании папулы чешуйки снимаются «стружкой», напоминающей стеарин. Патогистологической основой феномена является паракератоз, скопление пузырьков воздуха в роговом слое кожи и увеличение содержания липидов, что способствует ослаблению межклеточных связей. 2) Феномен терминальной плёнки - появление после удаления чешуек влажной поблёскивающей поверхности, напоминающей полиэтиленовую плёнку. Терминальная пленка - последняя пленка, уходящая с поверхности кожи, после чего дальнейшее поскабливание вызывает капильное кровотечение; патогистологическая основа - агранулёз (отсутствие зернистого слоя). 3) Феномен точечного кровотечения («кровавой росы») - капильное кровотечение, возникающее при дальнейшем поскабливании, когда в результате неравномерного папилломатоза легко травмируется поверхностная сосудистая сеть капилляров в подсосочковой части дермы. В

связи с увеличением расстояния между сосочками (межсосочковый акантоз) наблюдается точечное кровотечение [38, 55, 72, 96]. Появление папул, как правило, не сопровождается зудом.

В патогенезе псориаза многие исследователи большое значение придают нарушениям липидного обмена, рассматривая дерматоз как своеобразный липоидоз кожи или «холестериновый» диатез [59]. Считали даже, что увеличение в сыворотке крови триглицеридов, холестерина и фосфолипидов является первичным звеном, способствующим развитию псориатического процесса [82, 108, 242]. Гиперхолестеринемия при псориазе отмечал еще в середине прошлого века проф. С.И. Довжанский [59], считая это взаимосвязанным с распространенностью псориатического поражения кожи, однако причины этих изменений до настоящего времени остаются дискуссионными [84, 206, 251]. В этой связи особый интерес представляет выявление особенностей патогенеза и взаимосвязи клинических проявлений псориаза у лиц с метаболическими нарушениями при избыточной массе тела.

1.2. Значение избыточной массы тела и метаболических нарушений в клинической медицине

Избыточная масса тела является одним из видимых и социально значимых клинических проявлений метаболических нарушений. Избыточная масса тела и лишний вес стали глобальными проблемами современной медицины [5, 13, 91, 141, 143]. Избыточный вес выявляется у каждого третьего жителя России и Украины и у каждого второго – в США, его имеют до 30% трудоспособного населения развитых стран [34, 36, 38]. По данным ВОЗ, число взрослых с индексом массы тела (ИМТ) выше нормального (25 кг/м^2) выросло с 28,8% до 36,9% среди мужчин и с 29,8% до 38% у женщин в период с 1980 года по 2013 год [10, 19, 142]. Увеличение лиц с избыточным

весом, особенно в развитых странах, тенденция к увеличению распространенности ожирения среди детей и лиц молодого возраста делают эту проблему социально значимой. 50% детей, имевших избыточный вес в возрасте шести лет, становятся полными во взрослом возрасте, а для лиц в пубертатном периоде эта вероятность возрастает до 80% [18, 34, 76, 144].

Избыточная масса тела влечет за собой как клинические, так и экономические последствия. В многочисленных исследованиях были предприняты попытки оценить экономические последствия ожирения. В большинстве этих исследований рассматривались случаи медицинских расходов, связанных с ожирением (прямые расходы), в то же время в некоторых работах рассматривались расходы, связанные с потерей производительности (косвенные расходы). Согласно исследованиям, проведенным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), прямые расходы на медицинскую помощь по борьбе с ожирением составляют до 2% – 4% национальных расходов на здравоохранение. Показано, что затраты здравоохранения на людей с ожирением примерно на 35 % выше, в основном, из-за высокой стоимости медикаментозного лечения и связанных с ним расходов [23, 46]

У лиц, страдающих ожирением, снижается качество жизни (в зависимости от степени избытка массы тела), возможны проблемы с социализацией, трудоустройством, затруднено выполнение повседневной физической активности, ограничены возможности пользования объектами инфраструктуры, выбор одежды и способа передвижения. Часто у пациентов отмечаются значительные психологические трудности в решении личностных проблем [51, 71, 150, 207, 235]. При оказании медицинской помощи также существует ряд затруднений, связанных с транспортировкой пациента, использованием диагностической аппаратуры, выполнением хирургических вмешательств и дозировкой вводимых препаратов.

Избыточный вес часто сочетается с различными патологиями, зачастую является главным триггерным фактором таких коморбидных заболеваний как

сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, атеросклероз и ассоциированные с ним заболевания, синдром ночного апноэ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), гиперурикемия, подагра, дисфункция репродуктивной системы, желчнокаменная болезнь, заболевания опорно-двигательного аппарата, некоторые онкологические заболевания (у женщин — рак эндометрия, шейки матки, яичников, молочных желез, у мужчин — рак предстательной железы; рак прямой кишки у лиц обоего пола), варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой [49, 138, 238]. В подавляющем большинстве случаев ожирение сочетается с инсулинорезистентностью (ИР), АГ и дислипидемией, составляя так называемый метаболический синдром. На его фоне усугубляется течение уже имеющихся хронических заболеваний дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата (вплоть до инвалидизации) [1, 140, 146]. Однако особенности кожной патологии у таких лиц до настоящего времени остаются недостаточно изученными.

Ожирение — это хроническое состояние, характеризующееся отложением в организме избыточного количества лишнего жира (у мужчин — не менее 20 %, у женщин — 25 % массы тела, индекс массы тела (ИМТ) более 25–30). Ожирение можно также охарактеризовать как нарушение обмена веществ у лиц с генетической предрасположенностью, приводящее к избыточному отложению жира в организме, увеличение массы тела более, чем на 10 %, в сравнении с физиологической нормой [100, 138]. В этой связи особый интерес представляет изучение взаимосвязи 2-х генетически обусловленных патологий - псориаза и ожирения, или избыточной массы тела.

Сложности в разработке классификаций ожирения связаны, прежде всего, с полиэтиологическими и полипатогенетическими аспектами этого состояния. Выделяют различные варианты ожирения в зависимости от характера распределения жира, этиологии, анатомических особенностей. В связи с этим в клинической практике используют различные классификации

ожирения по этиологии: а) алиментарное (преимущественно функциональное); б) эндокринное (функциональное); в) церебральное [110, 131].

Выделяют четыре степени (I, II, III, IV) и 2 стадии (прогрессирующую и стабильную) заболевания [132, 135, 242]. Формы первичного ожирения: алиментарно - конституциональное; нейроэндокринное: гипоталамо-гипофизарное или адипозо-генитальная дистрофия (у детей и подростков). Формы вторичного (симптоматического) ожирения: церебральное; эндокринное: а) гипотиреозное; б) гипоовариальное; в) климактерическое; г) надпочечниковое.

С учетом результатов современных исследований предложена следующая этиологическая классификация ожирения [133, 136]:

Первичное, или эссенциальное ожирение: А) обычное, или простое ожирение (полигенной природы); В). моногенные формы ожирения: мутация гена лептина; мутация гена рецептора к лептину; мутация гена POMC; мутация гена карбоксипептидазы Е; мутация гена прогормональной конвертазы-1; мутация гена PPAR γ 2; мутация гена рецептора 4-го типа к меланокортину [144].

Вторичное ожирение - нейроэндокринное ожирение: гипоталамическое (опухоли, травмы, воспаления и др. поражения гипоталамуса); синдром Кушинга; гипотироз; гиперинсулинизм; синдром поликистозных яичников; гипогенитальное [144, 251, 264].

Ожирение в сочетании с задержкой психического развития при генетических синдромах: синдром Прадера - Вилли; врожденная остеодистрофия Олбрайт; синдром Лоренса – Муна - Бидля и Барде - Бидля; синдром Алстрема; синдром Берьесона – Форсмана – Леманна; синдром Когана; синдром Карпентера.

Выделяют две стадии течения ожирения: прогрессирующее и стабильное [178, 208].

По последним данным, антропометрические показатели ребенка при рождении оказывают влияние на вероятность избыточной массы тела и ожирения во взрослом возрасте [4, 128, 208]. Дети, имеющие низкий вес при рождении, более склонны к накоплению избыточного веса. В большей мере это относится к детям, быстро догнавшим сверстников по антропометрическим показателям. В ходе ряда исследований была показана обратная взаимосвязь между продолжительностью грудного вскармливания, риском развития ожирения и избыточной массой тела, при условии адекватного питания в дальнейшем [5, 13, 19, 133].

Одной из важных причин формирования избыточной массы тела является действие веществ, естественного или синтетического происхождения, способных влиять на процессы синтеза, секреции, транспорта, метаболизма и элиминации гормонов, регулирующие гомеостаз, репродукцию и развитие организма, даже при крайне низких концентрациях. Эти вещества были обнаружены в составе растворителей, пластиковых упаковок, строительных материалов, моющих средств. К их числу относятся соединения, используемые в промышленности: диоксины, полихлорированные бифенилы, бисфенол А, фталаты, пестициды, фунгициды, фармацевтические препараты. Воздействие этих веществ на плод может привести к избыточной массе тела и возникновению ожирения во взрослом возрасте [140, 146, 148]. .

Интересным является тот факт, что в развитии избыточной массы тела определенную роль играет и кишечная микрофлора [99, 155]. Кишечная микрофлора у лиц с нормальной массой тела и избыточным весом отличается. В кишечнике людей с избыточной массой тела и ожирением преобладают бактерии семейства фирмикутов, тогда, как у лиц с нормальной массой тела больше бактерий семейства бактериоидов. Микрофлора обеспечивает расщепление углеводов пищи до моносахаридов и их всасывание. Кроме того, микрофлора кишечника подавляет кишечный фактор – Fasting – induced adipocyte factor (FIAF), что ведет к активации

фермента липопротеиновой липазы в адипоцитах. Активация последней сопровождается усилением липогенеза [157, 161].

В исследованиях продемонстрировано, что жирная пища приводит к преобладанию грамм-отрицательных бактерий, мембраны которых содержат липополисахариды, выступающие в качестве эндотоксина. Хроническая эндотоксинемия вызывает активацию провоспалительных факторов, что способствует формированию избыточной массы тела, в последующем - ожирению и инсулинорезистентности [162, 173, 186, 217].

Предполагаемой причиной развития избыточной массы тела и ожирения рассматривается недостаток сна. Возможными причинами прибавки веса в этом случае могут быть хроническая усталость и последующее уменьшение физической активности, а также нарушение центральных механизмов регуляции энергетического обмена, циркадных ритмов гипоталамуса и адипоцитов [242].

Таким образом, несмотря на то, что питание и физическая активность считаются ведущими причинами избыточной массы тела и ожирения, в их развитии играет роль множество других факторов [235, 262].

Согласно критериям ВОЗ, оценка степени избыточной массы тела осуществляется при помощи определения индекса массы тела (ИМТ), или индекса Кетле. ИМТ — это показатель, позволяющий оценить степень соответствия массы человека и его роста, он рассчитывается по формуле $ИМТ = M/H^2$, где М – масса тела (в кг), Н – рост (в м). В соответствие с этим выделяют различную степень выраженности дефицита и/или избыточности массы тела и связанный с этим риск развития сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых (ССЗ) (табл. 1).

Недостатком данной формулы является то, что она не учитывает процентное содержание жировой ткани в организме, что делает её непригодной для использования у лиц до 20 лет, пожилых пациентов, беременных женщин и профессиональных спортсменов. Исследования

показали, что статистическая зависимость степени жировотложения от ИМТ у взрослых людей выражена умеренно [146].

Таблица 1.1

Классификационная оценка степени дефицита или выраженности массы тела и ожирения (ВОЗ, 1998 г.)

Степень выраженности	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Недостаточная	<18,5	Низкий для ССЗ, но риск других клинических проблем увеличивается
Нормальная МТ	18,5–24,9	Обычный
Избыточная	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение степени I	30,0–34,9	Высокий
Ожирение степени II	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение степени III	≥ 40,0	Чрезвычайно высокий

Кроме того, для определения нормальной массы тела может быть применён ряд других индексов [146]:

1. Индекс Брока (применим при росте 155—170см): (рост [см]—100)± 10 %.
2. Индекс Брейтмана: рост [см] x 0,7— 50 кг.
3. Индекс Бернгарда: рост [см] x окружность грудной клетки [см] / 240.
4. Индекс Давенпорта: Масса человека [кг], делится на рост [см], возведённый в квадрат. Превышение показателя выше 3,0 - свидетельствует о наличии ожирения.
5. Индекс Одера: расстояние от темени до симфиза [см] x 2 - 100.
6. Индекс Ноордена: рост [см] x 420/1000.

7. Индекс Татоня: $\text{рост} - (100 + (\text{рост} - 100)/20)$.

Более объективная оценка содержания жира в организме возможна при применении непрямых методов изучения состава тела, к которым относят гидростатическое взвешивание, биоимпедансный анализ, калиперометрию, рентгеновскую денситометрию, рентгеновскую компьютерную, магнитно-резонансную томографию и другие методы [136].

Эталонным методом оценки плотности и состава тела является метод гидростатического (подводного) взвешивания. Однако, его применение в повседневной клинической практике ограничено рядом технических и практических возможностей.

Наиболее часто в клинической практике применяются калиперометрия и биоимпедансометрия [135, 146]. При калиперометрии (метод Коровина) при помощи калипера Ланге определяется толщина кожной складки на уровне 3 ребра (в норме— 1,0-1,5 см) и параректально на уровне пупка (сбоку от прямой мышцы живота, в норме 1,5 — 2,0 см). Биоимпедансный анализ состоит в измерении электрической проводимости различных тканей тела. В ходе данного исследования выявляется процентное содержание в организме воды, мышечной и жировой тканей. Оптимальное относительное содержание жира в организме человека зависит от пола (мужчины, женщины) и возраста (18-20 лет, затем каждый 5-летний период до 55 лет и 56+), определяется измерением толщины кожной складки (в мм), затем - при помощи специальной расчетной таблицы (рис. 1).

		Таблица расчета процентного содержания жира в организме (%)																	
		Толщина кожной складки, измеренная калипером (мм)																	
мужчины	Возраст (лет)	2-3	4-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16-17	18-19	20-21	22-23	24-25	26-27	28-29	30-31	32-33	34-35	
	18-20	2.0	3.9	6.2	8.5	10.5	12.5	14.3	16.0	17.5	18.9	20.2	21.3	22.3	23.1	23.8	24.3	24.9	
	21-25	2.5	4.9	7.3	9.5	11.6	13.6	15.4	17.0	18.6	20.0	21.2	22.3	23.3	24.2	24.9	25.4	25.8	
	26-30	3.5	6.0	8.4	10.6	12.7	14.6	16.4	18.1	19.6	21.0	22.3	23.4	24.4	25.2	25.9	26.5	26.9	
	31-35	4.5	7.1	9.4	11.7	13.7	15.7	17.5	19.2	20.7	22.1	23.4	24.5	25.5	26.3	27.0	27.5	28.0	
	36-40	5.6	8.1	10.5	12.7	14.8	16.8	18.6	20.2	21.8	23.2	24.4	25.6	26.5	27.4	28.1	28.6	29.0	
	41-45	6.7	9.2	11.5	13.8	15.9	17.8	19.6	21.3	22.8	24.7	25.5	26.6	27.6	28.4	29.1	29.7	31.0	
	46-50	7.7	10.2	12.6	14.8	16.9	18.9	20.7	22.4	23.9	25.3	26.6	27.7	28.7	29.5	30.2	30.7	31.2	
	51-55	8.8	11.3	13.7	15.9	18.0	20.0	21.8	23.4	25.0	26.4	27.6	28.7	29.7	30.6	31.2	31.8	32.2	
56+	9.9	12.4	14.7	17.0	19.1	21.0	22.8	24.5	26.0	27.4	28.7	29.8	30.8	31.6	32.3	32.9	33.3		
женщины	Возраст (лет)	2-3	4-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16-17	18-19	20-21	22-23	24-25	26-27	28-29	30-31	32-33	34-35	
	18-20	11.3	13.5	15.7	17.7	19.7	21.5	23.2	24.8	26.3	27.7	29.0	30.2	31.3	32.3	33.1	33.9	34.6	
	21-25	11.9	14.2	16.3	18.4	20.3	22.1	23.8	25.5	27.0	28.4	29.6	30.8	31.9	32.9	33.8	34.5	35.2	
	26-30	12.5	14.8	16.9	19.0	20.9	22.7	24.5	26.1	27.6	29.0	30.3	31.5	32.5	33.5	34.4	35.2	35.8	
	31-35	13.2	15.4	17.6	19.6	21.5	23.4	25.1	26.7	28.2	29.6	30.9	32.1	33.2	34.1	35.0	35.8	36.4	
	36-40	13.8	16.0	18.2	20.2	22.2	24.0	25.7	27.3	28.8	30.2	31.5	32.7	33.8	34.8	35.6	36.4	37.0	
	41-45	14.4	16.7	18.8	20.8	22.8	24.6	26.3	27.9	29.4	30.8	32.1	33.3	34.4	35.4	36.3	37.0	37.7	
	46-50	15.0	17.3	19.4	21.5	23.4	25.2	26.9	28.6	30.1	31.5	32.8	34.0	35.0	36.0	36.9	37.6	38.3	
	51-55	15.6	17.9	20.0	22.1	24.0	25.9	27.6	29.2	30.7	32.1	33.4	34.6	35.6	36.6	37.5	38.3	38.9	
	56+	16.3	18.5	20.7	22.7	24.6	26.5	28.2	29.8	31.3	32.7	34.0	35.2	36.3	37.2	38.1	38.9	39.5	
		худощавость				идеальное				среднее				выше среднего					

Рис. 1. Таблица расчета процентного содержания жира в организме у мужчин и женщин с учетом толщины кожной складки

Существует также косвенный способ оценки характера распределения жира — измерение окружности талии (ОТ), в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии. Результаты теста коррелируют со степенью накопления жира в интра- и экстраабдоминальном пространстве по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). При $ОТ \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, диагностируют абдоминальное ожирение, которое является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [6]. При глутеофemorальном (гиноидном) типе распределения жира (преимущественно на бедрах и ягодицах) данные осложнения возникают значительно реже [133, 146].

Абдоминальное ожирение считают наиболее неблагоприятным с точки зрения развития метаболического синдрома [131, 132]. Это связано с особенностями висцерального жира и вероятностью попадания свободных жирных кислот из него через портальную вену в печень, что и приводит к

дислипидемии, гипертриглицеридемии, гиперинсулинизму. С другой стороны, особенности липолиза и липогенеза в висцеральной жировой ткани обусловлены особенностями ее рецепторного аппарата с различной эндокринной активностью [110].

Избыточная масса тела, метаболические нарушения и метаболический синдром не являются равнозначными состояниями. Согласно рабочих критериев, разработанных экспертами Национального института здоровья США, о метаболическом синдроме говорят при наличии 3-х из перечисленных ниже 5 критериев: ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин; уровень триглицеридов ≥ 150 мг/дл или $\geq 1,69$ ммоль/л; снижение ХС ЛПВП ≤ 50 мг/дл или $\leq 1,29$ ммоль/л; уровень артериального давления – 130/85 мм рт.ст.; уровень глюкозы плазмы крови натощак - ≥ 110 мг/дл или $\geq 6,1$ ммоль/л. Однако ключевым в установлении метаболического синдрома является выявление инсулинорезистентности, высокоинформативным критерием при этом есть индекс НОМА (homeostasis model assessment). Его рассчитывают по формуле: инсулин сыворотки крови натощак (в мк ЕД/мл) x глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5 [146].

На сегодняшний день существует множество подходов к лечению избыточной массы тела и ожирения [69, 92, 111, 112]. Их можно разделить на немедикаментозные, медикаментозные, хирургические.

К немедикаментозным методам относятся диетотерапию и физические нагрузки. К вспомогательным методам немедикаментозного лечения можно отнести различные направления психотерапии (в том числе семейной), применение которых способствует более долгосрочному удержанию достигнутого нормального веса [128]. Суть немедикаментозной терапии заключается в том, чтобы расход калорий организмом превышал их потребление с пищей. Предложено множество различных диет и систем питания, но все они направлены на ограничение суточной калорийности рациона, тем или иным способом. На сегодняшний день, рациональным считается снижение потребления калорий не более, чем на 20% от

поддерживающей калорийности для данного веса и образа жизни. При составлении рациона обязательно следует учитывать его сбалансированность по макронутриентам (белки/жиры/углеводы), содержанию витаминов, микроэлементов, а также клетчатки [110].

Физические упражнения призваны увеличить суточный расход калорий, способствуют сохранению мышечной массы при снижении массы тела (силовые упражнения), улучшают общее самочувствие, состояние опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы [128]. Наибольшую эффективность даёт сочетанное применение диетотерапии и систематических физических упражнений, что в целом приводит к улучшению показателей здоровья и качества жизни. Стоит учесть, что снижение веса не должно быть слишком стремительным — достаточной считается потеря 400 граммов в неделю.

Препараты для медикаментозной терапии ожирения действуют в одном или более из перечисленных направлений: подавляют аппетит (анорексики, в т.ч. центрального действия) — сибутрамин, римонабант, фентермин; блокируют расщепление и усвоение из пищи питательных веществ — орлистат, глюкоманнан, гуаровая камедь, хитозан, акарбоза; ускоряют обмен веществ (кофеин, синэфрин, метилгексанамины, форсколин, эводиамин, кленбутерол, эфедрин). Стоит отметить, что выраженность побочных эффектов вышеперечисленных препаратов часто превосходит пользу от их применения, что накладывает серьёзные ограничения на их применение в практике [3, 5, 14]. В связи с этим определенное место в лечении таких больных имеют препараты метаболического действия, в частности, метформин [4, 21, 22, 52, 53].

Хирургические методы лечения ожирения (или бариатрические) представлены операциями, направленными на уменьшение площади всасывания (илео- и еюноколоношунтирование); ограничивающими объем пищи (гастропластика, установка эндогастрального баллона, бандажирование желудка); комбинированные (сочетание гастропластики с

еюноилеостунтированием, гастростунтирование, билиопанкреатическое шунтирование); пластические операции (липосакция, дермолипэктомия). Эти оперативные вмешательства, кроме пластических, направлены на искусственное создание синдрома мальабсорбции, что часто приводит к развитию отдалённых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и других систем. Поэтому хирургическое лечение должно использоваться лишь в случае неэффективности консервативных методов или наличии тяжёлых осложнений, связанных с ожирением. Если у пациента установлен диагноз «вторичное ожирение» (вследствие гипопролактинемии, синдрома Кушинга, гипогонадизма, гипотиреоза и др.), то в первую очередь следует уделить внимание этиотропному лечению основного заболевания [19, 22, 34, 46].

1.3. Патогенетическая терапия псориаза

Лечение псориаза должно быть комплексным и индивидуализированным. Оно направлено на уменьшение клинических проявлений и частоты рецидивов псориаза, улучшению качества жизни пациента [54 - 57, 202].

Достижения последних десятилетий в изучении патогенеза псориаза позволили разработать стандарты и протоколы лечения дерматоза с использованием болезнь-модифицирующих терапевтических воздействий, к которым относят UVA- и UVB-фототерапию, в том числе узкополосную фототерапию, супрессивную системную (метотрексат), биологическую терапию (устекинумаб, имфликсимаб и др.), наружную терапию (кальципотриол, топические ингибиторы кальциневрина, топические кортикостероиды, кератолитики и др.) [188, 209].

Наружная терапия при псориазе зависит от выраженности гиперкератоза на поверхности бляшек, интенсивности воспалительной

инфильтрации и предполагает этапное применение топических препаратов, а также коррекцию вторичной сухости кожи [6, 26]. Однако до сих пор лечение псориаза остается актуальной и сложной задачей, поскольку высокоэффективные и обоснованные патогенезом заболевания методы лечения псориаза не всегда позволяют добиться полного излечения заболевания, избавить больных от шелушащихся высыпаний, т. к. именно они являются основным фактором, значительно снижающим качество жизни пациентов.

Для лечения псориаза имеется широкий спектр местных и системных средств, а большинство терапевтических схем являются иммуномодулирующими. Поскольку псориаз - это хроническое заболевание, важно помнить о безопасности длительного применения терапевтических средств. В большинстве схем лечения их длительность ограничена с учетом кумулятивной токсичности, а в некоторых эффективность может со временем снижаться, возникает тахифилаксия [85, 93, 96].

В большинстве случаев назначается местная терапия, зачастую оказывающаяся слишком длительной и неудобной, в связи с чем многие пациенты не соблюдают режим лечения [82, 94, 108].

Топические глюкокортикостероиды (ТКС) являются препаратами выбора при легкой и умеренной степени выраженности симптомов, а также в таких областях, как сгибательные поверхности и половые органы. Улучшение обычно наблюдается через 2-4 недели при соблюдении режима применения, однако часто развивается тахифилаксия. При длительном применении ТКС возможно образование стрий, атрофия кожи и угнетение функций надпочечников (особенно при большой поверхности кожи, подвергаемой терапии) [126, 130].

Витамин Д3 и его аналоги. Витамин Д3 регулирует рост, дифференцировку и иммунную функцию клеток, а также метаболизм кальция и фосфора, тормозит пролиферацию кератиноцитов и влияет на

эпидермальную дифференцировку. Также, он ингибирует производство провоспалительных цитокинов. К его аналогам, применяющимся для лечения псориаза, относятся кальципотриол, максакалцитол и такалцитол. Аналоги витамина Д часто назначают в комбинации или в ротационных схемах с ТКС для достижения максимального лечебного эффекта при сведении к минимуму побочных действий стероидов [139].

Угольный дёготь. Для лечения кожных заболеваний угольный дёготь применяют на протяжении многих сотен лет. Деготь – это продукт дистилляции органического вещества, нагреваемого в отсутствие кислорода. Механизм его действия окончательно не выяснен, ввиду сложности химического состава и невозможности его фармакологической стандартизации. По всей вероятности, он подавляет митотическую активность в базальном слое эпидермиса, а также обладает противовоспалительными свойствами. Угольный деготь часто включают в состав кремов, мазей и паст, зачастую комбинируя с салициловой кислотой, которая, благодаря своим кератолитическим свойствам, значительно улучшает его абсорбцию. Сложность применения данного вещества заключается в том, что оно часто вызывает аллергические реакции, фолликулиты, неприятно пахнет, загрязняет белье, а также является потенциальным канцерогеном [108, 188].

Тазаротен. Это топический ретиноид, уменьшающий шелушение и толщину бляшек, оказывающий ограниченное влияние на эритему. Используется в форме кремов и гелей. Применение в качестве монотерапии осложняется ретиноидным дерматитом, поэтому используется в комбинации с ТКС средней или высокой активности, а также с УФБ-фототерапией, при которой он снижает минимальную эритемную дозу, минимум на 1/3 [36, 188].

Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) – такролимус и пимекролимус. Такролимус связывается с иммуноглобулином и создает

комплекс с кальциевтрином, ингибируя его и блокируя сигнальную трансдукцию Т-лимфоцитов и транскрипцию ИЛ-2. Аналогично действует пимекролимус. Данные препараты могут быть эффективны при инверсном псориазе, а также при поражениях кожи лица. Применение может сопровождаться побочным действием – ощущением жжения в области применения [27, 81, 94].

Эмолиенты или смягчающие препараты. В перерывах между курсами терапии необходимо применять смягчающие средства, чтобы избежать сухости кожи, уменьшить ее шелушение, растрескивание, зуд. Добавление до 10% мочевины помогает лучше увлажнить кожу и удалить чешуйки на свежих очагах. Нанесение эмолиентов поверх тонкого слоя местного терапевтического средства улучшает состояние кожи и помогает снизить стоимость лечения [85, 102, 109, 123].

Фототерапия применяется в нескольких вариантах: широкополосная УФВ фототерапия 290–320 нм, узкополосная фототерапия УФВ 311 нм, фотохимиотерапия, или ПУВА-терапия, или УФА фототерапия 320–400 нм. Механизм действия фототерапии зависит от ее вида и связан с избирательным подавлением активности Т-клеток, преимущественно находящихся в эпидермисе, путем апоптоза, сопровождающегося изменением иммунного ответа Т-лимфоцитов-хелперов (Th) - из Th1 в Th2 [12, 32, 33, 37, 39 – 44, 86].

Фототерапия УФВ 290-320 нм (широкополосная терапия). Начальная терапевтическая доза составляет 50-70% минимальной эритемной дозы (МЭД), сеансы лечения проводятся 2-5 раз в неделю, при этом доза облучения может повышаться на каждом сеансе, которые проводят до наступления полной ремиссии либо прекращают в связи с отсутствием дальнейшего улучшения [41, 80, 90].

Фототерапия узкополосным УФВ (UVB 311 nm) превосходит широкополосную фототерапию по эффективности и продолжительности

ремиссии. Системные препараты, в частности, ретиноиды, повышают эффективность УФВ-излучения, особенно у пациентов с инфильтративно-бляшечным псориазом [107, 118, 120, 121]. УФВ 311 нм–фототерапия в последние годы занимает лидирующее место среди всех методов светолечения из-за высокой эффективности, хорошей переносимости и безопасности [106, 115, 158, 159]. Доказано, что механизм лечебного действия UVB 311 nm связан с прямым влиянием на клетки эпидермиса и сосочкового слоя дермы, способностью оказывать иммунорегуляторное действие и нормализовать баланс про- и противовоспалительных цитокинов [169, 183].

Многочисленными исследованиями показано, что узкополосная фототерапия, в отличие от широкополосной (селективной фототерапии с длиной волны 280-320 нм) и UVA-терапии (с длиной волны 320-400 нм), обладает низким кумулятивным эффектом и лучшим соотношением риск осложнений/польза [176, 177, 180 - 184]. Использование UVB 311 nm приводит к транзиторной иммуносупрессии, что является значимым при псоритической гиперпролиферации, хотя многие механизмы локальной иммуносупрессии, не полностью понятны [191]. Считают, что эффекты UVB 311 nm связаны с подавлением иммунопатологической реакции в коже: снижением экспрессии Т-лимфоцитов (CD3+) в дермальном инфильтрате, усилением цитотоксической активности CD8 Т-лимфоцитов и снижением пролиферативной активности в виде нормальной экспрессии Ki 67 [9, 192, 193]. Показано, что UVB 311 nm приводит к редукции фосфорилирования молекулы STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3) и β -дефенсин-2 в культурах клеток кожи, при этом клиническое улучшение течения псориаза связано с супрессией Th17 и интерферона-I, II сигнальных путей [214, 223, 225 - 231]. UVB фототерапия псориаза приводит к уменьшению числа инфильтрирующих кожу Т-клеток, нормализации морфологии кератиноцитов, стимулированию Т-клеточного апоптоза, что, доказано обнаружением апоптотических Т-клеток в псоритической коже в

процессе лечения [183]. Большая часть UVB 311 нм проникает в дерму, и поэтому апоптоз происходит как в эпидермальных, так и в дермальных Т-клетках, что обуславливает их применение для лечения не только псориаза, но и витилиго, атопического дерматита, мастоцитоза и др. [176, 177, 195].

ПУВА-терапия— это вид терапии, при которой применяются совместно псоралены и длинноволновое ультрафиолетовое излучение А. Комбинация препаратов и облучения приводит к сильному терапевтическому эффекту, которого невозможно добиться, применяя их по отдельности. Из побочных действий наблюдаются фотостарение кожи, повышение риска возникновения меланомы и немеланомного рака кожи [43, 44, 105, 239].

Эксимерный лазер. Сильные эритемогенные свойства УФБ и ПУВА значительно ускоряют разрешение псориатических элементов, однако их применение ограничено непереносимостью такого воздействия окружающей здоровой кожей. Монохромный эксимерный лазер с длиной волны 308 нм способен доставлять гиперэритемогенные дозы света сфокусированно на очаг. Такая терапия показана пациентом с резистентными к другому лечению бляшками, особенно в области локтей и коленей [107, 114, 263].

Климатотерапия. Известно, что пребывание на солнце во многих случаях улучшает состояние пациентов с псориазом. Однако больные должны быть информированы о том, что слишком долгое пребывание на солнце, особенно в первые дни, опасно и может спровоцировать возникновение феномена Кебнера. Лучше всего для курортотерапии подходят приморские регионы. Однако возможности такого лечения ограничены его длительностью и стоимостью [7, 108].

Системная терапия показана больным среднетяжелым и тяжелым псориазом, псориатическим артритом, а также при резком снижении качества жизни пациента [54 – 57, 185].

Метотрексат. Обладает высокой терапевтической эффективностью при лечении бляшечного псориаза, показан для лечения тяжелых форм, включая

псориатический полиартрит, пустулезный псориаз и псориатическую эритродермию. Своим воздействием он препятствует эпидермальной гиперпролиферации, а также пролиферации лимфоцитов. Сопутствующее назначение фолиевой кислоты уменьшает побочные действия, такие как тошнота и анемия [59, 188, 232].

Системные ретиноиды третьего поколения. Генерализованный пустулезный и эритродермический псориаз хорошо реагируют на монотерапию этретином или ацитретином, при этом, эффект является дозозависимым. Механизм действия ретиноидов при псориазе остается не выясненным до конца [73, 232].

Циклоспорин А - относится к цитостатикам и обладает высокой эффективностью при лечении тяжелых форм псориаза кожи и псориаза ногтей. Из-за нефротоксического действия препарата, возможности его применения ограничены. Также часто возникают побочные эффекты со стороны нервной системы – тремор, головная боль, парестезии. При длительном применении циклоспорина А значительно возрастает риск развития немеланомного рака кожи [70, 232].

Эфиры фумаровой кислоты. Фумаровая кислота плохо всасывается при пероральном приеме, поэтому для лечения применяют ее эфиры, почти полностью всасывающиеся в тонкой кишке. Механизм ее воздействия окончательно не выяснен, однако множество данных указывает на смещение клеточного ответа и ингибирование пролиферации кератиноцитов. Для профилактики рецидивов в тяжелых случаях возможна длительная терапия, продолжительностью до двух лет. Одной из возможностей терапии эфирами фумаровой кислоты является чередование коротких курсов лечения с резкой отменой, после которой не отмечается ухудшения состояния [77, 78].

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) при псориазе не рекомендовано, т.к. заболевание обычно возвращается, требуя для поддержания ремиссии все более высоких доз с быстрыми и сильными

рецидивами после отмены. Возможно их применение при персистирующей резистентной эритродермии и в случае фульминантного генерализованного пустулезного псориаза, при неэффективности других методов лечения [82, 84].

Комбинированная терапия может повышать эффективность лечения и уменьшать побочные действия, что проявляется в скорейшем наступлении ремиссии и/или уменьшении дозы для достижения эффекта, равнозначного таковому при монотерапии. Данных исследований о сочетании биологических препаратов с другими видами терапии пока мало, однако некоторые комбинации успешно применяются при лечении артритов. Например, комбинация метотрексата и адалимумаба может быть эффективна для лечения торпидных случаев псориаза [79, 32, 147].

Терапия биологическими препаратами предназначена для целенаправленного блокирования специфических молекул, играющих важную роль в патогенезе псориаза. В настоящее время представляется возможным применение трех типов таких веществ: рекомбинантные цитокины, протеины, моноклональные антитела. Во избежание развития антител к чужеродным белкам, используют человеческие или гуманизированные антитела. Биологические препараты обладают действием, схожим с метотрексатом, не обладая при этом гепатотоксичностью. При этом у них намного выше цена, при их применении возможно развитие иммуносупрессии, формирование антител и инфузионные реакции [11, 12, 40].

Алефацепт — белок, предназначенный для предотвращения взаимодействия между LFA-3 и CD2, которое играет важную роль в активации Т-клеток. Препятствуя данному процессу, он вызывает апоптоз и модифицирует воспалительный процесс. До 50% больных псориазом не наблюдают улучшения в ответ на алефацепт, однако повторное его применение приводит к улучшению ответа на терапию [54, 188].

Эфализумаб— это моноклональное антитело, разработанное для лечения бляшечного псориаза. Оно блокирует активацию Т-клеток, их миграцию и адгезию к кератиноцитам. Исследования по безопасности и эффективности эфализумаба еще проводятся [57, 77].

Антагонисты фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа). Клиническое применение данной группы препаратов стало настоящим прорывом в практической дерматологии. В настоящее время имеется три препарата: инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт. Из них лишь инфликсимаб и адалимумаб одобрены для лечения псориатического артрита официально, однако испытания показывают, что все они хорошо подходят для длительного применения при инфильтративно- бляшечном псориазе, хотя и могут обладать иммуносупрессивным действием [82, 84, 89].

Таким образом, комбинированная терапия больных псориазом, сочетающая медикаментозные и немедикаментозные способы воздействия, наиболее показана в практической дерматологии. Использование эффектов UVB излучения, направленных на подавление различные компоненты хронического воспаления при псориазе, делают этот способ болезнью-модифицирующей терапии предпочтительной, особенно у лиц с отягощенным соматическим статусом, в том числе с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела. «Соматический профиль» современного пациента, отягощенный наследственной предрасположенностью, имеющимися или перенесенными заболеваниями, наличием коморбидных заболеваний и преморбидных состояний, к которым относят и метаболические нарушения, требует индивидуализации терапевтических подходов. Псориатическое иммунозависимое воспаление, развивающееся на специфической генетической основе, сходной с подобными для других клинических феноменов иммунометаболических нарушений (ожирение и лишний вес, атеросклероз, гипертония, дислипидемии, сахарный диабет 2 типа), требует продуманного выбора

терапевтической программы [18, 27]. В то же время до настоящего времени не разработаны подходы к лечению псориаза у лиц с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями, при этом оба этих состояния имеют наследственную предрасположенность, некоторые общие патогенетические звенья развития, отягощающие течение обоих состояний, что может оказывать влияние на эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий.

Основные положения раздела отражены в следующих печатных работах:

1. Проценко, Т.В. Эффективность фототерапии узкого спектра 311 нм в лечении лихеноидных дерматозов [Текст]/Т.В. Проценко, А.Г. Заблоцкая А.Г., И.Н. Богатырева // Торсуєвські читання: збірник науково-практичних робіт. – Донецьк, 2014. – Вип.8. — С. 30 – 35.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты до-, в процессе и после лечения подвергались комплексному клинико-лабораторному обследованию, консультациям смежных специалистов с целью исключения сопутствующей патологии. Общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследование проводили в соответствии с общепринятыми рекомендациями [57, 78].

2.1. Клиническая характеристика больных и методология работы

Под наблюдением было 166 больных псориазом, в возрасте от 21 года до 65 лет, в том числе мужчин – 74 (44,6%), женщин – 92 (55,4%), получавших лечение в Республиканском клиническом дерматовенерологическом диспансере (РКДВД) (до 2015 г.- областном клиническом кожно-венерологическом диспансере - ОКВД).

Критерии включения в исследование: возраст от 20 до 65 лет; наличие бляшечного псориаза в прогрессирующей или стационарной стадии; добровольно подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: возраст до 20 лет и старше 65 лет; наличие соматической патологии, требующей активной терапии; псориатическая эритродермия, острые инфекционные заболевания, гематологическая или опухолевая патология.

При гендерно-возрастном анализ выявлено, что в наших наблюдениях преобладали лица активного трудоспособного и репродуктивного возраста (31 – 50 лет) – 87 (52,4%%), как среди мужчин, так и женщин - 39 (52,7%) и

48 (52,2%) соответственно (табл. 2.1.). Мужчин несколько больше было в возрастной группе 31 – 40 лет – 20 (27%) больных, а женщин – в возрастной группе 41 – 50 лет – 26 (28,3%).

Таблица 2.1

Гендерно-возрастной состав больных псориазом, включенных в исследование

Возраст, года	Всего, абс./%	Мужчины, абс./%	Женщины, абс./%
21 – 30 лет	33/19,9	16/21,6	17/18,5
31 – 40 лет	42/25,3	20/27,0	22/23,9
41 – 50 лет	45/27,1	19/25,7	26/28,3
51 – 60 лет	29/17,5	12/16,2	17/18,5
61 – 65 лет	17/10,2	7/9,5	10/10,8
Всего	166/100,0	74/100,0	92/100,0

При сборе анамнеза анализировали возраст и факторы дебюта псориаза, сезонность, эффективность предшествующей терапии, наличие сопутствующей патологии.

При осмотре обращали внимание на состояние кожи вне зон поражения, вовлечение в процесс топографических регионов, расцениваемых как «предикторы тяжести» течения дерматоза (волосистая часть головы, крупные складки: подмышечные, ягодичные; гениталий). Исследовали состояние ногтевых пластинок и суставов; определяли стадию процесса (прогрессирующая, стационарная, регрессирующая). Степень выраженности псориазных высыпаний и распространенности клинических проявлений оценивали по индексу PASI, при этом легким расценивали псориаз при индексе PASI до 20, среднетяжелым – при PASI от 20 до 40, тяжелым – при PASI свыше 40 [2].

Всем больным проводили антропометрические исследования с измерением объема талии (ОТ) (в см), роста (в см), массы тела (в кг), с последующим определением индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывали по формуле $ИМТ = M/H^2$, где М – масса тела (в кг), Н – рост (в

м). В соответствие с принятыми рекомендациями с нормальным весом считали пациентов при ИМТ до 29,9; с избыточной массой тела – при ИМТ $\geq 30,0$; в том числе ожирение 1 степени – при ИМТ от 30,0 до 34,9; ожирение 2 степени – при ИМТ от 35,0 до 39,9; ожирение 3 степени – при ИМТ $\geq 40,0$ [46, 146].

Для оценки характера распределения жира проводили измерение (в см) окружности талии (ОТ), в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости. Считают, что этот показатель является косвенным отражением метаболических нарушений даже при нормальном ИМТ, а проведенными ранее исследованиями с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) было показано, что этот показатель коррелирует со степенью накопления жира в интра- и экстраабдоминальном пространстве [146]. При ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин диагностировали абдоминальное ожирение [5].

Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) измеряли методом Короткова; при значении САД ≥ 140 мм.рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм.рт.ст. диагностировали артериальную гипертензию.

В последующем 166 обследованных больных в соответствие с целями и задачами исследования были распределены на две группы: 106 больных псориазом с избыточной массой тела (индекс массы тела $\geq 30,0$) (1-я группа) и 60 больных псориазом с нормальной массой тела (ИМТ до 30,0) (2-я группа). В группах сравнения был проведен анализ анамнеза и клинико-эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей дерматоза.

Выявленные клинико-лабораторные изменения послужили обоснованием разработки комплексного способа лечения больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела с применением препарата метаболического действия – метформина, узкополосной фототерапии и топического ингибитора кальциневрина.

Методом случайной выборки 106 больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела были

рандомизированы в две статистически однородные группы, которые не отличались по полу ($p=0,2$), возрасту ($p=0,6$), давности заболевания ($p=0,4$) и клиническим проявлениям дерматоза ($p=0,4$).

Эффективность терапии оценивали по переносимости и степени регресса псориатических высыпаний, с выделением следующей градации (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Градация степени регресса псориатических высыпаний после лечения

Градация	Процент	Описание
регресса	регресса	
Клиническое выздоровление	100%	Регресс всех клинических проявлений и симптомов псориаза, за исключением остаточной легкой эритемы или пигментации
Значительное улучшение	75%- 99%	Улучшение всех клинических симптомов, в сравнение первоначальными, остаточная эритема/пигментация или инфильтрация
Улучшение	50%- 74%	Улучшение всех клинических симптомов
Незначительное улучшение	1%-49%	Улучшение всех клинических симптомов
Без эффекта	0%	Клинические симптомы без изменений
Ухудшение	0%	Появление новых высыпаний, периферических рост прежних высыпаний

Уменьшение индекса PASI на 75% и более является показателем эффективности терапии [2].

2.2. Общеклинические методы исследования

Все пациенты подвергались тщательному лабораторному обследованию, назначаемому как при установлении диагноза, так и при последующем лечении и диспансерном наблюдении. Всем больным проводили определение общеклинического анализа крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ по унифицированным методикам, общего анализа мочи, серологического исследования крови на сифилис; исследование крови на наличие австралийского антигена; кал на яйца и членики гельминтов. Определяли концентрацию глюкозы в периферической крови натощак по ортотолуидиновому методу Гульмана (норма 3,33 – 5,55 ммоль/л) [11].

Изучали функциональное состояние печени, ее участие в липидном и обмене белков. Общий белок сыворотки крови определяли биуретовым способом (за норму считали 65-85 г/л), исследовали свойства белков сыворотки крови при помощи сулемо-фуксиновой реакции Таката – Ара (за норму принималась отрицательная реакция по Штаубу - Йецлеру), проб Вельтмана (норма 0,4 – 0,5 мг) и тимоловой (норма 5,6 – 6,5 мг) [75, 77]. Определяли билирубин и его фракции, сывороточные ферменты печени - аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспарагинаминотрансферазу (АСТ), за норму считались величины от 0,1 до 0,45 ммоль/л. Исследовали по стандартным методикам содержание общего холестерина (ХС) и его фракций – альфа-холестерина (ЛПВП - ХС) и бета - холестерина (ЛПНП - ХС), триглицеридов. Определение серомукоидов проводили с помощью турбидиметрического метода, дифениламиновую пробу (ДФА) определяли, используя стандартный альфа- метод; С- реактивный белок (СРБ) определяли с помощью унифицированного метода кольцепреципитации в капиллярах; ревматоидный фактор (РФ) определяли в сыворотке крови унифицированным методом капельной латексглобулиновой пробой [31].

В соответствие с классификацией В.А. Насоновой [84] выделяли 3 степени активности процесса: I степень – минимальная; II степень умеренная, III степень – высокая, которые отличались друг от друга по характеру лабораторных тестов (табл.2.3).

Таблица 2.3

**Лабораторная характеристика степени активности
(по В.А. Насоновой)**

Лабораторные показатели	1 степень	II степень	III степень
СОЭ (мм/час)	14±1,4	27±2,0	42±2,4
ДФА	0,221±0,15	0,231±0,05	0,250±0,04
Фибриноген (г/л)	0,45±0,02	0,54±0,02	0,56±0,04
Общий белок (г/л)	8,18±0,11	8,92±0,15	8,96±0,16
Альбумины (%)	49,5±1,2	43,3±1,4	38,5±1,3
Гамма-глобулины (%)	22,23±0,09	27,1±1,3	32,5±1,3
ОП плазмы (мкг/мл)	10,6±0,7	13,1±1,2	13,4±1,3
АНФ, РФ	-	+	++

По показаниям проводили электрокардиографическое исследование сердца (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, брюшной полости, щитовидной железы, молочных желез. При необходимости пациенты были консультированы врачами–специалистами: эндокринологом, ревматологом, терапевтом, гастроэнтерологом.

2.3. Биохимические методы исследования

Для оценки метаболических нарушений, наряду с антропометрическими исследованиями, определяли сывороточную концентрацию липидов крови с помощью биохимического анализатора «Codal 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы Roshe (Франция). Для определения общего холестерина (ХС) в сыворотке крови использовали набор реагентов «Холестерин Liquid 3» (Pleva Lachema, Чехия). Принцип метода заключается в последовательном превращении эфиров холестерина под влиянием ферментов холестеролэстеразы, холестеролоксидазы и

пероксидазы в хинонимин, что дает розовато-красное окрашивание. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации ХС в образце. Количественную оценку интенсивности окрашивания проводили фотометрическим способом на фотометре КФК-3. Референтные значения – до 5,2 ммоль/л. Клинические показатели развития гиперхолестеринемии – 5,2 – 6,4 ммоль/л; высокий риск - свыше 6,4 ммоль/л.

ХС-ЛПВП (альфа - холестерин) определяли в надосадочной жидкости с использованием наборов «HDL- холестерин осаждающий раствор» («Плива-Лахема», Чехия). Величины показателя зависят от пола, возраста и в среднем составляют 1,09 – 2,28 ммоль/л.

Определение триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови проводили с использованием реактивов «Триглицериды Liquid 3» («Плива-Лахема», Чехия). Принцип метода заключается в последовательном преобразовании триглицеридов под влиянием ферментов липазы, глицеролкиназы, глицерол-3 – фосфатоксидазы и пероксидазы в хинонимин, что приводит к розовато-красному окрашиванию. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации ТГ. Количественную оценку проводили с использованием колориметра КФК-3. Референтные значения – до 1,92 ммоль/л.

Уровень ХС-ЛПНП (бетта - холестерин) определяли по формуле Фридвалда (если ТГ не превышал 4,0 ммоль/л): $\text{ХС ЛПНП ммоль/л} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2$. Референтные значения зависели от пола, возраста и были в пределах 2,0 – 4,7 ммоль/л.

Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле: $\text{ИА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$. Референтные значения – 2,0 – 3,5 [133].

Для определения глюкозы в сыворотке крови использовали набор реагентов «Оксохромглюкоза 3» («Плива-Лахема», Чехия). Принцип метода заключается в том, что глюкоза окисляется с образованием перекиси водорода и глюконата, с последующим замещением фенолом и 4-аминоантипирином, который катализируется ферментом пероксидазой. Референтные величины содержания глюкозы 3,9 – 6,1 ммоль/л. Характер

гликемических кривых определяли по стандартной методике с выделением следующих типов: плоский, диабетический, нормальный [146, 152].

Определяли уровень С-пептида по стандартным протоколам [22].

Для оценки инсулинорезистентности использовали метод гомеостатической модели (homeostasis model assessment - HOMA), который у рассчитывали по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5 [10].

2.4. Исследования биофизических параметров кожи

Биофизические параметры кожи включали определение гидратации кожи методом корнеометрии (в усл. ед.), вискоэластичности кожи методом кутометрии (в усл. ед.), эритемы методом мексаметрии (в усл. ед.). Исследования проведены при помощи приборно-диагностического комплекса для исследования состояния кожи MultiSkinTestCenter MC 900, Германия) и аппарата SOFT Plus (Callegary, Италия) со специальными датчиками в соответствие с предлагаемыми программами [123]. Определение состояния кожи проводили до- и после лечения. Контрольной группой послужили результаты обследования 10 здоровых лиц.

Дермоскопическое исследование проводили с помощью дерматоскопа Foto Finder Systems GmbH, handy scope iPhone 5 (Германия) и HIENE DELTA 20© (Германия) [29, 265]. В качестве иммерсионных средств для дермоскопии использовали 70% спирт или гель для ультразвуковой диагностики. Определяли сосудистый, пигментный и роговой дермоскопические признаки, степень выраженности которых обозначали баллами от 0 до 3 баллов, где 0 балл – признак отсутствовал, 1 балл – признак не выражен, 2 балла – умеренно выраженный признак, 3 балла – резко выраженный. Дермоскопическая картина сопоставлена с динамикой

клинических изменений пораженной кожи у этих же больных. Все параметры измеряли в динамике: до лечения, через 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения.

2.5. Статистические методы исследования

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением пакета программ “Microsoft Excel 2007” на персональном компьютере.

При проведении анализа результатов исследования были использованы методы биостатистики [95]

Для представления количественных признаков определяли значение среднеарифметического и ошибки среднего. Для представления качественных признаков использовали показатель частоты встречаемости, который выражали в относительной частоте в % и ее стандартной ошибке $\pm m\%$ [95].

При анализе результатов исследования были использованы методы биостатистики пакета прикладных программ «Statisticaforwindows» 10.

Так как анализируемые данные отличались от закона нормального распределения, при сравнении средних значений количественных показателей для трех и более выборок, был использован метод множественных сравнений Крускала–Уоллиса.

При изучении динамики изменения средних значений в исследуемых группах использовали Т-критерий Вилкоксона для двух зависимых (сопряженных) выборок. При проведении сравнения распределения значений качественных признаков более, чем в два уровня либо сравнения трех и более групп использовался критерий χ^2 . Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

В работе количественные признаки приведены в форме среднего арифметического $\bar{X}$ и ошибки ($\pm m$) среднего, а также медианы, минимума и максимума значения переменных.

Для представления качественных признаков использовали показатель частоты встречаемости, который выражали в относительной частоте P (в %) и ее стандартной ошибке $\pm m$.

При сравнении средних количественных показателей для трех и более выборок были использованы методы множественных сравнений, при этом в случае, когда закон распределения не отличался от нормального, использовали дисперсионный анализ и метод множественных сравнений Шеффе.

В случае отличия закона распределения анализируемых признаков от нормального для проведения множественных сравнений использовали критерии Крускала-Уоллиса и критерии Данна. При проведении сравнения распределения значений качественных признаков более, чем в два уровня, либо сравнения трех и более групп, использовали критерий χ^2 [95]. Нулевую гипотезу об отсутствии эффекта отвергали при уровне значимости $p \leq 0,05$ [95].

РАЗДЕЛ 3

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПСОРИАЗА У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

В соответствии с целями и задачами исследования проведен сравнительный клинический и эпидемиологический анализ особенностей псориаза у больных с избыточной массой тела (индекс массы тела $\geq 30,0$) (1-я группа – 106 больных) и с нормальной массой тела (ИМТ до 30,0) (2-я группа – 60 больных).

При поло-возрастном анализе отмечено, что в наших наблюдениях в возрастной группе 21- 30 лет больных с сохраненной массой тела было больше, чем с избыточной массой тела – 17 (28,3%) и 16 (15,1%) больных соответственно (табл. 3.1 и табл. 3.2).

Таблица 3.1

Распределение больных псориазом с избыточной массой тела (1 группа) по полу и возрасту

Возрастная группа	Мужчины, n=46/43,4% абс./%	Женщины, n=60/56,6% абс./%	Всего, абс./%
21 – 30 лет	8/17,4	8/13,3	16/15,1
31 -40 лет	12/26,1	16/26,7	28/26,4
41 – 50 лет	14/30,4	18/30,0	32/30,3
51 – 60 лет	8/17,4	12/20,0	20/18,8
61 -65 лет	4/8,7	6/10,0	10/9,4
Всего	46/100,0	60/100,0	106/100,0

Больше всего больных псориазом с избыточной массой тела было в возрастной группе 41 – 50 лет – 32 (30,3%) больных, как мужчин, так и женщин – 14 (30,4%) больных и 18 (30%) больных соответственно.

При гендерном анализе отмечено, что среди больных 1 группы мужчин было несколько больше, чем женщин в возрастной группе 21 – 30 лет – 8 (17,4%) и 8 (13,3%) больных соответственно и в возрастной группе 41 – 50 лет – 14 (30,4%) и 18 (30%) больных соответственно. Во всех остальных возрастных группах среди больных псориазом с избыточной массой тела преобладали женщины (табл. 3.1).

Обращало внимание, что среди больных псориазом с избыточной массой тела преобладали лица активного трудоспособного и репродуктивного возраста (31 – 50 лет) – 60 (56,6%) больных, в том числе 26 (56,5%) мужчин и 34 (56,7%) женщин.

Таблица 3.2

**Распределение больных псориазом с нормальной массой тела
(2 группа) по полу и возрасту**

Возрастная группа	Мужчины, n=28/46,6% абс./%	Женщины, n=32/53,4% абс./%	Всего, абс./%
21- 30 лет	8/28,6	9/28,1	17/28,3
31 – 40 лет	8/28,6	6/18,8	14/23,3
41 – 50 лет	5/17,9	8/25,0	13/21,7
51 – 60 лет	4/14,3	5/15,6	9/15,0
61 – 65 лет	3/10,6	4/12,5	7/11,7
Всего	28/100,0	32/100,0	60/100,0

Среди больных псориазом с сохраненной массой тела преобладали лица в возрасте 21 – 40 лет – 31 (51,7%) больных, при этом мужчин было несколько больше, чем женщин – 16 (57,2%) и 15 (46,9%) больных.

Сравнительный анализ анамнестических данных показал, что наследственный фактор выявлен у 25 (15,1%) больных, чаще был отмечен у больных псориазом с избыточной массой тела – в 1-й группе, чем во 2-й – 19 (17,9%) и 6 (10%) больных соответственно (табл.3.3).

Таблица 3.3

Анамнестические особенности у больных псориазом в группах сравнения

Показатель	1 группа, абс./%	2 группа, абс./%	Всего, абс./%
Наследственный фактор	19/17,9	6/10,0	25/15,1
Дебют/рецидив после стресса	36/33,9	15/25,0	51/30,7
Дебют/рецидив при обострение фокальной инфекции, ОРВИ	8/13,3	7/21,8	15/9,0
Связь дебюта с менархе (на число женщин)	14/23,3	4/12,5	18/19,9

Дебют и/или рецидив дерматоза после стресса был у 51 (30,7%) больных, при этом в 1 группе значительно чаще, чем во 2 группе – 36 (33,9%) и 15 (25%) больных соответственно.

Фокальная инфекция предшествовала дебюту и/или рецидиву дерматоза у 15 (9%) больных, значительно чаще у лиц 2 группы, чем 1 группы – у 7 (21,8%) и у 8 (13,3%) больных соответственно.

Раннее начало псориаза (в возрасте до 20 лет) было у 17 (10,1%) больных, почти в три раза чаще у больных с сохраненной массой тела (2 группа), чем у лиц с избыточной массой тела (1 группа) – у 11 (18,3%) и 6 (5,7%) больных соответственно. Дебют псориаза в детском и подростковом возрасте (псориаз 1 типа) имеет доказанную связь с определенными антигенами гистосовместимости и более четкую генетическую предрасположенность, запускать которую может фокальная инфекция [164].

Поздний тип псориаза (псориаз 2 типа), с дебютом у лиц старше 20 лет, не имеющий такой четкой связи с антигенами гистосовместимости [59], в

наших наблюдениях был у 149 (89,8%) больных, в том числе у 100 (94,3%) больных 1 группы и у 49 (81,7%) больных 2 группы.

При позднем начале псориаза возраст дебюта дерматоза у большинства больных – у 85 (51,3%), был в возрастной группе 31 – 40 лет, при этом в 1 группе таких больных было значительно больше, чем во 2-й группе – 61 (57,5%) и 24 (40%) больных соответственно (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Возраст дебюта псориаза в группах сравнения

Возрастная группа	1 группа, абс./%	2 группа, абс./%	Всего, абс./%
До 20 лет	6/5,7	11/18,3	17/10,1
21 – 30 лет	14/13,2	10/16,7	24/14,5
31 – 40 лет	61/57,5	24/40	85/51,3
41 – 50 лет	15/14,2	10/16,7	25/15,1
Старше 50 лет	10/9,4	5/8,3	15/9,0

Дебют псориаза в возрасте старше 50 лет в наших наблюдениях был лишь у 15 (9%) больных, почти одинаково часто в обеих сравниваемых группах - у 10 (9,4%) больных 1 группы и у 5 (8,3%) больных 2 группы, что, возможно, объясняется более легким течением дерматоза и нежеланием пациентов обращаться за медицинской помощью.

Связь дебюта псориаза с менархе была у 18 (19,9%) наблюдаемых больных псориазом женщин, при этом в 1 группе таких больных было почти в 2 раза больше, чем во 2-й – 14 (23,3%) и 4 (12,5%) больных соответственно.

Особый интерес представляет тот факт, что дебют псориаза с волосистой части головы был у 57 (34,3%) больных, при этом в 1 группе

более, чем в 4 раза чаще, чем во 2 группе – у 51 (48,1%) и 6 (10%) больных соответственно.

Сезонность псориаза с обострениями в осенне-зимний период была у 93 (56%) больных, в том числе у 61 (57,5%) больных 1 группы и у 32 (53,3%) больных 2 группы.

Длительность заболевания свыше 5 лет была у большей части наблюдаемых нами больных – у 94 (56,7%) больных. При этом среди лиц с избыточной массой тела таких пациентов было почти в 2 раза больше, чем среди больных с сохраненной массой тела: в 1 группе – 72 (67,9%) больных, во 2 группе - 22 (36,7%) больных (табл.3.5).

Таблица 3.5

Длительность псориаза в группах сравнения

Давность, годы	1 группа, абс./%;	2 группа, абс./%;	Всего, абс./%;
До 1 года	5/4,7	9/15,0	14/8,4
От 1 года до 3 лет	11/10,4	15/25,0	26/15,7
От 3 до 5 лет	18/16,9	14/23,3	32/19,3
От 5 до 10 лет	43/40,6	14/23,3	57/34,3
Более 10 лет	29/27,4	8/13,4	37/22,3

С давностью заболевания до 1 года было лишь 14 (8,4%) больных, во 2 группе таких больных было в 3 раза больше, чем в 1 группе - 9 (15%) и 5 (4,7%) больных соответственно. От 5 до 10 лет болели псориазом 57 (34,3%) больных, в том числе 43 (40,6%) больных 1 группы и лишь 14 (23,3%) больных 2 группы. Примечательно, что более, чем 10-летнее течение дерматоза, которое наблюдали у 37 (22,3%) больных, было почти у каждого третьего пациента с избыточной массой тела – у 29 (27,4%) и лишь у 8 (13,4%) больных 2 группы с сохраненной массой тела.

Длительное течение псориаза сопровождалось различной частотой рецидивирования дерматоза, при этом непрерывно рецидивирующее течение было у 14 (8,4%) больных, и у пациентов 1 группы – в 2 раза чаще, чем у больных 2-й группы – у 11 (10,3%) и 3 (5%) больных соответственно (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Характер течения псориаза в группах сравнения

Число рецидивов	1 группа, абс./%	2 группа, абс./%	Всего, абс./%
Непрерывно рецидивирующее течение	11/10,3	3/5,0	14/8,4
Более 2 рецидивов в год	16/15,1	8/13,3	24/14,5
1 – 2 рецидива в год	59/55,7	26/43,3	85/51,2
1 рецидив в 1 – 2 года	20/18,9	23/38,4	43/25,9

Редкие обострения – 1 раз в 2 – 3 года были у 43 (25,9%) больных, при этом среди лиц с избыточной массой тела (1 группа) их было в 2 раза меньше, чем среди больных 2 группы с нормальной массой тела – 20 (18,9%) и 23 (38,4%) больных соответственно. Более 2-х рецидивов в год также было больше среди больных с избыточной массой тела, чем среди больных с нормальной массой тела – 59 (55,7%) и 26 (43,3%) больных соответственно.

Ежегодные 1 – 2 и более рецидивов были у 109 (65,7%) больных, при этом в 1 группе у больных с избыточной массой тела их было существенно больше, чем у больных 2 группы с нормальной массой тела – 75 (70,8%) и 34 (56,7%) больных соответственно.

В наших наблюдениях преобладали больные с бляшечной формой псориаза – 134 (80,7%) больных, в том числе 91 (85,8%) больных 1 группы и 42 (70%) больных – во 2-й группе (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Клинические особенности псориаза в группах сравнения

Признак	1 группа, абс./%	2 группа, абс./%	Всего, абс./ %
Бляшечный псориаз	91/85,8	42/70,0	134/80,7
Каплевидный псориаз	8/7,5	20/33,3	28/16,9
Наличие клинических предикторов тяжести, в т.ч.:	69/65,1	14/23,3	83/50,0
- поражение ладоней и/или подошв	31/29,2	4/6,7	35/21,1
- поражение волосистой части головы	69/65,1	14/23,3	83/50,0
- поражение крупных складок	51/48,1	10/16,7	61/36,7
Псориатический артрит	9/8,4	3/5,0	12/7,2
Всего больных	106/100,0	60/100,0	166/100,0

Каплевидный псориаз был у 28 (16,9%) больных, в основном – во 2-й группе – у 20 (33,3%) больных и лишь у 8 (7,5%) больных псориазом с избыточной массой тела (1 группа).

Прогрессирующая стадия была у большинства – у 138 (83,1%) больных, в том числе у 90 (84,9%) больных 1 группы и у 48 (80%) больных 2-й группы (табл.3.8). Стационарная стадия к началу лечения была лишь у 28 (16,9%) больных, несколько чаще у больных 2 группы, чем 1-й группы – у 12 (20%) и 16 (15,1%) больных соответственно.

Таблица 3.8

Стадии псориаза к началу исследования в группах сравнения

Стадии псориаза	1 группа,	2 группа,	Всего,
	абс./%	абс./%	абс./%
Прогрессирующая	90/84,9	48/80	138/83,1
Стационарная	16/15,1	12/20,0	28/16,9

Прогрессирующая стадия псориаза характеризовалась мономорфными папулезными (от милиарных до нумулярных) и бляшечными высыпаниями в типичных местах: на разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей с поражением локтей и иногда коленей, на туловище, у большей части – на волосистой части головы. Высыпания были ярко-розового цвета с мелкопластинчатым шелушением на поверхности, преимущественно в центральной части очага и розоватым венчиком по периферии. Феномен Кебнера был у 118 (85,5%) больных с прогрессирующей стадией дерматоза, в том числе у 84 (93,3%) больных 1 группы и значительно реже – у 34 (70,8%) больных 2 группы. Триада Аушпица вызывалась у 136 (98,6%) больных прогрессирующей стадией псориаза, в том числе у 83 из 84 больных 1 группы и у 33 из 34 больных 2 группы.

В стационарной стадии дерматоза свежие высыпания отсутствовали, прекращался периферический рост очагов, они бледнели, разрешались или с центральной части, или инфильтрация в очагах равномерно уменьшалась по всей поверхности, вокруг большинства элементов появлялся «псевдоатрофический» ободок Воронова,

Наличие клинических предикторов тяжести течения дерматоза (поражения волосистой части головы, ладоней, подошв, крупных складок) было у 83 (50%) больных, почти в три раза чаще у больных псориазом с избыточной массой тела (1 группа), чем во 2 группе – у 69 (65,1%) и 14 (23,3%) больных соответственно.

Из всех клинических предикторов тяжелого течения дерматоза наиболее часто было поражение волосистой части головы – у 83 (50% больных), при этом в 1 группе в 3 раза чаще, чем во 2-й группе – у 69 (65,1%) и 14 (23,3%) больных соответственно. У 36 (43,4%) из 83 больных этих больных первоначально высыпания были расценены как себорея.

Для иллюстрации приводим наше клиническое наблюдение.

Больная К., 48 лет (история болезни № 218 от 02.02.2016 г.), обратилась с жалобами на высыпания по всему кожному покрову, сопровождающиеся зудом.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение 5 лет, когда впервые ранней весной после применения нового шампуня появились зудящие высыпания на волосистой части головы, коже лба, ушных раковинах. Обратилась за медицинской помощью к дерматологу по месту жительства, высыпания были расценены как себорея, после применения назначенного аэрозоля Скин кап высыпания регрессировали. Следующее обострение было осенью в тех же местах, что больная связала с применением таблеток от похудения (биологически активные добавки, по совету подруги, названия не помнит). Самостоятельно применила аэрозоль Скин кап, и высыпания вновь регрессировали. В это же время появились зудящие высыпания в области половых губ, гениталий, зуд во влагалище. Обратилась к гинекологу, установлена «молочница», лечилась противогрибковыми таблетками и кремом (название не помнит).

В последующие 3 года отмечала осенне-зимние обострения, только с поражением волосистой части головы, лечилась самостоятельно шампунями от себореи и Скин-капом. Осенью 2015 года одновременно с высыпаниями на волосистой части головы появились изменения на коже подошв, которые самостоятельно расценила как «грибки» и применяла клотримазол, без эффекта. В это же время вновь появилась «молочница», покраснение и зуд в области гениталий, которые самостоятельно лечила также, как и в прошлый раз по назначению гинеколога. В последующем в течение нескольких

месяцев появлялись высыпания на туловище, конечностях, сопровождавшиеся незначительным зудом и не проходившие при использовании Скин капа, что и побудило обратиться в кожно-венерологический диспансер.

Анамнез жизни: брюшной тиф, туберкулез, болезнь Боткина, малярию отрицает. Страдает гипертонической болезнью 1 степени (с 40 лет), ожирением 1 степени (с 35 лет), фибромиомой матки (с 28 лет), климактерическим синдромом легкой степени (с 40 лет).

Акушерско-гинекологический анамнез: менархе с 15 лет, роды 1, аборты 3.

При осмотре общее состояние удовлетворительное, гиперстеничного телосложения, повышенного питания, ИМТ 37,5; объем талии 116 см, что отражает абдоминальное ожирение и метаболические нарушения. Над легкими аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца расширены влево на 0,5 см; деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены. Артериальное давление 150/80 мм.рт.ст., пульс 72 удара в минуту, ритмичный, хорошего наполнения.

Язык влажный, обложенный незначительным белым налетом, зев не гиперемирован, миндалины без особенностей. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный, при глубокой пальпации отрезки кишечника обычных свойств. Почки не пальпируются, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Патологический процесс на коже носит распространенный характер и локализуется на волосистой части головы, с переходом на кожу лба, затылка и заушные области, переднебоковой и задней поверхности туловища, в области локтей и коленей, подошвенной поверхности стоп. Высыпания мономорфные и представлены папулами розовато-красного цвета, размерами от 2 см до 10 см в диаметре, с выраженной инфильтрацией, местами – экссудативным компонентом, местами – с шелушением на поверхности и

периферическим ярко розовым венчиком, при поскабливании вызывается триада Аушпица в большинстве очагов.

В перианальной области, под молочными железами и в подмышечной области определяются «целующиеся» бляшки, ярко розового цвета, с выраженной инфильтрацией, микроэрозиями на поверхности и бордюром отслаивающегося эпидермиса по периферии.

На ногтевых пластинках кистей в области 2 и 5 пальцев отмечается наперстковидная дистрофия. Суставы не изменены, движения в полном объеме. Индекс PASI 41,8.

С учетом особенностей клинических проявлений и анамнеза установлен диагноз: Псориаз, бляшечный, прогрессирующая стадия, тяжелая форма.

При обследовании: общий анализ крови развернутый: эритроциты 4,0 М/л, гемоглобин 123 г/л; цветной показатель 0,9; лейкоциты – 6,3 М/л; тромбоциты 224 М/л; п – 2, э-1, с – 58, л – 33, м – 6, СОЭ 5 мм/час; общий анализ мочи – без патологии; общий билирубин – 19,0 мкмоль/л, за счет непрямого; АСТ – 24 мкмоль/л; АЛТ – 30 мкмоль/л; глюкоза – 5,8 ммоль/л; гликозилированный гемоглобин – 6,0 ммоль/л; индекс НОМА – 3,15; креатинин 71 мкмоль/л; холестерин 6,12 ммоль/л; ЛПНП – 4,19 ммоль/л (норма – до 3,5 ммоль/л); ЛПВП 1,1 ммоль/л, триглицериды – 1,82 ммоль/л (норма – до 1,81 ммоль/л), индекс атерогенности – 4,6 (норма – до 3,5). В соскобе чешуек с подмышечной и паховой областей обнаружены почкующиеся дрожжевые клетки.

УЗИ щитовидной железы и органов брюшной полости – без патологии. УЗИ органов малого таза: матка 72 мм х 45 мм х 68 мм; эндометрий 1 мм, левый яичник 26 мм х 21 мм х 22 мм, правый яичник 28 мм х 22 мм х 24 мм. По передней поверхности матки определяется интерстициальное изоэхогенное образование до 3,4 см в диаметре. Заключение: фибромиома матки.

Консультирована смежными специалистами:

Заключение гинеколога – нарушения менструального цикла, фибромиома матки, климактерический синдром легкой степени.

Заключение терапевта – атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь 1 степени.

Заключение эндокринолога – ожирение 1 степени; преддиабет.

Особенностью данного клинического случая можно считать то, дважды высыпания не были адекватно расценены и пролечены: первые высыпания на волосистой части головы были ошибочно расценены как себорея; высыпания в области крупных складок – как кандидоз («молочница»); в последующем, избыточная масса тела побудила пациентку к самолечению (прием биологически активных добавок), что спровоцировало метаболические изменения и не только обострение псориаза, но и более выраженное и тяжелое его течение. У данной пациентки есть 2 группы факторов, которые могут привести как к более тяжелому течению псориаза и развитию коморбидной патологии, так и недостаточной эффективности стандартной терапии: наличие клинических предикторов тяжести на фоне имеющихся метаболических нарушений (ожирение 1 степени, преддиабет, повышенные значения атерогенного и индекса НОМА, ЛПВП и ЛНВП, триглицеридов). Это обосновывает целесообразность коррекции лечебно-реабилитационных мероприятий с использованием препаратов метаболического действия.

Псориатический артрит был установлен у 12 (7,2%) больных, намного чаще в 1 группе, чем во 2-й группе – у 9 (8,4%) и 3 (5%) больных соответственно. Поражались, в основном, мелкие суставы кистей и стоп, пояснично-крестцовое сочленение. Больных беспокоили ревматоидные боли в пораженных суставах. Область суставов была отечна, иногда несколько гиперемирована, деформирована, объем движений ограничен. У 6 (50%) из 12 больных обострение дерматоза и суставного синдрома происходило одновременно, в том числе у 5 из 9 больных 1 группы и у 1 из 3 больных 2-й группы. При рентгенологическом исследовании у этих больных был выявлен

остеопороз, сужение суставных щелей и нерезко выраженная узуризация суставных поверхностей суставов, иногда – нерезкость контуров. Не выявлено взаимосвязи давности псориаза и наличия суставного синдрома.

Поражение ногтевых пластинок кистей и стоп было у 68 (40,9%) больных, чаще у лиц с избыточной массой тела (1 группа) – у 50 (47,2%) больных, чем во 2-й группе – у 18 (30%) больных. Поражения ногтей было в виде онихогрифоза, продольной исчерченности, «наперстковидной» атрофии, желтоватых масляноподобных пятен.

При оценке степени тяжести псориаза в группах сравнения по индексу PASI легкая степень псориаза (PASI до 20) определена у 28 (16,9%) больных, почти в 3 раза чаще у больных псориазом с нормальной массой тела (2 группа), чем у больных псориазом с избыточной массой тела (1 группа) – у 17 (28,3%) и 11 (10,3%) больных соответственно (табл. 3.9).

Таблица 3.9

Степень тяжести псориаза в группах сравнения

Степень тяжести	1 группа, абс./%	2 группа, абс./%	Всего, абс./%
Легкое течение псориаза (PASI до 20)	11/10,3	17/28,3	28/16,9
Среднетяжелое течение псориаза (PASI от 20 до 40)	85/80,2	40/66,7	125/75,3
Тяжелое течение псориаза (PASI свыше 40)	10/9,5	3/5,0	13/7,8
Всего больных	106/100,0	60/100,0	166/100,0

Среднетяжелый псориаз был у 125 (75,3%) больных, в том числе у 85 (80,2%) больных псориазом с избыточной массой тела (1 группа) и лишь у 40 (66,7%) больных 2-й группы.

Тяжелым псориаз был у 13 (7,8%) больных, в том числе у 10 (9,5%) больных 1 группы и лишь у 3 (5%) больных – во 2-й группе.

Индекс PASI у больных 1 группы колебался от $14,0 \pm 1,5$ до $48,5 \pm 2,1$ и в среднем составил $33,7 \pm 1,8$, у больных 2 группы - от $12,0 \pm 1,1$ до $42,0 \pm 1,9$ и в среднем составил $27,5 \pm 1,4$ ($p \leq 0,01$) (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Значения индекса PASI в группах сравнения

Степень тяжести/Группы сравнения	1 группа, n=106	2 группа, n=60
Легкая степень, n= 28	$16,8 \pm 1,6$ Me=16,0 (14,0–18,5)	$14,8 \pm 1,8$ Me=13,5 (12,0–18,0)
Средне – тяжелая, n= 125	$36,2 \pm 2,1$ Me=34,0 (21,2–38,0)	$26,2 \pm 1,8$ Me=28,0 (22,4–28,0)
Тяжелая, n = 13	$46,0 \pm 2,6$ Me=46,0 (41,0–48,5)	$41,6 \pm 1,9$ Me=42,0 (40,5–42,0)
В целом по группе	$33,7 \pm 1,8$ Me=33,0 (28,0–36,5)	$27,5 \pm 1,4$ Me=26,5 (24,5–28,0)

Таким образом, среднетяжелое и тяжелое течение псориаза, зарегистрированное у 138 (83,1%) наблюдаемых нами больных, значительно чаще было у лиц с избыточной массой тела - у 95 (89,6%) больных 1 группы и лишь у 43 (71,7%) больных 2 группы.-

Для иллюстрации приводим наше клиническое наблюдение.

Больная К., 55 лет (амбулаторная карта № 1687 от 4.04.2014 г.) обратилась с жалобами на распространенные зудящие высыпания по всему телу, сопровождающиеся умеренным зудом.

Считает себя больной в течение 6 лет, когда впервые зимой появились перхоть и высыпания на волосистой части головы, что связала с ношением новой меховой шляпы и повышенной потливостью. Самостоятельно использовала шампуни от перхоти, гормональные мази с незначительным улучшением. Постепенно высыпания стали распространяться по телу, обратилась к дерматологу по месту жительства. При обследовании в межпальцевых складках стоп, на подошвах были обнаружены грибковые клетки, в связи с чем получала ламизил таблетки в течение месяца, наружно – ламизил спрей. Эффекта не была, в связи с чем направлена в кожно-венерологический диспансер

Анамнез жизни: туберкулез, болезнь Боткина, малярию отрицает. Менопауза в течение последних 5 лет. Климактерический синдром был в течение года до- и год- полтора после менопаузы, что по времени совпадало с первыми высыпаниями на коже. В этот же период отмечает резкое увеличение веса – на 15 кг в течение 2-х лет.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Больная избыточного питания. При росте 155 см вес 96 кг, ИМТ 30,9; ОТ 84 см. АД 150/90 мм.рт.ст., пульс 78 уд в мин., ритмичный, хорошего наполнения.

Границы сердца не расширены, тоны чистые, ритмичные. Над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при глубокой пальпации. Почки и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Локальный статус: процесс на коже распространенный, симметричный, располагается на коже туловища, разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, с вовлечением ладоней и подошв, на волосистой части головы, захватывая заушные и затылочную области. Высыпания мономорфные и представлены ярко-розовыми папулами и бляшками до 10

см в диаметре с мелкопластинчатым шелушением на поверхности, розовым венчиком по периферии. В области ладоней и подошв – на фоне выраженной инфильтрации глубокие трещины. Определяется положительный феномен Кебнера, триада Аушпица вызывается с большинства очагов. Индекс PASI 21,8.

Диагноз: Псориаз, бляшечный, прогрессирующая стадия, средне-тяжелая форма.

Обследована: общий анализ крови и мочи – без патологии. Билирубин 13,0 мкмоль/л, за счет непрямого. АСТ 27 мкмоль/л, АЛТ 32 мкмоль/л, глюкоза 6,1 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 6,4 -ммоль/л, индекс НОМА - 3,1 (норма до 2,7); холестерин 6,46 мкмоль/л, ЛПНП 4,54 ммоль/л (норма до 3,5 ммоль/л), ЛПВП 1,98 ммоль/л (норма до 1,91 ммоль/л), триглицериды 2,9 мкмоль/л (норма до 1,81 ммоль/л), индекс атерогенности 4,09 (норма до 3,5).

УЗИ щитовидной железы, органов малого таза и брюшной полости – без патологии.

Консультации смежных специалистов: заключение гинеколога – менопауза 5 лет; заключение эндокринолога – ожирение 2 степени, преддиабет.

Особенностью данного случая является то, что дебют псориаза совпал с гормональной перестройкой организма (менопауза), в последующем протекал на фоне метаболических нарушений (быстрый набор веса и избыточная масса тела, повышенные значения триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП, глюкозы, гликозилированного гемоглобина, индекса НОМА). Это обосновывает целесообразность использования метаболических препаратов в комплексном лечении псориаза у данной больной.

Особый интерес представил анализ сопутствующей патологии у больных псориазом в двух группах сравнения (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Сопутствующая патология в группах сравнения

Патология	1 группа (n=106), абс./%	2 группа (n=60), абс./%	Всего (n=166), абс./%
Частые острые респираторно-вирусные инфекции	10/9,4	18/30,0	28/16,9
Хронический бронхит	12/11,3	16/26,7	28/16,9
Хронический тонзиллит	14/13,2	18/30,0	32/19,3
Хронический тиреоидит	20/18,9	11/18,3	31/18,7
Патология гепато-билиарной системы	37/34,9	19/31,7	56/33,7
Сахарный диабет 2 типа	10/9,4	3/5,0	13/7,8
Гипертоническая болезнь	64/60,4	12/20,0	76/45,8
Патология репродуктивной системы у женщин (n=92, в т.ч. 1 группа n=60; 2 группа n=32)	33/55,0	8/25,0	41/44,6

Среди всей сопутствующей патологии наиболее часто отмечали гипертоническую болезнь – у 76 (45,8%) больных, при этом у больных псориазом с избыточной массой тела (1 группа) статистически значимо чаще, чем у больных 2-й группы – у 64 (60,4%) и 12 (20%) больных соответственно. Сахарный диабет 2 типа, регистрируемый у 13 (7,8%) больных, также чаще отмечен у больных 1 группы – у 10 (9,4%), чем у больных 2 группы – у 3 (5%).

Патология репродуктивной системы была почти у каждой второй женщин с псориазом - у 41 (44,6%), при этом у больных 1 группы достоверно чаще, чем у больных 2 группы – у 33 (55%) и 8 (25%) больных соответственно.

Хронический тиреоидит, наблюдаемый у 31 (18,7%) больных, одинаково часто регистрировали у больных 1 и 2 групп – у 20 (18,9%) и 11 (18,7%) больных соответственно.

Хронический бронхит, тонзиллит, частые острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) значительно чаще, но статистически недостоверно, были у больных 2 группы, чем 1 группы - у 16 (26,7%) . 18 (30%), 18 (30%) и у 12 (11,3%), 14 (13,2%), 10 (9,4%) больных соответственно ($p \geq 0,01$).

Таким образом, проведенный сравнительный клинико-эпидемиологический анализ показал, что у лиц с избыточной массой тела псориаз имел более выраженные клинические проявления и протекал более тяжело, что необходимо учитывать при планировании лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятиях.

Выводы.

1. Установлена взаимосвязь тяжести дерматоза и степени выраженности клинических проявлений псориаза с избыточной массой тела ($p=0,002$ по критерию χ^2).

2. Сравнительный анализ анамнестических данных показал, что наследственный фактор чаще был отмечен у больных псориазом с избыточной массой тела – в 1-й группе, чем во 2-й – 19 (17,9%) и 6 (10%) больных соответственно.

3. У женщин с избыточной массой тела дебют псориаза почти в 2 раза чаще был связан с менархе, при этом у 9 (64,3%) из них первые высыпания были на волосистой части головы.

4. Стресс как фактор дебюта дерматоза был у 36 (33,9%) больных 1-й группы и лишь у 15 (25%) больных 2-й группы. Фокальная инфекция предшествовала дебюту псориаза чаще у больных 2-й группы, чем 1-й: 7 (21,8%) и 8 (13,3%) больных соответственно.

5. Сезонность течения дерматоза с обострениями в осенне-зимний период была одинаково частой в обеих группах – 61 (57,5%) и 32 (53,3%) больных, соответственно.

6. Бляшечный псориаз был преимущественной клинической формой дерматоза в обеих группах – у 91 (85,8%) больных 1-й группы и у 42 (70%) больных во 2-й группе.

7. Поражение ладоней, подошв, волосистой части головы было у 69 (65,1%) больных 1-й группы и лишь у 14 (23,3%) – во 2-й группе сравнения.

8. Среднетяжелый и тяжелый псориаз (PASI свыше 20 баллов) был у 95 (89,7%) больных псориазом с избыточной массой тела и лишь у 43 (71,7%) – во 2-й группе.

9. Псориатический артрит был у 9 (8,4%) больных 1-й группы и лишь у 3 (5%) – во 2-й группе.

10. Патология репродуктивной системы (нарушения менструального цикла, поликистоз яичников, эндометриоз, фибромиомы) выявлены у 43 (40,9%) 1-й группы и лишь у 8 (13,3%) – во 2-й группе.

11. Среднетяжелое и тяжелое течение псориаза, зарегистрированное у 138 (83,1%) наблюдаемых нами больных, значительно чаще было у лиц с избыточной массой тела - у 95 (89,6%) больных 1 группы и лишь у 43 (71,7%) больных 2 группы. Тяжелым псориаз был у 13 (7,8%) больных, в том числе у 10 (9,5%) больных 1 группы и лишь у 3 (5%) больных – во 2-й группе.

12. Индекс PASI у больных 1 группы колебался от $14,0 \pm 1,5$ до $48,5 \pm 2,1$ и в среднем составил $33,7 \pm 1,8$, у больных 2 группы - от $12,0 \pm 1,1$ до $42,0 \pm 1,9$ и в среднем составил $27,5 \pm 1,4$ ($p \leq 0,01$).

13. Среди сопутствующей патологии наиболее часто отмечали гипертоническую болезнь – у 76 (45,8%) больных, при этом у больных псориазом с избыточной массой тела (1 группа) статистически значимо чаще, чем у больных 2-й группы – у 64 (60,4%) и 12 (20%) больных соответственно. Сахарный диабет 2 типа, регистрируемый у 13 (7,8%) больных, также чаще отмечен у больных 1 группы – у 10 (9,4%), чем у больных 2 группы – у 3 (5%).

Основные положения раздела отражены в следующих печатных работах:

1. Проценко, О.А. Особенности клиники и лечения псориаза на фоне хронической вирусной инфекции [Текст] / О.А. Проценко, И.Н. Богатырева, А.Г. Заблоцкая // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 4 (51). – С. 135 – 140.

2. Заблоцкая, А.Г. Особенности псориаза у лиц с избыточным весом [Текст] / А.Г. Заблоцкая // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 158-159.

3. Заблоцкая, А.Г. Особенности клиники и течения псориаза у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела [Текст] / А.Г. Заблоцкая // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 93-95.

4. Заблоцкая, А.Г. Сравнительные аспекты течения и лечения псориаза у больных с избыточной массой тела [Текст] / А.Г. Заблоцкая // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2017. – № 2 (16). – С. 21 – 25.

5. Заблоцкая, А.Г. Особенности клиники псориаза у лиц с избыточной массой тела [Текст] / А.Г. Заблоцкая // Торсуевские чтения : сборник научно-практических работ. – Донецк, 2015. – Вып. 9. – С. 18 – 22.

6. Заблоцкая, А.Г. Особенности клиники и лечения ограниченных форм пустулезного псориаза у лиц с избыточной массой тела [Текст] / А.Г. Заблоцкая // Торсуевские чтения : сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. – Вып. 11. – С. 27 – 35.

7. Проценко, Т.В. Особенности клиники и течения хронических рецидивирующих дерматозов у лиц, проживающих в районе боевых действий [Текст] / Т.В. Проценко, О.А. Проценко, А.С. Черновол, А.Н. Провизион, Ал.С. Горбенко, С.А. Боряк, А.Г. Заблоцкая, Горбенко А.С. // Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015 : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию

Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького (29-30 октября 2015 г., г. Донецк, ДНР). – Донецк, 2015. – С. 182.

8. Проценко, Т.В. Особенности психогенного дистресса у больных хроническими дерматозами, проживающих в зоне боевых действий [Текст] / Т.В. Проценко, О.А. Проценко, Е.В. Киосева, А.С. Черновол, А.Н. Провизион, Ал.С. Горбенко, А.Г. Заблоцкая, С.А. Боряк, А.С. Горбенко // Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015 : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (29-30 октября 2015 г., г. Донецк, ДНР). – Донецк, 2015. – С. 181 – 182.

РАЗДЕЛ 4.

КЛИНИКО-БИОФИЗИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

С целью выявления особенностей биофизических параметров кожи у больных в 2-х группах сравнения (1 группа – больные псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела, 2 группа – больные псориазом с сохраненной массой тела и без метаболических нарушений) проведены исследования биофизических параметров кожи (сухости, гидратации, эритемы, вискоэластичности) и дерматоскопических признаков.

Дерматоскопия (синоним: дермоскопия) как неинвазивный метод оценки состояния поверхностных и глубоких слоев дермы активно используют в клинической дерматологии, начиная с 70х годов прошлого века [122, 160]. Впервые предложенный для диагностики пигментных новообразований кожи, и прежде всего – меланомы, в настоящее время он широко применяется для оценки степени выраженности воспалительных изменений кожи и мониторинга эффективности терапии [29, 47].

Проведен анализ следующих дерматоскопических признаков, отражающих степень выраженности морфологических изменений псориатической кожи: сосудистый – отражающий изменения микроциркуляторного русла дермы, степень выраженности которых зависит от стадии псориаза и степени выраженности воспалительной инфильтрации; пигментный – в большей степени отражающей не расстройства пигментации при псориазе, а нарушения кератинизации (шелушение, гиперкератоз) и интенсивность инфильтрации дермы; а также дерматоскопический признак, обусловленный нарушениями кератинизации и зависящий от стадии

дерматоза и топографического расположения псориатического очага [47, 29, 220, 265].

Для унификации оценки изменений степень выраженности дермоскопического признака обозначали баллами от 0 до 3 баллов, где 0 балл – признак отсутствовал, 1 балл – признак не выражен, 2 балла – умеренно выраженный признак, 3 балла – резко выраженный. Дермоскопическая картина сопоставлена с динамикой клинических изменений пораженной кожи у этих же больных. Все параметры измеряли в динамике: до лечения, через 3, 6 и 12 месяцев после лечения.

Среди всех изученных дермоскопических признаков наиболее информативным с точки зрения оценки выраженности клинических проявлений псориаза в группах сравнения, эффективности и прогноза терапии оказался сосудистый признак. Он проявлялся в виде гомогенных красных гранул, красных точек и глобул, запятых, кольцевидных фокусов эритемы у всех обследованных больных, был максимально выраженным в прогрессирующей стадии, значительно уменьшался в стационарной стадии, сохранялся у части пациентов даже при полном клиническом регрессе псориатической бляшки в течение 3, 6, 12 месяцев. При этом, выраженность сосудистого признака на всех стадиях псориаза и в период ремиссии дерматоза (через 3, 6 и 12 месяцев после лечения) была больше у больных 1 группы с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела, чем у пациентов с сохраненной массой тела и без метаболических нарушений (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Степень выраженности сосудистого дермоскопического признака в зависимости от стадии псориаза в группах сравнения, в баллах

Время исследования	1 группа	2 группа	Общий показатель
Прогрессирующая	2,96±1,13	2,68±1,11	2,85±1,12
я	Me=3,0	Me=4,0	Me=3,0

стадия	(2,0-4,0)	(1,0-5,5)	(1,5-4,5)
Стационарная	1,98±0,7	1,86±1,2	1,93±0,9
стадия	Me=1,0	Me=2,0	Me=1,0
	(1,0-2,0)	(1,0-3,5)	(1,0-2,5)
Регрессирующая	0,81±0,1	0,62±0,09	0,6±0,1
стадия	Me=1,0	Me=1,0	Me=1,5
	(0,0-1,0)	(0,0-1,0)	(0,0-1,0)
Через 3 месяца	0,3±0,05	0,6±0,01	0,45±0,01
после лечения	Me=0,5	Me=1,0	Me=1,5
	(0,0-1,0)	(1,0-2,0)	(0,0-2,5)
Через 6 месяцев	0,16±0,04	0,12±0,09	0,15±0,09
после лечения	Me=0,0	Me=1,0	Me=1,5
	(0,0-1,0)	(1,0-2,0)	(0,0-2,5)
Через 12 месяцев	0,09±0,01	0,06±0,01	0,07±0,01
после лечения	Me=0,0	Me=0,5	Me=0,0
	(0,0-0,05)	(0,0-0,5)	(0,0-0,5)

Так, максимально выраженным сосудистый дермоскопический признак был при прогрессирующей стадии дерматоза, динамически снижался в процессе регресса псориатической бляшки – с $2,85 \pm 1,12$ балла до $0,6 \pm 0,1$ балла ($p \leq 0,05$). Однако у больных псориазом 1 группы с избыточной массой тела сосудистый дермоскопический признак был более выраженный в прогрессирующую стадию, чем у больных 2 группы ($2,96 \pm 1,13$ балла и $2,68 \pm 1,11$ балла соответственно, $p \leq 0,1$); сохранялся более высоким в стационарную стадию ($1,98 \pm 1,1$ балла и $1,86 \pm 1,2$ балла соответственно, $p = 0,02$). Сосудистый дермоскопический признак определялся и в регрессирующую стадию с аналогичной тенденцией – $0,81 \pm 0,1$ балла и $0,62 \pm 0,09$ балла соответственно, $p \leq 0,05$).

Проведенными ранее исследованиями была показана взаимосвязь дермоскопических признаков с особенностями гистологических изменений псориатических бляшек [47, 189, 210, 220]. Так, было показано, что

сосудистый дермоскопический признак соответствует гистологически расширенным сосудам микроциркуляторного русла сосочкового слоя дермы, расположенным под истонченной надсосочковой частью акантотически измененного эпидермиса. При этом акантоз при псориазе имеет отличительные особенности, характеризующиеся равномерным удлинением эпидермальных отростков с колбовидным их расширением в нижней части (псориазиформный тип акантоза), максимально выраженный при прогрессирующей стадии и обеспечивающий формирование папулезной сыпи [29, 47]. Именно выраженный равномерный акантоз обеспечивал равномерное распределение множественных красных точек, глобул и клубочков (сосудистый дермоскопический компонент), более заметное в центре бляшки и менее – по ее периферии. Эти же дермоскопические структуры при диффузном акантозе визуализировались как фокусы эритемы и максимально выраженными были при прогрессировании дерматоза [47, 189]. При экссудативном характере псориазической бляшки, которые чаще были у больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела, наблюдали увеличение резкости сосудистого дермоскопического признака, что, возможно, связано со спонгиозом и улучшением проникновения света через спонгиозные клетки базального и шиповатого слоев [189]. Клинико-гистологическими и дермоскопическими сопоставлениями было установлено, что форма дермальных сосочков и нарушения дермо-эпидермальной границы являются основными патогистологическими признаками, влияющими на степень выраженности и распределение сосудистых дермоскопических признаков, особенно на капиллярный рисунок при воспалительных хронических дерматозах [47, 189]. Именно формой дермальных сосочков объясняют характерную для псориаза дермоскопическую картину – множественные красные точки и/или глобулы, расположенные равномерно, в соответствие с расширенными просветами капилляров в подэпидермальной сосочковой части дермы.

Выраженность и равномерность акантоза влияла на яркость сосудистого дермоскопического признака, особенно на фокусы эритемы [47, 189].

Особый клинический интерес представлял тот факт, что даже на фоне полного клинического регресса высыпаний через 3 месяца после терапии дермоскопический сосудистый признак определялся, хотя и был минимально выраженным – $0,6 \pm 0,01$ балла у больных в группе сравнения, леченных традиционно и $0,3 \pm 0,05$ балла – у больных основной группы, леченных по разработанной методике ($p \leq 0,001$). Аналогичная тенденция отмечена в группах сравнения и через 6 и 12 месяцев после лечения в процессе диспансерного наблюдения в период стойкой клинической ремиссии дерматоза (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Степень выраженности сосудистого дермоскопического признака в терапевтических группах сравнения после лечения, в баллах

Сроки	Основная	Группа
исследования	группа	сравнения
Через 3 месяца	$0,3 \pm 0,2$ Me=0,0 (0,0-0,5)	$0,6 \pm 0,1$ Me=0,0 (0,0-0,5)
Через 6 месяцев	$0,08 \pm 0,01$ Me=0,0 (0,0-0,5)	$0,16 \pm 0,05$ Me=0,0 (0,0-0,5)
Через 12 месяцев	$0,04 \pm 0,01$ Me=0,0 (0,0-0,5)	$0,1 \pm 0,03$ Me=0,0 (0,0-0,5)

Так, даже через год после лечения на видимо неизменной коже в месте ранее бывших высыпаний определялся сосудистый дермоскопический признак и составил $0,04 \pm 0,01$ балла в основной группе у больных псориазом с избыточной массой тела, леченных по разработанной методике и $0,1 \pm 0,03$

балла у больных псориазом с избыточной массой тела, леченных традиционно ($p \leq 0,001$). Известно, что избыточная масса тела сопровождается отложениями жировой ткани, последнюю рассматривают как секретирующую железу, влияющую на эндотелиальную дисфункцию и нейро-гуморальную регуляцию [135], что может оказывать влияние на сосуды микроциркуляторного русла кожи, клинические проявления и течение псориаза. В связи с этим, оценка сосудистых дермальных изменений с помощью неинвазивного динамического метода исследования – дермоскопии, может способствовать оценке эффективности терапии и при необходимости, оперативной ее коррекции, а также оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий. Так, сохраняющие сосудистые изменения в местах бывших псориазных высыпаний обосновывают целесообразность курсов профилактического лечения с применением узкополосной фототерапии и топических ингибиторов кальциневрина. Более выраженные сосудистые изменения у больных с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями обосновывают применение у этих пациентов повторных курсов препаратов метаболического действия (метформин).

Дермоскопический признак, обусловленный нарушениями кератинизации был в виде белесоватых участков различной конфигурации, степень выраженности которых зависела от стадии дерматоза и существенно не отличалась в группах сравнения (табл.4.3).

Таблица 4.3

Степень выраженности дермоскопического признака, обусловленного нарушениями кератинизации, в зависимости от стадии псориаза в группах сравнения, в баллах			
Время исследования	1 группа	2 группа	Общий показатель
Прогрессирующая	2,36±1,13	2,38±1,2	2,35±1,08
стадия	Me=3,0	Me=3,5	Me=1,5
Стационарная	(2,0-4,0)	(1,5-5,0)	(0,5-2,5)
	1,08±0,7	1,1±1,2	1,1±0,9

стадия	Me=1,0 (0,5-2,0)	Me=1,0 (1,0-2,0)	Me=0,5 (0,0-2,5)
Регрессирующая	0,1±0,1	0,2±0,09	0,3±0,1
стадия	Me=0,0 (0,0-1,0)	Me=1,0 (0,0-1,0)	Me=0,05 (0,0-0,5)

Проведенными ранее исследованиями было показано, что мутность белесоватого непрозрачного оттенка при дермоскопии соответствовала гиперкератозу и паракератозу [29, 189]. Порой было отмечено усиление затемнения очагов поражения с уменьшением контраста между дермоскопическими структурами. При последующем наблюдении через 3, 6, 12 месяцев после лечения эти изменения не наблюдали.

Таким образом, именно анализ сосудистого дермоскопического признака, определяющегося после лечения в области регрессировавших высыпаний, отражает сохраняющиеся капиллярные изменения дермального микроциркуляторного русла, сопровождались в последующем менее продолжительной ремиссией и более быстрым развитием рецидивов псориаза.

При анализе исходных биофизических параметров кожи в группах сравнения отмечено, что различной степени сухость кожи не только в местах высыпаний, но и на видимо неизменной коже имели все 166 включенных в исследование больных. Степень выраженности сухости кожи, как и дермоскопические признаки, обозначали баллами от 0 до 3 баллов, где 0 балл – признак отсутствовал, 1 балл – признак не выражен, 2 балла – умеренно выраженный признак, 3 балла – резко выраженный признак. Однако выраженную сухость кожи имели 89 (83,9%) из 106 больных псориазом 1 группы с избыточной массой тела (средний балл $2,84 \pm 0,75$) и лишь 18 (30%) из 60 больных 2-й группы (средний балл $2,11 \pm 0,42$). Следует отметить, что степень выраженности сухости кожи зависела не столько от тяжести псориаза, сколько от топографического региона, пола, возраста пациента, но во всех наблюдениях у больных псориазом с избыточной массой тела эти

показатели были существенно ниже, чем у больных псориазом с сохраненной массой тела.

Показатели гидратации кожи в очагах псориаза у всех больных псориазом были существенно ниже, чем в контрольной группе ($p \leq 0,01$) (рис.4.4).

Таблица 4.4

Биофизические параметры кожи в группах сравнения

Признак	1 группа	2 группа	Контрольная группа
Гидратация, усл.ед.	18,8±6,3 Me=15,0 (19,0-36,0)	21,1±7,1 Me=19,5 (19,5-35,0)	26,32±7,28 Me=20,5 (20,5-62,5)
Вискоэластичность, усл.ед.	28,3±4,5 Me=30,0 (20,5-34,0)	29,9±4,2 Me=28,0 (21,0-32,5)	51,3±4,9 Me=50,5 (30,0-52,5)
Эритема, усл.ед	36,8±6,1 Me=35,5 (28,0-55,0)	29,2±3,9 Me=30,5 (24,0-45,0)	19,2±1,2 Me=20,5 (16,0-22,5)

Гидратация кожи была снижена на 45,9% у больных псориазом 1-й группы и на 41,3% – у больных 2-й группы и составила 18,8±6,3 усл.ед. и 21,1±7,1 усл.ед., соответственно ($p \leq 0,05$).

Эритема кожи у больных псориазом с избыточной массой тела на 48,9% превышала показатели больных 2-й группы и составила соответственно 36,8±6,1 усл.ед. и 29,2±3,9 усл.ед. ($p \leq 0,01$).

Показатели вискоэластичности, отражающие состояние дермы и степень воспалительной инфильтрации в ней, были несколько выше у больных 1-й группы, чем у больных 2 группы и составили, соответственно 28,3±4,5 усл.ед. и 29,9±4,2 усл.ед. ($p \leq 0,01$), при этом они существенно отличались от показателей контрольной группы..

Обращало внимание изменение pH кожи у больных псориазом, особенно у лиц с избыточной массой тела: 1 группа - $5,9 \pm 3,9$ усл.ед.; 2 группа - $5,82 \pm 3,6$ усл.ед., что, возможно, объясняет у этих больных предрасположенность к присоединению вторичной, особенно дрожжеподобной инфекции.

Таким образом, проведенные комплексные исследования выявили у больных псориазом выраженные изменения биофизических параметров кожи, проявляющиеся снижением гидратации и вискоэластичности кожи в очагах поражения, увеличением степени эритемы, которые у больных псориазом 1 группы с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями были существенно хуже, чем у больных 2 группы. Выявленные изменения определяли особенности клинических проявлений дерматоза, что и объясняет необходимость коррекции лечебно-реабилитационных мероприятий.

Выводы

1. У больных псориазом при дермоскопии очагов поражения выявлены выраженные сосудистые дермоскопические признаки, которые проявлялись в виде гомогенных красных гранул, точек и глобул, запятых, кольцевидных фокусов эритемы, особенно при прогрессирующей стадии дерматоза, более выраженными эти изменения были у больных 1 группы с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями, чем у больных 2 группы - $2,96 \pm 1,13$ и $2,68 \pm 1,11$ усл. ед. соответственно.
2. . Дермоскопический сосудистый признак динамически снижался в процессе лечения, но сохранялся даже на фоне полной клинической ремиссии.

3. Выраженная сухость кожи выявлена у 89 (83,9%) больных псориазом 1 группы с избыточной массой тела (средний балл $2,84 \pm 0,75$) и лишь 18 (30%) больных 2-й группы (средний балл $2,11 \pm 0,42$).
4. Гидратация кожи была снижена на 45,9% у больных псориазом 1-й группы и на 41,3% – у больных 2-й группы и составила $18,8 \pm 6,3$ усл.ед. и $21,1 \pm 7,1$ усл.ед., соответственно.
5. Эритема кожи у больных псориазом с избыточной массой тела на 48,9% превышала показатели больных 2-й группы и составила соответственно $36,8 \pm 6,1$ усл.ед. и $29,2 \pm 3,9$ усл.ед. ($p \leq 0,01$).
6. Показатели вискоэластичности, отражающие состояние дермы и степень воспалительной инфильтрации в ней, были несколько выше у больных 1-й группы, чем у больных 2 группы и составили, соответственно $28,3 \pm 4,5$ усл.ед. и $29,9 \pm 4,2$ усл.ед. ($p \leq 0,01$), при этом они существенно отличались от показателей контрольной группы.
7. У больных псориазом, особенно у лиц с избыточной массой тела (1 группа) установлено изменения pH кожи, который составил - $5,9 \pm 3,9$ усл.ед.; у больных псориазом 2 группы - $5,82 \pm 3,6$ усл.ед.

Результаты данного раздела работы опубликованы в следующих печатных работах

1. Проценко, Т.В. Эффективность крема «Дермалекс» у детей с атопическим дерматитом [Текст] / Т.В. Проценко, О.А. Проценко, А.С. Черновол, А.Г. Костюкова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – № 1 (44). – С. 65 – 69.
2. Проценко, Т.В. Клинико-дерматоскопические сопоставления в оценке эффективности терапии псориаза [Текст] / Т.В. Проценко, А.Г.Заблоцкая, С.А. Боряк, А.Г. Христуленко // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2017. – № 3 (17). – С. 33 – 36.

3. Костюкова, А.Г. Новые возможности оценки состояния кожи при псориазе [Текст] / А.Г. Костюкова // Торсуєвські читання : збірник науково-практичних робіт. – Донецьк, 2012. – Вип. 6. — С. 49 – 53.
4. Проценко, О.А. Динамика параметров кожи у больных псориазом в процессе UVB терапии [Текст] / О.А. Проценко, И.Н. Бондаренко, А.Г. Заблоцкая // Торсуєвські читання : збірник науково-практичних робіт. – Донецьк, 2013. – Вип. 7. — С. 28 – 32.
5. Проценко, О.А. Новые возможности оценки состояния кожи при псориазе [Текст] / О.А. Проценко, А.Г. Заблоцкая // Від клінічних настанов до уніфікованих протоколів діагностики та лікування в дерматовенерології : матеріали науково-практичної конференції : Київ, 21-22 березня 2013 р. – Київ, 2013. – С. 79 – 80.
6. Проценко, Т.В. Особенности клиники и течения хронических рецидивирующих дерматозов у лиц, проживающих в районе боевых действий [Текст] / Т.В. Проценко, О.А. Проценко, А.С. Черновол, А.Н. Провизион, Ал.С. Горбенко, С.А. Боряк, А.Г. Заблоцкая, Горбенко А.С. // Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015 : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (29-30 октября 2015 г., г. Донецк, ДНР). – Донецк, 2015. – С. 182.

РАЗДЕЛ 5

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Современные методы исследования патогенеза псориаза как иммунометаболического синдрома и классического метаболического синдрома позволили выявить далеко не случайные совпадения метаболических нарушений, развивающихся на фоне генетической предрасположенности [13, 14, 19, 129, 206, 207, 242]. Известно, что метаболические нарушения при избыточной массе тела сопровождаются воспалительными изменениями в соединительной ткани [10, 49, 51, 55, 135], которые, в свою очередь, могут поддерживать псориатическое системное иммунозависимое воспаление. Считают, что системное вялотекущее воспаление низкой интенсивности может быть реакцией генетически предрасположенной иммунной системы на персистирующие повреждающие стимулы, такие как хронический стресс, хронические бактериальные и вирусные инфекции, ожирение [110, 113, 133, 135, 140, 186], каждый из которых занимает важную роль в дебюте и рецидивировании псориаза. Было показано, что персистирование повреждающих факторов (в т.ч. и ожирение) поддерживает постоянно повышенный уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – 1 и -6, фактора некроза опухоли альфа), острофазных протеинов, каждый из которых играет патогенетическую роль в поддержании иммунозависимого псориатического воспаления в коже и микроциркуляторных нарушений [129, 234, 242, 262]. В этой связи представляется важным изучение общности формирования патофизиологических звеньев метаболических и дерматологических звеньев патологического процесса, коморбидной патологии, оптимизации последующей терапии и реабилитации больных псориазом.

В связи с этим были изучены биохимические показатели и метаболические нарушения у больных псориазом как с избыточной (1 группа), так и с нормальной массой тела (2 группа.). Обе группы были статистически сопоставимы по полу ($\chi^2=0,9$; $p=0,2$; $\chi^2=2,1$; $p=0,4$), возрасту ($\chi^2=0,9$; $p=0,2$; $\chi^2=2,1$; $p=0,4$), давности заболевания ($\chi^2=0,9$; $p=0,2$; $\chi^2=2,1$; $p=0,4$). Учитывая возможные возрастные метаболические изменения, мы проанализировали также группы сравнения в двух возрастных периодах (до 40 лет и после 40 лет), как мужчин, так и женщин.

В целом среди наблюдаемых больных лиц старше 40 лет было несколько больше – 91 (54,8%) больных, чем в возрасте до 40 лет – 75 (45,2%) больных. Но среди больных псориазом с избыточной массой тела (1 группа) таких больных было несколько больше, чем среди больных псориазом с сохраненной массой тела (2 группа) - 62 (58,5%) больных и 29 (48,3%) больных соответственно. В обеих сравниваемых группах женщин, больных псориазом с избыточной массой тела, старше 40 лет было больше, чем в возрасте до 40 лет – 36 (60%) и 17 (53,1%) больных соответственно (табл.5.1).

Таблица 5.1

Гендерное распределение больных в группах сравнения в возрастных периодах до 40 лет и старше 40 лет

Группы сравнения/пол,	До 40 лет,	Старше 40 лет,
абс./%	абс./%	абс./%
Всего больных, n= 166,	75/45,2	91/54,8
из них:		
мужчин n= 74	36/48,6	38/51,2
женщин n= 92	39/42,4	53/71,6
1 группа, n= 106, из них	44/41,5	62/58,5
мужчин n= 46	20/43,5	26/56,5
женщин n= 60	24/40,0	36/60,0
2 группа, n= 60, из них	31/51,7	29/48,3
мужчин n= 28	16/57,1	12/42,9
женщин n= 32	15/46,9	17/53,1

Среди рассматриваемых больных 1 группы у большинства было ожирение 1 степени (ИМТ 30,0 – 34,9) – у 68 (64,2%) и избыточная масса тела (ИМТ 25,0 – 29,9) – у 16 (15,1%) больных (табл.5.2).

Таблица 5.2

Распределение больных 1 группы в зависимости от ИМТ

ИМТ	Число больных, абс.	%
ИМТ 25,0 – 29,9	16	15,1
ИМТ 30,0 – 34,9	68	64,2
ИМТ 35,0 – 39,9	14	13,2
ИМТ свыше 40,0	8	7,5

Ожирение 2 степени (ИМТ 35,0 – 39,9) было лишь у 14 (13,2%) больных, ожирение 3 степени (ИМТ свыше 40,0) – только у 8 (7,5%).

Избыточная масса тела и обусловленные этим метаболические и сосудистые нарушения нередко сопровождаются артериальной гипертензией, которую в наших наблюдениях отметили у 97 (91,5%) больных 1-й группы и лишь у 26 (43,3%) больных 2-й группы.

Для оценки абдоминального ожирения определяли показатель окружности талии (ОТ), который, как было доказано исследованиями с применением магнитно-резонансной томографии, коррелирует со степенью накопления жира в интра- и экстраабдоминальном пространстве [146] и косвенно отражает метаболические нарушения даже при нормальном ИМТ [5].

Установлено, что в наших наблюдениях ОТ был повышенным (ОТ $\geq$ 94 см у мужчин и $\geq$ 80 см у женщин) у 85 (51,2%) больных, в том числе у 20 (26,7%) больных псориазом до 40 лет и у 65 (71,4%) – старше 40 лет, при этом в 1 группе у больных с избыточной массой тела таких лиц было 66 (62,3%), во 2 группе у лиц с сохраненной массой тела такие пациенты также были – 19 (31,7%) (табл. 5.3). Среди рассматриваемых больных как в целом, так и в обеих группах сравнения преобладали женщины, особенно в возрастной группе старше 40 лет.

Таблица 5.3

Количество больных с повышенным показателем ОТ в группах сравнения в возрастных периодах до 40 лет и старше 40 лет

Группы сравнения/пол, абс./%	До 40 лет, с повышенным ОТ, абс./%	Старше 40 лет, с повышенным ОТ, абс./%
Всего больных, n= 166,	20/26,7	65/71,4
из них с повышенным ОТ:85/51,4		
мужчин n= 74	4	25
женщин n= 92	16	40
1 группа, n= 106, из них	15	51
с повышенным ОТ 66/		
62,3%		
мужчин n= 46	3	19
женщин n= 60	12	32
2 группа, n= 60, из них с	5	14
повышенным ОТ		
19/31,7		
мужчин n= 28	1	6
женщин n= 32	4	8

Известно, что абдоминальное ожирение является базовым компонентом метаболического синдрома, неизбежно ведет к инсулинорезистентности, которая не только усиливает нарушения метаболизма, но и, главное, приводит к выраженной дислипидемии (качественному и количественному изменению состава липидов) - атерогенной дислипидемии с характерной «липидной триадой»: гипертриглицеридемии, снижению уровня ХС ЛПВП, повышению фракций малых плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [4, 10, 22]. Доказано, что мелкие атерогенные частицы ЛПНП проникают в интиму сосудов, вызывая эндотелиальную дисфункцию [218, 242], что может, «наслаиваясь» на патогенетические механизмы формирования

псориатической сыпи, влиять не только на степень выраженности дерматоза, но и на эффективность проводимой терапии.

При анализе биохимических показателей выявлено, что уровень триглицеридов превышал нормативные показатели у большинства больных в сравниваемых группах – у 72 (67,9%) больных 1-й группы и у 39 (65%) больных – во 2-й группе. Показатели ХС ЛПВП также были выше нормативных показателей у всех больных псориазом, но у лиц с избыточной массой тела (1 группа) достоверно выше, чем у больных с сохраненной массой тела (2 группа) – у 83 (78,3%) и у 44 (73,3%) больных, соответственно.

Сравнительный анализ результатов биохимических исследований показал нарушения липидо-транспортной системы у больных псориазом, по сравнению со здоровыми лицами, но более выраженную у больных псориазом с избыточной массой тела (1 группа) (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Биохимические показатели у больных псориазом в группах сравнения

Показатель, измерения	единицы	1 группа, n=106	2 группа, n=60	Статистическая значимость различий, p
Глюкоза, ммоль/л		5,8±0,2*	4,78±0,1	0,76
Холестерин, ммоль/л		5,7*±0,02*	5,1±0,4	0,04
Триглицериды, ммоль/л		1,53±0,15*	0,95*±0,11	0,01
Индекс атерогенности		3,6±0,1	3,2±0,2	0,23
ХС ЛПНП, ммоль/л		3,8±0,1	3,5±0,3	0,64
ХС ЛПВП, ммоль/л		1,25±0,06	1,21±0,07	0,22
ХС ЛПОНП, ммоль/л		0,70±0,006	0,45±0,05	0,001

Примечание: * отмечены признаки, для которых выявлены статистически значимые ($p \leq 0,05$) различия между группами

Так, содержание триглицеридов у больных псориазом 1 группы на 53% превышало показатели контрольной группы (1,53 ммоль/л ±0,15 и 0,95

ммоль/л $\pm 0,11$; $p \leq 0,5$); холестерина – на 20% (5,7 ммоль/л $\pm 0,02$ и 5,1 ммоль/л $\pm 0,4$; $p \leq 0,05$); ЛПНП – на 19% (3,8 ммоль/л $\pm 0,12^*$ и 5,1 ммоль/л $\pm 0,4$; $p \leq 0,05$).

Одним из показателей метаболических нарушений является уровень С-пептида натошак, который в наших наблюдениях у больных 1 группы был достоверно выше, чем у больных 2 группы – $5,78 \pm 1,9$ пг/л и $5,12 \pm 1,1$ пг/л, соответственно ($p \leq 0,01$), и в обеих группах больных псориазом достоверно выше, чем в контрольной группе здоровых лиц – $2,8 \pm 1,1$ пг/л ($p \leq 0,05$).

Гипергликемию натошак выявили у 57 (34,3%) больных псориазом, в том числе у 46 (43,4%) больных 1-й группы и лишь у 11 (18,3%) – во 2-й группе.

Анализ гликемических кривых, непосредственно отображающих метаболические нарушения, у всех больных псориазом показал наличие метаболических нарушений, но более выраженными они были у больных псориазом с избыточной массой тела (табл. 5.5).

Таблица 5.5

Гликемические кривые у больных псориазом в группах сравнения

Тип кривой	1 группа, n=106	2 группа, n=60	Всего, n= 166
	абс./%	абс./%	абс./%
Плоский	29/27,4	10/16,7	39/23,5
Диабетический	57/53,8	15/25,0	72/43,4
Нормальный	20/18,8	35/58,3	55/33,1

Так, диабетический тип гликемической кривой выявлен у 72 (43,4%) больных, в том числе у 57 (53,8%) больных псориазом 1-й группы и лишь у 15 (25%) больных во 2-й группе; плоский тип – у 39 (23,5%) больных псориазом, в том числе у 29 (27,4%) больных псориазом с избыточной массой тела и лишь у 10 (16,7%) больных с нормальной массой тела. Нормальной гликемической кривой была у 55 (33,1%) больных псориазом, в

том числе у 35 (58,3%) больных 2 группы и лишь у 20 (18,8%) – в 1-й группе ($p \leq 0,05$).

Индекс НОМА, или индекс инсулинорезистентности был повышенным у 83 (50%) больных псориазом, в том числе у 72 (67,9%) больных псориазом с избыточной массой тела (1 группа) и у 11 (18,3%) больных псориазом 2 группы с сохраненной массой тела, нормальными показателями ИМТ, но повышенным показателем ОТ.

Таким образом, проведенные исследования выявили выраженные метаболические нарушения у больных псориазом с избыточной массой тела, особенно у лиц старше 40 лет, проявляющиеся дислипидемией, гиперхолестеринемией, гиперинсулинемизмом, абдоминальным ожирением, которые могут поддерживать хроническое рецидивирующее течение дерматоза и влиять на эффективность терапии. Выявленные изменения обосновывают целесообразность оптимизации и индивидуализации лечения больных псориазом с длительным применением в комплексной терапии дерматоза препаратов метаболического действия.

Выводы

1. Показано, что у больных псориазом ОТ был повышенным ($ОТ \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) у 85 (51,2%) больных, в том числе у 20 (26,7%) больных псориазом до 40 лет и у 65 (71,4%) – старше 40 лет, при этом в 1 группе у больных с избыточной массой тела таких лиц было 66 (62,3%), во 2 группе у лиц с сохраненной массой тела такие пациенты также были – 19 (31,7%).

2. У больных псориазом выявлены выраженные проявления дислипидемии, проявляющиеся повышением содержания триглицеридов, которые у больных 1 группы на 53% превышало показатели контрольной группы ($1,53 \text{ ммоль/л} \pm 0,15$ и $0,95 \text{ ммоль/л} \pm 0,11$; $p \leq 0,5$); холестерина – на

20% (5,7 ммоль/л $\pm$ 0,02 и 5,1 ммоль/л $\pm$ 0,4; $p \leq 0,05$); ЛПНП – на 19% (3,8 ммоль/л $\pm$ 0,12^х и 5,1 ммоль/л $\pm$ 0,4; $p \leq 0,05$). У больных псориазом с избыточной массой тела отмечены повышение уровня триглицеридов ($p<0,01$), ХС ЛПВП ($p<0,01$), более выраженные, по сравнению с больными с сохраненной массой тела., повышение уровня С-пептида ($p<0,01$)

3. Гипергликемия натощак выявлена у 46 (43,4%) больных с избыточной массой тела и лишь у 11 (18,3%) – в группе сравнения.

4. Установлено, что у больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела диабетический тип гликемической кривой выявлен у 13 (21,7%) больных, плоский тип – у 39 (36,8%) больных ($p<0,05$). Показаны особенности нарушений типов гликемических кривых у больных псориазом с избыточной массой тела, заключающиеся в увеличении диабетических и плоских типов ($p<0,01$)

5. Показано; что уровень С-пептида был повышен до $5,78 \pm 1,9$ ($p<0,01$).

6. Избыточная масса тела и обусловленные этим метаболические и сосудистые нарушения нередко сопровождаются артериальной гипертензией, которую в наших наблюдениях отметили у 97 (91,5%) больных 1-й группы и лишь у 26 (43,3%) больных 2-й группы.

Основные положения раздела отражены в следующих печатных работах:

1. Заблоцкая, А.Г. Особенности псориаза у лиц с избыточным весом [Текст] / А. Г. Заблоцкая // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 158 – 159.
2. Заблоцкая, А.Г. Особенности клиники и течения псориаза у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела [Текст] / А. Г. Заблоцкая // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. –Т. 22, № 1. – С. 93 – 95.
3. Заблоцкая, А.Г. Особенности метаболических нарушений у больных псориазом с избыточной массой тела [Текст] / А.Г. Заблоцкая //

Торсуевские чтения : сборник научно-практических работ. – Донецк, 2015. – Вып. 10. – С. 27 – 30.

4. Проценко, Т.В. Некоторые особенности обменных нарушений у больных хроническими дерматозами [Текст] / Т.В. Проценко, А.С., Черновол, А.Г. Заблоцкая // Торсуевские чтения : сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. – Вып. 13. – С. 34 – 41.

РАЗДЕЛ 6

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Современные стратегии лечения больных псориазом направлены на контроль за течением дерматоза, достижение стойкой и длительной ремиссии заболевания, предупреждение развития инвалидизирующих форм псориаза и сохранения качества жизни пациента [202, 212, 219, 240].

6.1. Методика лечения

В соответствие с утвержденными клиническими рекомендациями и протоколом лечения терапию проводили с учетом стадии псориаза и степени тяжести проявлений дерматоза [54, 77, 90].

Традиционная терапия включала седативные (таблетки валерианы – по 2 таблетки 3 раза в день 1 месяц), вазоактивные препараты (петоксифиллин по 0,05 мг 3 раза в день 1 месяц), гепатопротекторы (карсил или гепабене по 1 таблетке 3 раза в день 1 месяц), при прогрессировании – гипосенсибилизирующую терапию (препараты кальция, тиосульфата натрия, антигистаминные препараты), фототерапию, диету с ограничением животных жиров и экстрактивных веществ. Наружную противовоспалительную и рассасывающую терапию назначали в

соответствие с клинической стадией псориаза, особенностями морфологии сыпи и топографии процесса [1].

С учетом выявленных в процессе исследования данных комплексная терапия псориаза включала узкополосную фототерапию с длиной волны 311 нм, препарат метаболического действия – метформин, топический ингибитор кальциневрина – такродимус (0,1% мазь Протопик).

Узкополосную фототерапию 311 нм (UVB 311 nm) проводили с использованием аппарата «GH-8ST» (Германия), в режиме 3-4 процедуры в неделю, на курс 18-24 процедур. Мощность воздействия: стартовая доза - 0.231 Дж/см², каждая последующая процедура сопровождалась увеличением дозы на 0,2-0,4 до суммарной дозы - 1.367 Дж/см². Перед началом светолечения оценивали фототип кожи по Фицпатрику и индивидуальную фоточувствительность пациента к УФ-излучению с помощью дозиметра Горбачева – Дальфельда [35, 39].

Обоснованием использования именно УФВ фототерапии с узким спектром диапазона действия было то, что она, в отличие от широкополосной (селективной фототерапии с длиной волны 280-320 нм) и UVA-терапии (с длиной волны 320-400 нм), обладает низким кумулятивным эффектом и лучшим соотношением риск осложнений/польза [176, 177, 180 - 184].

Ранее проведенными исследованиями было доказано, что использование UVB 311 нм приводит к транзиторной локальной иммуносупрессии, подавляющей псоритическую гиперпролиферацию [191], подавлению иммунопатологической реакции в коже со снижением экспрессии Т-лимфоцитов (CD3+) в дермальном инфильтрате, усилением цитотоксической активности CD8 Т-лимфоцитов и снижением пролиферативной активности в виде нормальной экспрессии Ki 67 [9, 192, 193]. Показано, что UVB 311 нм приводит к редукции фосфорилирования сигнальных молекул (STAT-3 -signal transducer and activator of transcription 3,

β-дефенсин-2), при этом клиническое улучшение течения псориаза связано с супрессией Th17 и интерферона-I, II сигнальных путей [214, 223, 225 - 231].

Доказано, что регресс псориатических высыпаний под действием UVB фототерапии обусловлен уменьшением числа инфильтрирующих кожу Т-клеток, нормализацией морфологии кератиноцитов, стимулировании Т-клеточного апоптоза [183]. Большая часть UVB 311 нм проникает в дерму, и поэтому апоптоз происходит как в эпидермальных, так и в дермальных Т-клетках, что обуславливает их применение для лечения тяжелых форм псориаза с выраженной инфильтрацией в очагах. [176, 177, 195, 198, 199].

Препарат метаболического действия - метформин назначали в дозе 1000 мг 1 раз в сутки вечером в течение 3 месяцев.

Обоснованием использования метформина были его доказанные эффекты на метаболизм липидов плазмы крови, гиполипидемические и антиатерогенные эффекты, вазопротекторные свойства, способность снижать глюкозотоксичность и концентрацию свободных жирных кислот, снижать продукцию глюкозы печенью, влиять на эндотелиальную дисфункцию и сосудистую реактивность, улучшать реологические свойства крови [4, 20, 21, 48, 53, 58, 92, 101, 200].

0,1% мазь Протопик в этапном наружном лечении псориаза использовали 1 раз в день вечером ежедневно в течение 1 месяца, затем 1 раз в день вечером 2 раза в неделю до общей продолжительности лечения – 3 месяца.

Обоснованием использования топического такролимуса -0,1% мази Протопик были его доказанные эффекты локального иммуносупрессивного действия при очень низком показателе системной абсорбции [27, 80, 81, 126, 188, 209]. Характерной особенностью топического такролимуса, в отличие от топических кортикостероидов, является принципиально иной механизм лечебного действия на подавление местного иммунитета, заключающееся в том, что активный комплекс препарата связывается с цитозольным белком,

отвечающим за внутриклеточную куммуляцию препарата, специфически и конкурентно взаимодействует с кальциневрином, что приводит к кальцизависимому подавлению Т-клеточных сигнальных путей трансдукции и транскрипции дискретной группы лимфокинных генов, что в итоге снижает активацию Т-клеток и подавляет каскад цитокиновых реакций в коже [202, 206, 223, 237].

В зависимости от метода лечения 106 больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями были разделены методом случайной выборки на 2 терапевтические группы. Основная группа (66 больных) – лечились по разработанной методике, с включением в комплексную терапию узкополосной фототерапии, препарата метаболического действия – метформина, топического ингибитора кальциневрина – такролимуса мази. Группа сравнения (40 больных) – получали только традиционную комплексную терапию. Обе группы были репрезентативны по основным сравниваемым параметрам.

Эффективность лечения оценивали по регрессу псориазных высыпаний, динамике клинико-лабораторных показателей, продолжительности ремиссии и количеству рецидивов в течение 3-х летнего периода наблюдения.

6.2. Результаты лечения

6.2.1. Ближайшие

Переносимость лечения у всех больных была удовлетворительной. Мониторинг общеклинических анализов не выявил изменений со стороны формулы крови или биохимических показателей у наблюдаемых пациентов в процессе лечения. Побочных эффектов или осложнений не отмечено ни в одном из 166 наблюдений.

Регресс клинических симптомов псориаза (PASI 75%) наблюдали у всех больных, однако более отчетливым он был в основной группе, комплексная терапия которых проведена по разработанному методу.

Проведенный анализ ближайших и отдаленных результатов показал преимущество сочетанного использования узкополосной фототерапии, метформина и топического применения такролимуса в комплексном лечении больных псориазом с избыточной массой тела. PASI 75% после 16 процедур узкополосной терапии достигнута у 56 (84,8%) больных основной группы.

Полная ремиссия в конце курса лечения достигнута у 56 (52,8%) больных псориазом, но в основной группы таких больных было 46 (69,7%), а в группе сравнения - лишь у 10 (25%) больных (табл.6.1).

Таблица 6.1

Ближайшие результаты лечения у больных псориазом в группах сравнения

Результат/ Группы сравнения	Всего больных, n= 106 абс/%	Основная группа, n= 66, абс/%	Группа сравнения, n= 40, абс/%
Клиническая ремиссия	56/52,8	46/69,7	10/25,0
Значительное улучшение	28/26,4	14/21,2	14/35,0
Улучшение	22/20,8	6/9,1	16/40,0

Значительное улучшение наблюдали у 28 (26,4%) больных, в том числе у 14 (21,2%) больных основной группы и у 14 (35%) больных в группе сравнения.

Наряду с активным регрессом всех компонентов сыпи, отмечалось улучшение сравниваемых параметров состояния кожи. Так, показатели гидратации кожи в сравниваемых группах после лечения увеличились в 2-2,5 раза – в основной группе – с $25,6 \pm 2,45$ у.е. до $62,5 \pm 4,11$ у.е. ($p \leq 0,05$), в группе сравнения – с $23,2 \pm 2,19$ у.е. до $51,3 \pm 3,69$ у.е. ($p = 0,04$); вискоэластичность – с $39,4 \pm 2,85$ у.е. до $44,6 \pm 3,17$ у.е. ($p \leq 0,02$), и с $31,5 \pm 2,76$ у.е. до $41,2 \pm 2,95$ у.е. ($p \leq 0,05$), соответственно.

Обращала внимание тенденция к изменению дермоскопических признаков в процессе регресса дерматоза при успешной терапии. Наиболее показательной динамика была именно по сосудистому признаку.

Дермоскопический сосудистый индекс снизился в процессе лечения с $2,85 \pm 1,12$ балла до $0,6 \pm 0,1$ балла, $p < 0,05$ у больных основной группы и с $2,75 \pm 1,2$ балла до $1,6 \pm 0,1$ балла, $p = 0,02$ у больных в группе сравнения. Обращало внимание, что сосудистый дермоскопический признак сохранялся даже на фоне полной клинической ремиссии у 12 (18,2%) больных основной группы и у 15 (37,5%) больных группы сравнения. Сохраняющиеся после клинического регресса дермоскопические капиллярные признаки в последующем сопровождалась у этих больных менее продолжительной ремиссией и более быстрому развитию рецидивов.

Клинический регресс элементов сыпи сопровождался улучшением биохимических параметров, более выраженному у больных основной группы, леченных по разработанной методике. Так, нормализация метаболических нарушений через 3 месяца после лечения отмечена у 48 (72,7%) больных основной группы и лишь у 21 (52,5%) больных в группе сравнения.

После лечения ИМТ снизился в 1,5 раза ($p \geq 0,02$) у 38 (57,6%) основной группы и у 12 (30%) больных группы сравнения; ОТ уменьшился в 1,3 раза ($p=0,02$) у 39 (59,1%) больных основной группы и у 11 (27,5%) больных группы сравнения. Уровень триглицеридов нормализовался ($p \geq 0,02$) у 58 (87,9%) больных основной группы и у 21 (52,5%) больных группы сравнения. Показатели ХС, ЛПВП, ЛПНП нормализовались или имели выраженную тенденцию к нормализации у 51 (77,3%) больных основной группы и лишь у 19 (47,5%) больных группы сравнения ($p \geq 0,05$).

Индекс НОМА через 3 месяца снизился у 45 (42,5%) больных, в том числе у 34 (51,2%) больных основной группы, леченных по разработанной методике и лишь у 11 (27,5%) больных группы сравнения, получавших традиционную терапию ($p \geq 0,02$).

6.2.2. Отдаленные результаты лечения

Однако наиболее значимые отличия отмечены при анализе отдаленных результатов лечения в течение 3 лет наблюдения. Так, ремиссия в течение года была у 90 (84,9%) больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями, но при этом у 62 (93,9%) больных основной группы и лишь у 28 (70%) больных в группе сравнения. Ремиссия от 1 года до 2-х лет наблюдали у 65 (61,3%) больных, в том числе у 46 (69,7%) больных основной группы и лишь у 19 (47,5%) больных в группе сравнения (табл. 6.2.).

Таблица 6.2

Продолжительность ремиссии после лечения в группах сравнения

Продолжительность	Всего, n=106, абс/%	Основная, n=66,	Группа сравнения, n=40,
ь			

ремиссии / Группы сравнения		абс/%	абс/%
В течение года	90/84,9	62/93,9	28/70,0
От 1 года до 2 лет	65/61,3	46/69,7	19/47,5
Более 2 лет	49/46,2	38/57,6	11/27,5

Ремиссия в течение 2-х и более лет была у 49 (46,2%) больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями, при этом в основной группе – у каждого второго пролеченного больного – у 38 (57,6%), а в группе сравнения – лишь у каждого третьего – у 11 (27,5%).

Обращало внимание, что ежегодные рецидивы были реже у больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями, комплексная терапия которых проводилась по разработанной методике и включала препарат метаболического действия – метформин (в течение 3-х месяцев), узкополосную фототерапию с длиной волны 311 нм и топический ингибитор кальциневрина - такролимус (в течение 3-х месяцев). Так, ежегодные рецидивы констатировали у 28 (26,4%) больных псориазом с избыточной массой тела, в том числе у 12 (18,2%) больных основной группы и у 16 (40%) больных группы сравнения. Более 2-х рецидивов в год было у 8 (7,5%) больных - у 8 (20%) больных группы сравнения, леченной традиционно, и ни у одного из 66 больных основной группы, получавших лечение по разработанной методике (табл. 6.3.)

Таблица 6.3

Отдаленные результаты лечения в группах сравнения

Число рецидивов / Группы сравнения	Всего, n=106, абс/%	Основная, n=66, абс/%	Группа сравнения, n=40, абс/%
Ежегодные	28/26,4	12/18,2	16/40,0

Более рецидивов в год	2-х	8/7,5	-	8/20,0
--------------------------	-----	-------	---	--------

Таким образом, применение в комплексной терапии псориаза узкополосной фототерапии в сочетании с метформином и топическим ингибитором кальциневрина хорошо переносится больными и обеспечивает более выраженный терапевтический эффект и большую продолжительность ремиссии.

Выводы

1. Разработан комплексный метод лечения больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями, включающий, наряду с традиционной, узкополосную фототерапию, препарата метаболического действия - метформин, топический ингибитор кальциневрина – такролимус мазь, отличается хорошей переносимостью и высокой эффективностью.
2. Внедрение разработанного метода лечения больных псориазом с избыточной массой тела обеспечивает достижение полной клинической ремиссии у 56 (52,8%) больных псориазом, но в основной группы таких больных было 46 (69,7%), а в группе сравнения - лишь у 10 (25%) больных.
3. Активный клинический регресс сыпи сопровождался улучшением биофизических параметров кожи: показатели гидратации кожи в сравниваемых группах после лечения увеличились в 2-2,5 раза – в основной группе – с $25,6 \pm 2,45$ у.е. до $62,5 \pm 4,11$ у.е. ($p \leq 0,05$), в группе сравнения – с $23,2 \pm 2,19$ у.е. до $51,3 \pm 3,69$ у.е. ($p = 0,04$); вязкоэластичность – с $39,4 \pm 2,85$ у.е. до $44,6 \pm 3,17$ у.е. ($p \leq 0,02$), и с $31,5 \pm 2,76$ у.е. до $41,2 \pm 2,95$ у.е. ($p \leq 0,05$), соответственно.

4. Дермоскопический сосудистый индекс снизился в процессе лечения с $2,85 \pm 1,12$ балла до $0,6 \pm 0,1$ балла, $p < 0,05$ у больных основной группы и с $2,75 \pm 1,2$ балла до $1,6 \pm 0,1$ балла, $p = 0,02$ у больных в группе сравнения; сохранялся на фоне полной клинической ремиссии у 12 (18,2%) больных основной группы и у 15 (37,5%) больных группы сравнения.
5. Нормализация метаболических нарушений через 3 месяца после лечения отмечена у 48 (72,7%) больных основной группы и лишь у 21 (52,5%) больных в группе сравнения.
6. ИМТ после лечения снизился в 1,5 раза ($p \geq 0,02$) у 38 (57,6%) основной группы и у 12 (30%) больных группы сравнения; ОТ уменьшился в 1,3 раза ($p = 0,02$) у 39 (59,1%) основной группы и у 11 (27,5%) больных группы сравнения.
7. Уровень триглицеридов нормализовался ($p \geq 0,02$) у 58 (87,9%) больных основной группы и у 21 (52,5%) больных группы сравнения. Показатели ХС, ЛПВП, ЛПНП нормализовались или имели выраженную тенденцию к нормализации у 51 (77,3%) больных основной группы и лишь у 19 (47,5%) больных группы сравнения ($p \geq 0,05$).
8. Индекс НОМА через 3 месяца снизился у 45 (42,5%) больных, в том числе у 34 (51,2%) больных основной группы, леченных по разработанной методике и лишь у 11 (27,5%) больных группы сравнения, получавших традиционную терапию ($p \geq 0,02$).
9. Ремиссия в течение года была у 90 (84,9%) больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями, но при этом у 62 (93,9%) больных основной группы и лишь у 28 (70%) больных в группе сравнения.

10. Ремиссия в течение 2-х и более лет была у 49 (46,2%) больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями, при этом в основной группе – у каждого второго пролеченного больного – у 38 (57,6%), а в группе сравнения – лишь у каждого третьего – у 11 (27,5%).
11. Ежегодные рецидивы констатировали у 28 (26,4%) больных псориазом с избыточной массой тела, в том числе у 12 (18,2%) больных основной группы и у 16 (40%) больных группы сравнения. Более 2-х рецидивов в год было у 8 (7,5%) больных - у 8 (20%) больных группы сравнения, леченной традиционно, и ни у одного из 66 больных основной группы, получавших лечение по разработанной методике.

Основные положения данного раздела отражены в следующих печатных работах:

1. Проценко, О.А. Сравнительный анализ эффективности UVB 311 nm в комплексном лечении хронических дерматозов [Текст] / О.А. Проценко, А.С. Черновол, Ю.Л. Осовецкая, А.Г. Костюкова // Питання експериментальної та клінічної медицини: збірник статей. – Донецьк, 2012. – Вип. 16, Т. 1. – С. 98 – 101.
2. Проценко, О.А. Влияние узкополосной фототерапии на состояние кожи больных атопическим дерматитом и псориазом [Текст] / О.А. Проценко, А.С. Черновол, А.Г. Костюкова // Питання експериментальної та клінічної медицини: збірник статей. – Донецьк, 2013. – Вип. 17, Т. 2. – С. 144 – 148.
3. Заблоцкая, А.Г. Оптимизация лечения псориаза с использованием метформина и узкополосной фототерапии [Текст] / А.Г. Заблоцкая // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2017. – № 1 (15). – С. 10 – 13.

4. Заблоцкая, А.Г. Сравнительные аспекты течения и лечения псориаза у больных с избыточной массой тела [Текст] / А.Г.Заблоцкая // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2017. – № 2 (16). – С. 21 – 25.
5. Заблоцкая, А.Г. Оптимизация лечения псориаза с использованием метформина и узкополосной фототерапии [Текст] / А.Г.Заблоцкая // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2017. – № 1 (15). – С. 10 – 13.
6. Заблоцкая, А.Г. Сравнительные аспекты течения и лечения псориаза у больных с избыточной массой тела [Текст] / А.Г.Заблоцкая // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2017. – № 2 (16). – С. 21 – 25.
7. Проценко, О.А. Динамика параметров кожи у больных псориазом в процессе UVB терапии [Текст]/ О.А.Проценко, И.Н. Бондаренко, А.Г. Заблоцкая // Торсуєвські читання : збірник науково-практичних робіт. – Донецьк, 2013. – Вип. 7. — С. 28 – 32.
8. Проценко, Т.В. Опыт UVA-фототерапии ладонно-подошвенного псориаза [Текст] / Т.В. Проценко, А.Г. Заблоцкая, С.А. Боряк // Торсуевские чтения : сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. – Вып. 12. – С. 83 – 90.

РАЗДЕЛ 7

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Частота встречаемости псориаза (до 4% популяции), преимущественное поражение лиц трудоспособного возраста, хроническое рецидивирующее течение с риском инвалидизации объясняет актуальность и практическую значимость проблемы [18, 27, 201 и др.]).

Псориаз в настоящее время рассматривают как патологию с системным поражением соединительной ткани, что обуславливает его коморбидность с различной соматической патологией, среди которой особое место занимают метаболические нарушения, одним из проявлений которых является избыточная масса тела [67, 136, 167, 198].

Известно, что избыточная масса тела и связанные с этим метаболические нарушения сопровождаются развитием микроциркуляторных нарушений и воспалительных процессов в соединительной ткани, что, в свою очередь, оказывает влияние на морфо-функциональные изменения кожи, может влиять на выраженность псориазных высыпаний и их ответную реакцию на лечение [15, 45, 67, 89].

В то же время до настоящего времени лишь единичные работы посвящены изучению особенностей течения псориаза у лиц с избыточной массой тела, разработанные протоколы лечения больных не учитывают этих изменений.

Псориаз признан хроническим системным иммуновоспалительным заболеванием, развивающимся на определенной генетической основе, являющийся одной из клинических форм иммунометаболических нарушений, наряду с гипертонической болезнью, атеросклерозом, сахарным диабетом 2-го типа, инсулинорезистентностью, ожирением и т.п.

Ассоциированные с псориазом заболевания, протекающие скрыто, имеют большое прогностическое значение для жизни и здоровья больного, чем легкие и даже среднетяжелые и тяжелые формы псориаза [56, 78, 97, 204].

Понимание роли системного иммунозависимого воспаления и инсулинорезистентности в патогенезе псориаза может способствовать оптимизации терапии дерматоза с использованием специфических препаратов метаболического действия.

Достижения последних десятилетий в изучении патогенеза псориаза позволили разработать стандарты и протоколы лечения дерматоза с использованием болезнь-модифицирующих терапевтических воздействий, к которым относят биологическую терапию (имфликсимаб, устеникумамб и др.), фототерапию (UVB 311 nm; UVA 320-400 nm), супрессивную системную (метотрексат и др.) и наружную терапию (топические ингибиторы кальциневрина, топический кальципотриол, топические глюкокортикостероиды) [2, 29; 58, 79].

В то же время «соматический профиль» современного пациента,отягощенный наследственной предрасположенностью, имеющимися или перенесенными заболеваниями, наличием коморбидной патологии и преморбидных состояний, к которым относят и метаболические нарушения, требуют оптимизации и индивидуализации терапевтических подходов [36,69, 86, 145].

В связи с изложенным, представляется важной оценка эффективности разработанного комплексного метода лечения больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями с применением, наряду с традиционной терапией, узкополосной фототерапии, препаратов метаболического действия (метформина) и топических ингибиторов кальциневрина (ТИКН).

Цель исследования: повышение эффективности лечения псориаза у больных с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела на

основании изучения их влияния на клинические проявления, течение и патогенез дерматоза путем применения в комплексном лечении узкополосной фототерапии, препаратов метаболического действия (метформина) и топических ингибиторов кальциневрина (такролимус мази).

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Провести клинико-эпидемиологический анализ особенностей псориаза у больных с избыточной массой тела.
2. Изучить биофизические и дермоскопические изменения пораженной кожи у больных псориазом с избыточной массой тела.
3. Исследовать показатели биохимического гомеостаза и метаболических нарушений у больных псориазом с избыточной массой тела.
4. Провести сравнительный анализ биофизических, дермоскопических, биохимических и метаболических показателей у больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела.
4. Разработать комплексный метод лечения больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела с применением узкополосной фототерапии, препаратов метаболического действия (метформин) и топических ингибиторов кальциневрина (такролимус мази).
5. Оценить эффективность разработанного метода лечения больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела и внедрить его в практику здравоохранения.

Научная новизна работы

Вскрыты особенности клинических проявлений и течения псориаза у больных с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела.

Впервые выявлены особенности биофизических изменений кожи у больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела.

Впервые вскрыты особенности дермоскопических изменений пораженной кожи у больных псориазом и метаболическими нарушениями и показана роль этих изменений в оценке эффективности терапии.

Впервые установлены особенности метаболических нарушений у больных псориазом с избыточной массой тела.

Обоснован и разработан оригинальный комплексный метод лечения псориаза у больных с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела с применением, наряду с традиционной терапией, узкополосной фототерапии, препаратов метаболического действия (метформин), топических ингибиторов кальциневрина (такролимус мазь).

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана значимость метаболических нарушений и избыточной массой тела в тяжести клинических проявлений и течения псориаза. Установлены биофизические и дермоскопические особенности пораженной кожи у больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела и показана их взаимосвязь с клиническими проявлениями дерматоза. Разработан, обоснован и внедрен в практику комплексный метод лечения больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела, включающий, наряду с традиционным лечением, узкополосную фототерапию, препараты метаболического действия (метформин) и топические ингибиторы кальциневрина (такролимус мазь).

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера МЗ ДНР (акт внедрения от 03.07.2018г.), Республиканского клинического

дерматовенерологического центра МЗ ДНР (акт внедрения от 05.07.2018 г.), городского дерматовенерологического диспансера г. Снежное (акт внедрения от 10.07.2018 г.), городского дерматовенерологического диспансера г. Макеевка (акт внедрения от 06.07.2018 г.), городского дерматовенерологического диспансера г. Горловка (акт внедрения от 09.07.2018 г.).

При проведении работы для характеристики изучаемой группы больных использовали клинические методы; антропометрические – для определения избыточной массы тела; лабораторно-диагностические - для определения метаболических нарушений у больных псориазом с избыточной массой тела; инструментальные - для оценки особенностей биофизических параметров кожи; статистические - для обработки полученных результатов.

Исследования проведены у 166 больных псориазом в возрасте от 21 года до 65 лет, разделенных в соответствии с целью и задачами исследования на две группы: 1 группа – 106 больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела (индекс массы тела – $ИМТ \geq 30,0$), в том числе 60 женщин и 46 мужчин; 2 группа – 60 больных псориазом с сохраненной массой тела, в том числе 32 женщины и 28 мужчин. В группах сравнения анализировали факторы и возраст дебюта псориаза, количество и продолжительность рецидивов, степень тяжести псориаза по индексу PASI, биофизические и дермоскопические особенности пораженной и непораженной кожи; проводили общеклинические и инструментальное обследование, в том числе УЗИ органов малого таза, брюшной полости, щитовидной железы, исследовали окружность талии (О/Т), определяли уровень триглицеридов, холестерина, липопротеидов высокой плотности, глюкозу крови, характер гликемических кривых, уровень С-пептида по стандартным протоколам.

В последующем 106 больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела методом случайной выборки были разделены на 2 терапевтические группы. Основная группа (66 больных) -

лечились по разработанной методике с включением в комплексную терапию узкополосной фототерапии, препарата метаболического действия – метформина и топического ингибитора кальциневрина – 0,1% мази такролимус; группа сравнения (40 больных) – получали только традиционную терапию. Обе группы были репрезентативны по основным сравниваемым параметрам. Эффективность лечения оценивали по регрессу псориатических высыпаний, продолжительности ремиссии и количеству рецидивов в течение 3-х летнего периода наблюдения.

Вскрыты особенности клиники и течения псориаза у больных с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями. Показано, что у больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела более выраженный наследственный фактор, более частая связь дебюта и обострений дерматоза со стрессом и гормональными нарушениями.

У больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями чаще были тяжелое и среднетяжелое течение дерматоза, чем у больных с сохраненной массой тела – у 95 (89,7%) и 43(71,7%) больных соответственно; у большей части больных выявляли предикторы более тяжелого течения дерматоза (поражение волосистой части головы, крупных складок, ладоней, подошв) – у 69 (65,1%) и 14 (23,3%) больных соответственно; более частое псориатическое поражение суставов – у 9 (8,4%) и 3 (5%) больных соответственно. Патология репродуктивной системы (нарушения менструального цикла, поликистоз яичников, эндометриоз) выявлены у 43 (40,9%) больных псориазом женщин с избыточной массой тела и лишь у 8 (13,3%) – в группе сравнения.

У больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела установлены более выраженные биофизические изменения пораженной кожи, проявляющиеся выраженным сосудистым дерматоскопическим признаком ($p<0,001$), , снижением гидратации – ($p<0,05$) и вискоэластичности пораженной кожи ($p<0,01$), увеличение сухости и эритемы ($p<0,01$).

У больных псориазом с избыточной массой тела отмечены повышение уровня триглицеридов ($p<0,01$), ХС ЛПВП ($p<0,01$), более выраженные, по сравнению с больными с сохраненной массой тела. Гипергликемия натощак выявлена у 46 (43,4%) больных с избыточной массой тела и лишь у 11 (18,3%) – в группе сравнения.

Установлены особенности нарушений типов гликемических кривых у больных псориазом с избыточной массой тела, заключающиеся в увеличении диабетических и плоских типов ($p<0,01$), повышение уровня С-пептида ($p<0,01$).

Разработан оригинальный комплексный метод лечения больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела, заключающийся в применении, наряду с традиционной, узкополосной фототерапии, препарата метаболического действия (метформина) и топического ингибитора кальцеврина (мази такролимус). Внедрение разработанного метода лечения показало хорошую переносимость, большую эффективность ($p<0,01$), увеличение продолжительности ремиссии в 2,5 раза ($p<0,05$).

Показано, что наряду с клинической эффективностью, внедрение разработанного способа лечения сопровождалось тенденцией к нормализации нарушенных метаболических изменений, дермоскопических и биофизических параметров кожи.

Под наблюдением было 166 больных псориазом, в возрасте от 21 года до 65 лет, в том числе 106 больных псориазом с избыточной массой тела (индекс массы тела $\geq 30,0$) (1-я группа) и 60 больных псориазом с сохраненной массой тела (2-я группа).

На первом этапе работы в группах сравнения анализировали факторы дебюта псориаза, степень тяжести клинических проявлений по индексу PASI, при этом легким расценивали псориаз при индексе PASI до 20, среднетяжелым – при PASI от 20 до 40, тяжелым – при PASI свыше [2, 89]. В соответствии с протоколами проводили общеклиническое и

инструментальное обследование, в т.ч. ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, щитовидной железы. Исследовали окружность талии (ОТ), определяли уровень триглицеридов, ХС ЛПВП, глюкозы крови и характер гликемических кривых, уровень С-пептида по стандартным протоколам, определяли артериальное давление.

Биофизические параметры кожи включали определение гидратации методом корнеометрии (в усл. ед.), вискоэластичности кожи методом кутометрии (в усл. ед.), эритемы методом мексаметрии (в усл. ед.) при помощи приборно-диагностического комплекса для исследования состояния кожи MultiSkinTestCenter MC 900, Германия). Определение состояния кожи проводили до- и после лечения. Контрольной группой послужили результаты обследования 10 здоровых лиц.

Дермоскопическое исследование проводили с помощью дерматоскопа FotoFinderSystemsGmbH, handyscopeforiPhone 5 (Германия) и HIENEDELTA 20© (Германия). В качестве иммерсионных средств для дермоскопии использовали 70% спирт или гель для ультразвуковой диагностики. Определяли сосудистый, пигментный и роговой дермоскопические признаки, степень выраженности которых обозначали баллами от 0 до 3 баллов, где 0 балл – признак отсутствовал, 1 балл – признак не выражен, 2 балла – умеренно выраженный признак, 3 балла – резко выраженный. Дермоскопическая картина сопоставлена с динамикой клинических изменений пораженной кожи у этих же больных. Все параметры измеряли в динамике: до лечения, через 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения.

Все пациенты подвергались комплексному клинико-лабораторному обследованию с определением общего анализа крови, билирубина и его фракций, аланин- и аспаратаминотрансферазы, глюкозы, креатинина, холестерина, фракций липидов высокой и низкой плотности, гормонов щитовидной железы, яичников и надпочечников. Оценивали их в соответствии с общепринятыми нормами, в соответствие международной системе единиц.

По показаниям проведены инструментальные исследования: ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости (печени, почек, поджелудочной железы) и органов малого таза; магнитно-резонансная терапия головы, ультразвуковая диагностика головы и шеи, фиброгастродуоденоскопия, рентгенография легких, эхокардиография.

Все пациенты консультированы по показаниям терапевтом, гастроэнтерологом, кардиологом, эндокринологом.

В последующем 106 больных псориазом с избыточной массой тела были разделены методом случайной выборки на 2 терапевтические группы: основная (66 больных) – лечились по разработанной методике, с включением в комплексную терапию узкополосной фототерапии, препарата метаболического действия – метформина, топического ингибитора кальциневрина – такролимуса мази. Группа сравнения (40 больных) – получали только традиционную комплексную терапию. Обе группы были репрезентативны по основным сравниваемым параметрам.

Эффективность лечения оценивали по регрессу псориазных высыпаний, динамике клинико-лабораторных показателей, продолжительности ремиссии и количеству рецидивов в течение 3-х летнего периода наблюдения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением пакета программ “Microsoft Excel 2007” на персональном компьютере.

При анализе результатов исследования были использованы методы биостатистики пакета прикладных программ «Statisticaforwindows» 10. Так как анализируемые данные отличались от закона нормального распределения, при сравнении средних значений количественных показателей для трех и более выборок, был использован метод множественных сравнений Крускала–Уоллиса. При изучении динамики изменения средних значений в исследуемых группах использовали Т-критерий Вилкоксона для двух зависимых (сопряженных) выборок. При

проведении сравнения распределения значений качественных признаков более, чем в два уровня либо сравнения трех и более групп использовался критерий χ^2 . Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$. В работе количественные признаки приведены в форме среднего арифметического $\bar{X}$ и ошибки ($\pm m$) среднего, а также медианы, минимума и максимума значения переменных. Для представления качественных признаков использовали показатель частоты встречаемости, который выражали в относительной частоте P (в %) и ее стандартной ошибке $\pm m$ [95].

Сравнительный анализ анамнестических данных показал, что наследственный фактор чаще был отмечен у больных псориазом с избыточной массой тела – в 1-й группе, чем во 2-й – 19 (17,9%) и 6 (10%) больных соответственно. У женщин с избыточной массой тела дебют псориаза почти в 2 раза чаще был связан с менархе, при этом у 9 (64,3%) из них первые высыпания были на волосистой части головы и расценены первоначально как себорея.

Стресс как фактор дебюта дерматоза был у 36 (33,9%) больных 1-й группы и лишь у 15 (25%) больных 2-й группы. Фокальная инфекция предшествовала дебюту псориаза несколько чаще у больных 2-й группы, чем 1-й: 7 (21,8%) и 8 (13,3%) больных соответственно. Сезонность течения дерматоза с обострениями в осенне-зимний период была одинаково частой в обеих группах – 61 (57,5%) и 32 (53,3%) больных, соответственно.

Бляшечный псориаз был преимущественной клинической формой дерматоза в обеих группах – у 91 (85,8%) больных 1-й группы и у 42 (70%) больных во 2-й группе.

Особую клиническую значимость представляет сравнение по предикторам тяжести течения псориаза. Так, поражение ладоней, подошв, волосистой части головы было у 69 (65,1%) больных 1-й группы и лишь у 14 (23,3%) – во 2-й группе сравнения.

Среднетяжелый и тяжелый псориаз (PASI выше 20 баллов) был у 95 (89,7%) больных псориазом с избыточной массой тела и лишь у 43 (71,7%) – во 2-й группе.

Псориатический артрит был у 9 (8,4%) больных 1-й группы и лишь у 3 (5%) – во 2-й группе.

Патология репродуктивной системы (нарушения менструального цикла, поликистоз яичников, эндометриоз, фибромиомы) выявлены у 43 (40,9%) 1-й группы и лишь у 8 (13,3%) – во 2-й группе.

Важным показателем, отражающим развитие метаболических нарушений, в соответствии с современными критериями, является окружность талии (ОТ), показатель которой был повышенным у 41 (89,1%) из 46 мужчин и у 56 (93,3%) из 60 женщин 1-й группы, в то время как во 2-й группе – лишь у 18 (56,3%) из 32 женщин и у 11 (39,3%) из 28 мужчин.

Среди всех изученных дерматоскопических признаков наиболее информативным с точки зрения оценки эффективности и прогноза терапии оказался сосудистый признак. Он проявлялся в виде гомогенных красных гранул, красных точек и глобул, запятых, кольцевидных фокусов эритемы у всех обследованных больных, был максимально выраженным в прогрессирующей стадии, значительно уменьшался в стационарной стадии, сохранялся у части пациентов даже при полном клиническом регрессе псориатической бляшки. Так, максимально выраженным сосудистый дерматоскопический признак был при прогрессирующей стадии дерматоза, динамически снижался в процессе регресса псориатической бляшки – с $2,85 \pm 1,12$ балла до $0,6 \pm 0,1$ балла ($p \leq 0,05$). Но особый клинический интерес представлял тот факт, что даже на фоне полного клинического регресса высыпаний через 1 месяц дерматоскопический сосудистый признак определялся, хотя и был минимально выраженным – $0,6 \pm 0,01$ балла у больных в группе сравнения и $0,3 \pm 0,05$ балла – у больных, леченных по разработанной методике ($p \leq 0,001$).

При анализе исходного состояния кожи отмечено, что различной степени сухость кожи не только в местах высыпаний, но и на видимо неизменной коже имели все 166 включенных в исследование больных. Однако выраженную сухость кожи (3 балла) имели 89 из 106 больных псориазом с избыточной массой тела (средний балл $2,84 \pm 0,75$) и лишь 18 из 60 больных – во 2-й группе (средний балл $2,11 \pm 0,42$). Показатель гидратации кожи в очагах псориаза был более, чем в 2 раза ниже у больных 1-й группы, по сравнению с показателями больных 2-й группы ($p \leq 0,01$), а на видимо неизменной коже – в 1,6 раз ($p \leq 0,05$). Следует отметить, что степень выраженности сухости кожи зависела не столько от тяжести псориаза, сколько от топографического региона, пола, возраста пациента, но во всех наблюдениях у больных псориазом с избыточной массой тела эти показатели были существенно ниже, чем у больных псориазом с сохраненной массой тела.

Гидратация кожи у больных псориазом была снижена на 54% у больных 1-й группы и на 40% – у больных 2-й группы и составила $18,8 \pm 0,8$ и $21,1 \pm 1,1$, соответственно ($p \leq 0,05$).

Эритема кожи у больных псориазом с избыточной массой тела на 48,9% превышала показатели больных 2-й группы ($p \leq 0,01$).

Показатель вискоэластичности, отражающий состояние дермы и степень воспалительной инфильтрации в ней, был несколько выше у больных 1-й группы ($p \leq 0,01$). Обращало внимание изменение pH кожи у больных псориазом, особенно у лиц с избыточной массой тела.

Уровень триглицеридов превышал нормативные показатели у большинства больных в сравниваемых группах – у 72 (67,9%) больных 1-й группы и у 39 (65%) – во 2-й группе. Показатели ХС ЛПВП также были выше нормативных показателей у всех больных псориазом, но у лиц с избыточной массой тела достоверно выше, чем у больных с сохраненной массой тела – у 83 (78,3%) и у 44 (73,3%) больных.

Артериальную гипертензию наблюдали у 97 (91,5%) больных 1-й группы и лишь у 26 (43,3%) больных 2-й группы.

Гипергликемию натощак выявили у 46 (43,4%) больных 1-й группы и лишь у 11 (18,3%) – во 2-й группе. Диабетический тип гликемической кривой выявлен у 52 (49,1%) больных псориазом 1-й группы и у 13 (21,7%) больных во 2-й группе; плоский тип – у 39 (36,8%) и 14 (23,3%) больных соответственно. Сохраненной гликемическая кривая была у большинства больных псориазом с нормальной массой тела – у 33 (55,0%) и лишь у 15 (14,1%) – в 1-й группе ($p \leq 0,05$).

Уровень С-пептида у больных 1-й группы был достоверно выше, чем во 2-й группе: $5,78 \pm 1,9$ пг/мл и $5,12 \pm 1,1$ пг/мл, соответственно ($p \leq 0,01$).

Выявленные изменения послужили обоснованием разработки комплексного метода лечения больных бляшечным псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела с применением узкополосной фототерапии, препарата метаболического действия метформина и топического ингибитора кальциневрина – такролимус мази.

В зависимости от метода лечения 106 больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями были разделены методом случайной выборки на 2 терапевтические группы. Основная группа (66 больных) – лечились по разработанной методике, с включением в комплексную терапию узкополосной фототерапии, препарата метаболического действия – метформина, топического ингибитора кальциневрина – такролимуса мази. Группа сравнения (40 больных) – получали только традиционную комплексную терапию. Обе группы были репрезентативны по основным сравниваемым параметрам.

Узкополосную фототерапию UVB 311 нм проводили с помощью фототерапевтического аппарата GH-8 ST (CosmedicoMedizintechnikGmbH, Steinkirching 56 D-78056 Villingen-Schwenningen, Германия). Процедуры проводили 3-4 раза в неделю, на курс 16-20 процедур. Стартовая доза воздействия, в зависимости от фототипа кожи, варьировала от 0,1 Дж/см кв.

до 0,4 Дж/см кв., последующее повышение разовой дозы было на 0,036-0,2 Дж/см кв., до суммарной дозы не более 28 Дж/см кв.

Обоснованием использования именно УФВ фототерапии с узким спектром диапазона действия было то, что она, в отличие от широкополосной (селективной фототерапии с длиной волны 280-320 нм) и UVA-терапии (с длиной волны 320-400 нм), обладает низким кумулятивным эффектом и лучшим соотношением риск осложнений/польза [176, 177, 180 - 184].

Ранее проведенными исследованиями было доказано, что использование UVB 311 нм приводит к транзиторной локальной иммуносупрессии, подавляющей псоритическую гиперпролиферацию [191], подавлению иммунопатологической реакции в коже со снижением экспрессии Т-лимфоцитов (CD3+) в дермальном инфильтрате, усилением цитотоксической активности CD8 Т-лимфоцитов и снижением пролиферативной активности в виде нормальной экспрессии Ki 67 [9, 192, 193].

Показано, что UVB 311 нм приводит к редукции фосфорилирования сигнальных молекул (STAT-3 -signal transducer and activator of transcription 3, β -дефенсин-2), при этом клиническое улучшение течения псориаза связано с супрессией Th17 и интерферона-I, II сигнальных путей [214, 223, 225 - 231].

Доказано, что регресс псориатических высыпаний под действием UVB фототерапии обусловлен уменьшением числа инфильтрирующих кожу Т-клеток, нормализацией морфологии кератиноцитов, стимулировании Т-клеточного апоптоза [183]. Большая часть UVB 311 нм проникает в дерму, и поэтому апоптоз происходит как в эпидермальных, так и в дермальных Т-клетках, что обуславливает их применение для лечения тяжелых форм псориаза с выраженной инфильтрацией в очагах [176, 177, 195, 198, 199].

Препарат метаболического действия - метформин назначали в дозе 1000 мг 1 раз в сутки вечером в течение 3 месяцев.

Обоснованием использования метформина были его доказанные эффекты на метаболизм липидов плазмы крови, гиполипидемические и

антиатерогенные эффекты, вазопротекторные свойства, способность снижать глюкозотоксичность и концентрацию свободных жирных кислот, снижать продукцию глюкозы печенью, влиять на эндотелиальную дисфункцию и сосудистую реактивность, улучшать реологические свойства крови [4, 20, 21, 48, 53, 58, 92, 101, 200].

0,1% мазь Протопик в этапном наружном лечении псориаза использовали 1 раз в день вечером ежедневно в течение 1 месяца, затем 1 раз в день вечером 2 раза в неделю до общей продолжительности лечения – 3 месяца.

Обоснованием использования топического такролимуса -0,1% мази Протопик были его доказанные эффекты локального иммуносупрессивного действия при очень низком показателе системной абсорбции [27, 80, 81, 126, 188, 209]. Характерной особенностью топического такролимуса, в отличие от топических кортикостероидов, является принципиально иной механизм лечебного действия на подавление местного иммунитета, заключающееся в том, что активный комплекс препарата связывается с цитозольным белком, отвечающим за внутриклеточную куммуляцию препарата, специфически и конкурентно взаимодействует с кальциневрином, что приводит к кальцизависимому подавлению Т-клеточных сигнальных путей трансдукции и транскрипции дискретной группы лимфокинных генов, что в итоге снижает активацию Т-клеток и подавляет каскад цитокиновых реакций в коже [202, 206, 223, 237].

Традиционное лечение больных псориазом проводили в зависимости от степени тяжести дерматоза в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями и протоколом лечения дерматоза [54, 77, 90].

Традиционная терапия включала седативные (таблетки валерианы – по 2 таблетки 3 раза в день 1 месяц), вазоактивные препараты (петоксифиллин по 0,05 мг 3 раза в день 1 месяц), гепатопротекторы (карсил или гепабене по 1 таблетке 3 раза в день 1 месяц), при прогрессировании –

гипосенсибилизирующую терапию (препараты кальция, тиосульфата натрия, антигистаминные препараты), фототерапию, диету с ограничением животных жиров и экстрактивных веществ. Наружную противовоспалительную и рассасывающую терапию назначали в соответствии с клинической стадией псориаза, особенностями морфологии сыпи и топографии процесса [1].

Эффективность терапии оценивали по динамике метаболических изменений, динамике регресса сыпи, дерматоскопических и биофизических параметров кожи через 3, 6, 9 и 12 месяцев, через 3 и 12 месяцев, продолжительности ремиссии и количеству рецидивов в течение 12 месяцев наблюдения.

Переносимость лечения у всех больных была удовлетворительной. Мониторинг общеклинических анализов не выявил изменений со стороны формулы крови или биохимических показателей у наблюдаемых пациентов в процессе лечения. Побочных эффектов или осложнений не отмечено ни в одном из 166 наблюдений.

Регресс клинических симптомов псориаза (PASI 75%) наблюдали у всех больных, однако более отчетливым он был в основной группе, комплексная терапия которых проведена по разработанному методу.

Проведенный анализ ближайших и отдаленных результатов показал преимущество сочетанного использования узкополосной фототерапии, метформина и топического применения такролимуса в комплексном лечении больных псориазом с избыточной массой тела. PASI 75% после 16 процедур узкополосной терапии достигнута у 56 (84,8%) больных основной группы.

Полная ремиссия в конце курса лечения достигнута у 56 (52,8%) больных псориазом, но в основной группы таких больных было 46 (69,7%), а в группе сравнения - лишь у 10 (25%) больных.

Значительное улучшение наблюдали у 28 (26,4%) больных, в том числе у 14 (21,2%) больных основной группы и у 14 (35%) больных в группе сравнения.

Наряду с активным регрессом всех компонентов сыпи, отмечалось улучшение сравниваемых параметров состояния кожи. Так, показатели гидратации кожи в сравниваемых группах после лечения увеличились в 2-2,5 раза – в основной группе – с $25,6 \pm 2,45$ у.е. до $62,5 \pm 4,11$ у.е. ($p \leq 0,05$), в группе сравнения – с $23,2 \pm 2,19$ у.е. до $51,3 \pm 3,69$ у.е. ($p = 0,04$); вискоэластичность – с $39,4 \pm 2,85$ у.е. до $44,6 \pm 3,17$ у.е. ($p \leq 0,02$), и с $31,5 \pm 2,76$ у.е. до $41,2 \pm 2,95$ у.е. ($p \leq 0,05$), соответственно.

Обращала внимание тенденция к изменению дермоскопических признаков в процессе регресса дерматоза при успешной терапии. Наиболее показательной динамика была именно по сосудистому признаку.

Дермоскопический сосудистый индекс снизился в процессе лечения с $2,85 \pm 1,12$ балла до $0,6 \pm 0,1$ балла, $p < 0,05$ у больных основной группы и с $2,75 \pm 1,2$ балла до $1,6 \pm 0,1$ балла, $p = 0,02$ у больных в группе сравнения. Обращало внимание, что сосудистый дермоскопический признак сохранялся даже на фоне полной клинической ремиссии у 12 (18,2%) больных основной группы и у 15 (37,5%) больных группы сравнения. Сохраняющиеся после клинического регресса дермоскопические капиллярные признаки в последующем сопровождалась у этих больных менее продолжительной ремиссией и более быстрому развитию рецидивов.

Клинический регресс элементов сыпи сопровождался улучшением биохимических параметров, более выраженному у больных основной группы, леченных по разработанной методике. Так, нормализация метаболических нарушений через 3 месяца после лечения отмечена у 48 (72,7%) больных основной группы и лишь у 21 (52,5%) больных в группе сравнения.

После лечения ИМТ снизился в 1,5 раза ($p \geq 0,02$) у 38 (57,6%) основной группы и у 12 (30%) больных группы сравнения; ОТ уменьшился в 1,3 раза

($p=0,02$) у 39 (59,1%) больных основной группы и у 11 (27,5%) больных группы сравнения. Уровень триглицеридов нормализовался ($p\geq 0,02$) у 58 (87,9%) больных основной группы и у 21 (52,5%) больных группы сравнения. Показатели ХС, ЛПВП, ЛПНП нормализовались или имели выраженную тенденцию к нормализации у 51 (77,3%) больных основной группы и лишь у 19 (47,5%) больных группы сравнения ($p\geq 0,05$).

Индекс НОМА через 3 месяца снизился у 45 (42,5%) больных, в том числе у 34 (51,2%) больных основной группы, леченных по разработанной методике и лишь у 11 (27,5%) больных группы сравнения, получавших традиционную терапию ($p\geq 0,02$).

Однако наиболее значимые отличия отмечены при анализе отдаленных результатов лечения в течение 3 лет наблюдения. Так, ремиссия в течение года была у 90 (84,9%) больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями, но при этом у 62 (93,9%) больных основной группы и лишь у 28 (70%) больных в группе сравнения. Ремиссия от 1 года до 2-х лет наблюдали у 65 (61,3%) больных, в том числе у 46 (69,7%) больных основной группы и лишь у 19 (47,5%) больных в группе сравнения.

Ремиссия в течение 2-х и более лет была у 49 (46,2%) больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями, при этом в основной группе – у каждого второго пролеченного больного – у 38 (57,6%), а в группе сравнения – лишь у каждого третьего – у 11 (27,5%).

Обращало внимание, что ежегодные рецидивы были реже у больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями, комплексная терапия которых проводилась по разработанной методике и включала препарат метаболического действия – метформин (в течение 3-х месяцев), узкополосную фототерапию с длиной волны 311 нм и топический ингибитор кальциневрина – такролимус (в течение 3-х месяцев). Так, ежегодные рецидивы констатировали у 28 (26,4%) больных псориазом с избыточной массой тела, в том числе у 12 (18,2%) больных основной группы

и у 16 (40%) больных группы сравнения. Более 2-х рецидивов в год было у 8 (7,5%) больных - у 8 (20%) больных группы сравнения, леченной традиционно, и ни у одного из 66 больных основной группы, получавших лечение по разработанной методике.

Таким образом, проведенные исследования показали, что разработанный комплексный метод лечения больных бляшечным псориазом с применением, наряду с традиционной терапией, узкополосной фототерапии, препарата метаболического действия – метформина и топического ингибитора кальциневрина – мази такролимус отличался хорошей переносимостью, обеспечил выраженную клиническую эффективность, способствовал восстановлению нарушенных биофизических параметров кожи и нормализацией метаболических нарушений. Отдаленные результаты лечения через 3, 6, 9 и 12 месяцев подтвердили высокую эффективность разработанного комплексного метода лечения.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение и новое решение научной задачи, заключающееся в повышении эффективности лечения больных бляшечным псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела на основании изучения взаимосвязей клинικο-биофизических особенностей кожи и метаболических нарушений путем применения в комплексной терапии узкополосной фототерапии, препарата метаболического действия метформина и топического ингибитора кальциневрина – такролимус мази.

1. У больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями чаще были тяжелое и среднетяжелое течение дерматоза, чем у больных с сохраненной массой тела – у 95 (89,7%) и 43(71,7%) больных соответственно; у большей части больных выявляли предикторы более тяжелого течения дерматоза (поражение волосистой части головы, крупных складок, ладоней, подошв) – у 69 (65,1%) и 14 (23,3%) больных соответственно; более частое псориатическое поражение суставов – у 9 (8,4%) и 3 (5%) больных соответственно. Патология репродуктивной системы (нарушения менструального цикла, поликистоз яичников, эндометриоз) выявлены у 43 (40,9%) больных псориазом женщин с избыточной массой тела и лишь у 8 (13,3%) – в группе сравнения.

2. Показано, что у больных псориазом с избыточной массой тела были выраженные метаболические нарушения, проявляющиеся повышением окружности талии – у 41 (89,1%) больных мужчин и у 56 (93,3%) больных псориазом женщин; повышением уровня триглицеридов – у 72 (67,7%) больных, ХС ЛПВП – у 83 (78,3%) больных, артериальной гипертензией – у 97 (91,5%) больных ($p<0,01$).

3. Установлено, что у больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела диабетический тип гликемической кривой выявлен у 13 (21,7%) больных, плоский тип – у 39 (36,8%) больных ($p<0,05$); уровень С-пептида был повышен до $5,78\pm 1,9$ ($p<0,01$).

4. У больных псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела установлены более выраженные биофизические изменения пораженной кожи, проявляющиеся выраженным сосудистым дерматоскопическим признаком ($p<0,001$), снижением гидратации – ($p<0,05$) и вискоэластичности пораженной кожи ($p<0,01$), увеличение сухости и эритемы ($p<0,01$).

5. Определены наиболее значимые дерматоскопические признаки в оценке выраженности и эффективности терапии псориаза. Максимально выраженным сосудистый дерматоскопический признак был у больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями, проявлялся в виде гомогенных красных гранул, точек и глобул, запятых, кольцевидных фокусов эритемы, особенно при прогрессирующей стадии дерматоза, динамически снижался в процессе лечения (с $2,85\pm 1,12$ балла до $0,6\pm 0,1$ балла, $p<0,05$), сохранялся даже на фоне полной клинической ремиссии.

6. Разработан оригинальный комплексный метод лечения больных бляшечным псориазом с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела, заключающийся в сочетании традиционного лечения с узкополосной фототерапией, препаратом метаболического действия – метформин и топическим ингибитором кальциневрина – такролимусом мазью. Внедрение разработанного метода лечения показало хорошую переносимость, большую эффективность ($p<0,01$) и стойкую клиническую ремиссию в течение года наблюдения у 54 (81,8%) больных.

7. Отмечено, что стойкий клинический результат разработанного метода лечения сопровождался восстановлением нарушенных

биофизических параметров кожи, тенденцией к нормализации сосудистых дермоскопических признаков и метаболических изменений ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным псориазом с избыточной массой тела показано комплексное клинико-биохимическое и клинико-инструментальное обследование с целью своевременного выявления коморбидной патологии и коррекции лечебно - реабилитационных мероприятий.
2. Применение разработанного метода лечения больных псориазом с избыточной массой тела и метаболическими нарушениями, включающего, наряду с традиционной терапией, применение узкополосной фототерапии, препарата метаболического действия – метформина и топического ингибитора кальциневрина позволяет восстановить нарушенные биофизические параметры кожи и биохимические показатели, достичь более длительной и стойкой клинической ремиссии.
3. Использование неинвазивного метода диагностики состояния кожи - дерматоскопии с определением в динамике сосудистого дермоскопического признака позволяет объективизировать и динамически контролировать результаты терапии, оптимизировать реабилитационные мероприятия.
4. Необходимо внедрить результаты представленного диссертационного исследования в практику образовательного процесса последипломного обучения врачей, включить их в соответствующие методические документы по лечению и реабилитации больных псориазом.

ПЕРЕЧЕЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АЛТ - аланинаминотрансфераза,

АСТ - аспарагинаминотрансфераза

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ДФА – дифениламиновая проба

ИА - индекс атерогенности

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ - интерлейкин

ИМТ - индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ЛПВП - ХС - альфа-холестерин

ЛПНП – ХС - бета- холестерин

МЭД - минимальная эритемная доза

ОКВД - областной клинический кожно-венерологический диспансер

ОТ - окружности талии

РКДВД - Республиканский клинический дерматовенерологический диспансер

РФ - ревматоидный фактор

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СРБ - С- реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ - триглицериды

ТКС - топические глюкокортикостероиды

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХС – холестерин

ЭКГ - электрокардиографическое исследований сердца

HOMA - homeostasis model assessment

PASI – Psoriasis Area and Severity Index

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абрамович, А. И. Клиническое значение дислипидемий у больных псориазом и обоснование патогенетической терапии [Текст] : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.20 - Кожные и венерические болезни / Абрамович Александр Исерович. – Киев, 1989. –17с.)
2. Адашкевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии [Текст] : монография / В. П. Адашкевич. - 2-е изд. – Москва : Издательство Панфилова : БИНОМ, Лаборатория знаний, 2014.– 341с.
3. Андреева С. И. Новые возможности действия метформина на систему цитохрома P450 [Текст] / С. И. Андреева // Сахарный диабет.– 2014.– №3.– С.60-61.
4. Андреева С. И. Метформин снижает риск развития синдрома слабости у пожилых людей с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / С. И. Андреева // Сахарный диабет.– 2015.– №12.– С.68-69.
5. Андрианова, О. Л. Роль многофакторного подхода в лечении ожирения у женщин [Текст] / О. Л. Андрианова, Г. Х. Мирсаева, Р. М. Фазлыева // Альманах клинической медицины.– 2015.– №S1.– С.8-12.
6. Аравийская, Е. Р. Сухость кожи. Причины и механизмы возникновения. Принципы коррекции [Текст] Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский // Журнал дерматовенерологии и косметологии.– 2002.– №2.–С.10-13.
7. Асцатуров, Г. Є. Досвід використання вузькоспектрального середньохвильового УФ-випромінювання при лікуванні хворих на псоріаз [Текст] / Г. Є. Асцатуров // Практична медицина.– 2011.– № 17.– С.106-109.
8. Бабанин, В. А. Макрофагальная активность – маркер эффективности лечения больных псориазом узкополосным ультрафиолетом В 311 НМ

- [Текст] / В. А. Бабанин // Український журнал дерматології, венерології, косметології.– 2013.– №2(49).– С.37-47.
9. Бабанин, В. А. Стратегия лечения больных бляшечным псориазом с использованием узкополосной ультрафиолет (NB – UVB, 311НМ) терапии [Текст] / В. А. Бабанин, О. А. Притуло // Дерматологія та венерологія.– 2013.– №1(59).– С.45-53.
- 10.Бабарина, М. Б. Вторичное ожирение [Текст] / М. Б. Бабарина, М.И. Фадеева, Л. В Савельева // Ожирение и метаболизм.– 2013.– №4(37).– С.37-42.
- 11.Бакулев, А. Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии [Текст] / А. Л. Бакулев // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016.– №5.– С.32- 38.
- 12.Бакулев, А. Л. Селективное внутриклеточное ингибирование сигнальных путей – новое направление системной терапии больных псориазом [Текст] / А. Л. Бакулев // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016.– №5.– С.55- 62.
- 13.Баранова, Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе [Текст] / Е.И Баранова, О.О Большакова // Артериальная гипертензия.–2005.– Т.11,№2.– С.111-115.
- 14.Бардымова, Т. П., Современный взгляд на проблему ожирения [Текст] / Т. П. Бардымова, О. Г Михалева, М. В. Березина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.– 2011.– №5.– С.203-206.
- 15.Бахлыкова, Е.А. Генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша, осложненный тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст] / Е.А. Бахлыкова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология.– 2015.– №1.– С.39-43.
- 16.Беловол, А. Н. Нарушение регуляторных механизмов апоптоза в патогенезе псориаза [Текст] / А. Н. Беловол, Н. А. Рыжкова // Дерматологія та венерологія.– 2010.– № 1.– С.31–35.

17. Белова, О. В. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи [Текст] / О. В. Белова, В. Я. Арион, В. И. Сергиенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – №1. – С.41-55.
18. Беляев, Г. М. Псориаз. Псориатическая артропатия (этиология: патогенез, диагностика, лечение, профилактика) [Текст] / Г. М. Беляев, П. П. Рыжко ; 3-е изд., доп. – М. : МЕД-пресс-информ, 2005. – 272с.
19. Березина, М. В. Ожирение : механизмы развития [Текст] / М. В. Березина, О. Г. Михалева, Т. П. Бардымова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – №7. – С.15-18.
20. Берштейн, Л. М. Неоднозначность данных об эффективности метформина как средства, снижающего массу тела и предотвращающего опухолевый рост: причины и следствия [Текст] / Л. М. Берштейн // Сахарный диабет. – 2012. – №2. – С.11-16.
21. Берштейн, Л. М. Потенциальная чувствительность к метформину у больных диабетом, имеющих сопутствующую онкопатологию и без таковой: фармакогенетический анализ [Текст] / Л. М. Берштейн, Г. А. Иевлева, Д. А. Васильев, Е. Н. Имянитов // Вестник РАМН. – 2013. – №12. – С.58-63.
22. Берштейн, Л. М. Гормонально-метаболические и генетические маркеры чувствительности к метформину при диабете и раке: предсказания и реальность [Текст] / Л. М. Берштейн, Д. А. Васильев, Т. Е. Порошина, Е. Н. Имянитов // Сахарный диабет. – 2014. – №1. – С.21-28.
23. Бобров, А. Е. Особенности поведения больных с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / А. Е. Бобров [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2014. – №32. – С.3-7.
24. Богадельникова, А. Е. Фототерапия УФБ-лучами 311нм больных атопическим дерматитом с учетом нарушений иммунного статуса [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 Кожные и венерические болезни / Богадельникова Александра Евгеньевна. – Москва, 2007. – 16 с.

25. Боголюбов, В. М. Пути оптимизации параметров физиотерапевтических воздействий [Текст] / В.М. Боголюбов // Вопр. курортологии. – 1998. – №1. – С. 3-6.
26. Болотная, Л. А. Базовая наружная терапия и уход за кожей больных атопическим дерматитом [Текст] / Л. А. Болотная // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2011. – №2(41). – С.52-55.
27. Болотная, Л. А. Возможности такролимуса в лечении больных хроническими дерматозами [Текст] / Л. А. Болотная // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2012. – №2 (45). – С. 27-31.
28. Боровик, Т. Э. Кожа как орган иммунной системы [Текст] / Т. Э. Боровик [и др.] // Педиатрия. – 2010. – №2. – С. 10-18.
29. Боулинг, Д. Диагностическая дерматоскопия : иллюстрированное руководство [Текст] / Д. Боулинг; пер. с англ.; ред. А.А. Кубановой. – М.: Издательство Панфилова, БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013. – 160 с.
30. Бритов, А. Н. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации [Текст] / А. Н Бритов, Ю. М Поздняков // Приложение 2 к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10(6). – С. 1-64 .
31. Буеверова, Е. Л. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом [Текст] / Е. Л. Буеверова, О. М. Драпкина // Российские Медицинские Вести. – 2008. – Т.13, № 4. – С. 3 - 10.
32. Бутарева, М. М. Опыт применения узкополостной средневолновой уф - терапии с длиной волны 311 нм в лечении больных распространенным псориазом [Текст] / М. М. Бутарева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 4. – С. 40-42.

- 33.Бутарева, М. М. Узкополосное средневолновое излучение с длиной волны 311 нм в терапии больных псориазом с учетом изменения пролиферативной активности клеточных элементов кожи [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 Кожные и венерические болезни / Бутарева Мария Михайловна.— Москва, 2006. — 16 с.
- 34.Васильева, М. В. Изучение распространения болезни ожирения в современном мире [Текст] / М. В. Васильева, А. А. Новикова // Биомедицинская инженерия и электроника .– 2013.– №2 (4).– С.51-54.
- 35.Владимиров, В. В. Светотерапия в лечении кожных болезней [Текст] / В.В. Владимиров // Les nouvelles esthetiques. – 2003. – №2. – С. 90-96.
- 36.Владимиров, В. В. Современные методы лечения псориаза [Текст] /В. В. Владимиров // Consilium medicum. Дерматология –2006. – № 1. – С. 23-27.
- 37.Владимиров, В. В. Физико-химические основы фотобиологических процессов [Текст] / В. В. Владимиров, О. А. Азизова, А. И. Деев. – М.: Высшая школа, 1989. – 199 с.
- 38.Владимиров, В. В. Псориаз: этиопатогенез, клиника, лечение и профилактика. Качество жизни [Текст] / В. В. Владимиров, Е. В. Владимирова // Болезни кожи. –2006. – № 6(17). – С.38-44.
- 39.Владимиров, В. В. Средневолновое ультрафиолетовое излучение широкого спектра (селективная фототерапия) в фототерапии хронических дерматозов [Текст] / В. В. Владимиров, Е. В. Владимирова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 46-50.
- 40.Владимирова И. С. Возможности повышения эффективности комплексной терапии псориаза [Текст] / И. С. Владимирова, К. Н. Монахов // Вестник дерматологии и венерологии. — 2010. — № 2. — С. 58-63.
- 41.Влияние узковолновой (311 нм) фототерапии на показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных псориазом [Текст] / О. Ю.

- Олисова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. — 2011. — № 1. — С. 80-82.
42. Возможности контроля состояния кожи у пациентов с хроническими дерматозами на фоне фототерапии [Текст] / Т.В. Проценко [и др.] // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2014. — №1. — С. 34-35.
43. Волнухин, В.А. Эффективность лечения больных псориазом ПУВА-ваннами [Текст] / В. А. Волнухин, В. А. Самсонов, И. В. Кравцова // Вестник дерматологии и венерологии.- 2006. - №5.- С.56-61.
44. Волошин, Р. Н. Клинико-фармакологические особенности сочетанного лечения витилиго с использованием фотохимиотерапии и рефлексотерапии [Текст] : автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.00.11 Кожные и венерические болезни / Волошин Руслан Николаевич — Ростов-на-Дону, 2006. — 24 с.
45. Высоцкая Е. В., Синтез математической модели для информационной системы диагностики ожирения [Текст] / Е.В. Высоцкая, А. П. Порван, Д.А. Амбросов // Восточно — Европейский журнал передовых технологий. — . 2012.— №2 (58). — С.8-12.
46. Гарднер, Д. Базисная и клиническая эндокринология [Текст] / Д. Гарднер, Д. Шобек; пер. с англ.; ред. Г. А. Мельниченко. - М.: БИНОМ, 2010. — Кн. 1.- 464 с.
-
47. Гончарова, Я. А. Возможности применения дерматоскопии при постановке диагноза воспалительных дерматозов [Текст] / Я.А. Гончарова, К. Суид // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. — 2010. — № 3(38). — С. 189-190.
48. Григорян, О. Г. Терапия метаболического синдрома: коррекция углеводного обмена и артериальной гипертензии [Текст] О. Г. Григорян // Справочник поликлинического врача. — 2006. - №1. — С.61-63.
49. Гусова, З. Р. Иммунологические аспекты ожирения [Текст] / З. Р.

- Гусова , Е. О. Дзантиева, И. А. Хрипун // Альманах клинической медицины .– 2015.– №S1.- С.30-35.
- 50.Далантаева, Н. С. Роль метформина в нейропротекции [Текст] / Н. С. Далантаева // Сахарный диабет.– 2013.– №1.– С.47-48.
- 51.Данкович, Н. А. Проблема ожирения и репродуктивного здоровья женщин [Текст] Н. А. Данкович, Е.Н. Гопчук // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – №4(38). – С. 29-31.
- 52.Дашдамиров, Р. Л. Результаты комплексного лечения с добавлением метформина и орлистата больных со стабильной стенокардией напряжения и метаболическим синдромом [Текст] / Р. Л. Дашдамиров // Казанский медицинский журнал.– 2013.– Т.94, №4.– С.492-496.
- 53.Демидов, Д. В. Влияние мелатонина и метформина на динамику перекисного окисления липидов в эксперименте [Текст] / Д. В. Демидов, Хани Кузма, Е. В. Колышкина [и др.] // Российский Биотерапевтический Журнал.– 2012.– Т.2, №2.– С.15.
- 54.Дерматовенерология, 2010 [Текст] / ред. А.А. Кубановой]. – М.: ДЭКС : Пресс, 2010. – 428 с. – (Клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов)
- 55.Дерматовенерология [Текст]: национальное руководство / ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О.Л. Иванова. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2013. - 1024 с. + CD-R.
- 56.Дерматовенерология [Электронный ресурс]: учебник / В. В. Чеботарёв, М. С. Асхаков. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2016. – <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435670.html>
- 57.Дерматовенерология. Стандарты медицинской помощи [Текст] / А. С. Дементьев, С. Ю. Кочетков, Е. Ю. Чепанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 432 с.
- 58.Дерябина О. Н. Морфогенез опухолевого роста при коррекции мелатонином и метформином [Текст] / О. Н. Дерябина, Н.А.

- Плотникова, П.М. Канаев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014.– № 2 (30).– С.5-14.
- 59.Довжанский, С. И. Псориаз или псориатическая болезнь. [Текст] \ С. И. Довжанский, С. Р.Утц .– Саратов : Издательство ун-та, 1992. – 175 с.
- 60.Жумыкина, О. И. Клинико-морфологические критерии диагностики и терапии псориаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] : 14.01.20 - Кожные и венерические болезни / Жумыкина Оксана Ивановна.- Харьков, 2008.- 16 с.
- 61.Заблоцкая, А. Г. Особенности псориаза у лиц с избыточным весом [Текст] / А .Г. Заблоцкая // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 158-159.
- 62.Заблоцкая, А.Г. Особенности клиники и течения псориаза у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела [Текст] / А. Г. Заблоцкая // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. –Т. 22, №1. – С. 93-95.
- 63.Заблоцкая, А. Г. Оптимизация лечения псориаза с использованием метформина и узкополосной фототерапии [Текст] / А. Г. Заблоцкая // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2017. –№ 1 (15). – С. 10 – 13.
- 64.Заблоцкая, А. Г. Сравнительные аспекты течения и лечения псориаза у больных с избыточной массой тела [Текст] / А. Г. Заблоцкая // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2017. – № 2 (16). – С. 21 – 25.
- 65.Заблоцкая, А. Г. Особенности клиники псориаза у лиц с избыточной массой тела [Текст] / А.Г. Заблоцкая // Торсуевские чтения : сборник научно-практических работ. – Донецк, 2015. – Вып. 9. – С.18 - 22.
66. Заблоцкая, А. Г. Особенности метаболических нарушений у больных псориазом с избыточной массой тела [Текст] / А.Г. Заблоцкая // Торсуевские чтения : сборник научно-практических работ. – Донецк, 2015. – Вып. 10. – С. 27 - 30.

67. Заблоцкая, А. Г. Особенности клиники и лечения ограниченных форм пустулезного псориаза у лиц с избыточной массой тела [Текст] / А.Г. Заблоцкая // Торсуевские чтения : сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. – Вып. 11. – С. 27 - 35.
68. Елисютина, О. Г. Принципы ухода за кожей больных атопическим дерматитом с использованием различных увлажняющих и питательных средств [Текст] / О. Г. Елисютина, Е. С. Феденко, Н. Н. Лапшин // Российский Аллергологический Журнал. – 2006. – № 4. – С. 45 - 48.
69. Захарова, С. М. Ожирение и гипотиреоз [Текст] / С. М. Захарова, Л. В. Савельева, М. И. Фадеева / Ожирение и метаболизм .– 2013. – №2 (35).– С.54-58.
70. Зуев, А.В. Дифференцированный подход к выбору физиотерапевтических методов комплексной терапии больных псориазом и псориатическим артритом (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... д- ра. мед. наук: 14.00.11 Кожные и венерические болезни / Зуев Андрей Викторович.– Москва, 2003. – 32 с.
71. Игнатенко, Г. А. Синдром метаболических нарушений и его коррекция у больных коморбидной кардиальной патологией [Текст] / Г. А. Игнатенко, И.В. Мухин, А.С. Дзюбан [и др.]// Университетская клиника. – 2018. – № 1 (26) – С.46 - 53.
72. Каламкарян, А. А. Клиническая дерматология: редкие атипичные дерматозы [Текст] / А. А. Каламкарян, В. Н. Мордовцев, Л. Я. Трофимова. – Ереван : Айастан, 1989. – 567с.
73. Каленська, О. В. Псоріаз: етіологія, патогенез, клініко-морфологічна картина, принципи лікування [Текст] / О. В. Каленська, Л. В. Каленська, О. Г. Курик // Український журнал дерматології, венерології та косметології. — 2009. — № 3. — С. 5-9.
74. Калюжная, Л. Д. Роль рассасывающей терапии в лечении больных акне [Текст] / Л. Д. Калюжная , Л. В. Гречанская, А. В. Петренко //

- Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2014. – № 8 (77). – С.2-3.
- 75.Карпов, С. В. Разработка современной системы мониторинга среды жизнедеятельности и состояния здоровья населения [Текст] / С. В. Карпов // Университетская клиника. – 2017. – № 4 (25). – С.57 - 62.
- 76.Кизино С. М., Козлов Д. Н. Профилактика ожирения средствами физической культуры и спорта / [Текст] /С. М.Кизино, Д. Н. Козлов // Образование, медицина, физическая культура и спорт в профилактике болезней века: сб. науч. ст. участников междунар. науч.- практ. конф. «EMF-2013». – Минск, 2013. – С.53-58.
- 77.Клиническая дерматология [Текст] : руководство для врачей / ред. А. .А. Кубановой – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009.- 324 с.
- 78.Клинические рекомендации. Дерматовенерология [Текст] / ред. А.А. Кубановой. – М.: ДЭКС-Пресс, 2007. – С. 143-153.
- 79.Комов, О. П. Фотохимиотерапия дерматозов [Текст] / О. П. Комов, В. Ф.Политов, Ю. В.Салук, И. М.Пыжик // Здоровоохранение Белорусии. – 1985. – №2. – С. 56-58.
- 80.Кондратьева, Н. Н. Эффективность узкополосной средневолновой фототерапии в сочетании с цитостатической терапией при псориазе [Текст] /Н. Н. Кондратьева, Я. А. Рассказов, А. Л. Бакулев // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т.8, №2. – С.627-630.
- 81.Кондратьева, Ю. С. 15 лет применения такролимуса в медицинской практике [Текст] / Ю. С. Кондратьева, О.А. Кокина, А.А. Ведлер // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016.– №5.– С.63- 71.
- 82.Корсунская, И. М. Стратегия терапии псориатической болезни. [Текст] / И. М.Корсунская. – М.: ДЭКС-Пресс, 2008. – 234 с.
- 83.Костюкова, А. Г. Новые возможности оценки состояния кожи при псориазе [Текст] / А.Г. Костюкова // Торсуєвські читання : збірник науково - практичних робіт. – Донецьк, 2012. – Вип. 6. — С. 49 – 53.

84. Кочергин, Н. Г. Псориаз: коморбидность и комедикация [Текст] / Н. Г. Кочергин, Л. М. Смирнова, Н. Н. Потекаев // Врач. – 2009. – № 5. – С.15 - 20.
85. Кочергин, Н.Г. Проблемы терапии сухой кожи [Текст] / Н. Г. Кочергин, Т. А. Белоусова // Лечащий врач. – 2008. - №9. – С. 8 – 10.
86. Кравцова, И. В. Изменения ультраструктуры кожи больных псориазом при лечении ПУВА-ваннами [Текст] / И. В. Кравцова, З. М. Гетлинг, В. В. Вавилов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 5. – С. 4–9.
87. Краснощеких, А. А. Особенности ведения больных стрептококк ассоциированным каплевидным псориазом [Текст] / А.А. Краснощеких, И.Е. Белик // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2017. – № 4 (18). – С. 31 - 37.
88. Кубанова, А. А. Динамика трансформирующего роста при УФ-терапии с длиной волны 311 нм у больных псориазом [Текст] / А. А. Кубанова, М. М. Бутарева, М. В. Саватеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 5. – С. 53-55.
89. Кубанова, А. А. Иммунные механизмы псориаза. новые стратегии биологической терапии [Текст] / А. А. Кубанова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 35-47.
90. Кубанова, А. А. Терапия больных псориазом, атопическим дерматитом и витилиго узкополосным средневолновым излучением с длиной волны 311 нм. Медицинская технология № ФС-2006/250 от 15 августа 2006 года [Текст] / А. А. Кубанова В. В. Самсонов, Д. В. Прошутинская // Вестник дерматологии венерологии.– 2008. – №3. – С. 37-43.
91. Кузнецова, О. С. Социальные и экономические последствия ожирения (по данным литературы) [Текст] / О. С. Кузнецова, А.В. Чернышев // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки .– 2014, №3.– С.1012-1014.

92. Кураева, Т. Л. Терапия сахарного диабета 2 типа у детей и подростков: метформин как первый препарат выбора [Текст] / Т. Л. Кураева // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, №1. – С.162-167.
93. Кутасевич, Я. Ф. Терапевтическая эффективность и переносимость лефлуномида в лечении кожных проявлений псориаза и псориатического артрита [Текст] / Я. Ф. Кутасевич, И. А. Олейник // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 37-41.
94. Кутасевич, Я.Ф. Оптимизация наружной терапии псориаза с учетом клинической стадии и степени тяжести [Текст] / Я. Ф. Кутасевич, И. А. Маштакова : методические рекомендации. – Киев, 2010. – 20 с.
95. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С.Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич; 2-е изд., перераб. и доп. – Киев : МОРИОН, 2001. – 408 с.
96. Мак, В. В. Патогенетическое обоснование комбинированной фототерапии ладонно-подошвенного псориаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] : 14.01.10 Кожные и венерические болезни / Мак Виктор Владимирович. – Москва, 2011. – 16 с.
97. Маштакова, И.А. Случай генерализованного пустулезного псориаза / И. А. Маштакова // Дерматология и венерология. – 2014. – № 3(65). – С.64-66.
98. Медична косметологія / ред. Т.В. Проценко. – Донецьк, 2010. – 346с.
99. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах : учебное пособие ; под ред. В. М. Коршунова [и др.]. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 80 с.
100. Мкртумян, А. М. Актуальные проблемы консервативного лечения ожирения [Текст] / А. М. Мкртумян. – М.: МГМСУ, 2011. – 86 с.

101. Мкртумян, А. М. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома [Текст] / А. М. Мкртумян // *Consilium medicum*. – 2008. – Т.8, №5. – С. 54-58.
102. Монахов, С. А. Средства лечебной косметики в комплексной терапии атопического дерматита [Текст] / С. А. Монахов, А. Е. Богадельникова // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2008. – № 4. – С. 92-94.
103. Мрясева, В. В. Ожирение у детей - фактор риска по развитию метаболического синдрома [Текст] / В. В. Мрясева // *Педиатрический вестник Южного Урала*. – 2014. – №1-2. – С.54-57.
104. Николаев, Д. В. Биоимпедансный анализ состава тела человека [Текст] / Д. В. Николаев А. В. Смирнов И. Г. Бобринская. – М.: Наука, 2009. – 392 с.
105. Олисова, О. Ю. ПУВА-терапия в дерматологии [Текст] / О. Ю. Олисова, К. В. Смирнов // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2001. – №6. – С. 71-75.
106. Олисова, О. Ю. Фототерапия узкого спектра 311 нм в лечении различных дерматозов [Текст] / О. Ю. Олисова, А. В. Микрюков, Е. Г. Верхотурова // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2008. – № 5. – С. 52-57.
107. Олисова, О. Ю. Фототерапия псориаза / О. Ю. Олисова, К. В. Смирнов, И. Я. Пинсон // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2006. – №3. – С.38-42.
108. Основи діагностики й лікування в дерматології та венерології : посібник для лікарів, інтернів і студентів [Текст] / І. І. Мавров [та ін.] – Харків : Факт, 2007. – 792 с.
109. Открытое многоцентровое клиническое исследование эффективности крема Дермалекс у детей, страдающих атопическим дерматитом [Текст] / J. Buzasi [и др.] // *Укр. журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2011. – №2(41). – С.45-51.

110. Павленко, О. А. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени / О. А. Павленко // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 1. – С.64-66.
111. Панкратова Ю. В. Защитные эффекты метформина на формирование неоинтимы при инсулинорезистентности [Текст] / Ю. В. Панкратова // Сахарный диабет.– 2013.– №3.– С. 59-60.
112. Панкратова Ю. В. Метформин препятствует старению мышечных клеток [Текст] / Ю. В. Панкратова // Сахарный диабет.– 2014.– №1.– С. 60-66.
113. Панова, Е. И. Ассоциированная с ожирением патология: частота, характер и некоторые механизмы формирования [Текст] / Е. И. Панова, О. В. Мартышина, В. А. Данилов // Современные технологии медицины. –2013.– №2.– С.108-115.
114. Пинсон, И. Я. Эффективность фототерапии УФБ-лучами узкого спектра и эксимерного лазера при лечении различных клинических форм псориаза [Текст] / И. Я. Пинсон // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 1. – С. 19-21.
115. Проценко, О. А. Сравнительный анализ эффективности UVB 311 nm в комплексном лечении хронических дерматозов [Текст] / О. А. Проценко, А.С. Черновол, Ю. Л. Осовецкая, А. Г. Костюкова // Питання експериментальної та клінічної медицини: збірник статей. – Донецьк, 2012. – Вип. 16, Т. 1. – С. 98 – 101.
116. Проценко, О. А. Влияние узкополосной фототерапии на состояние кожи больных атопическим дерматитом и псориазом [Текст] / О. А. Проценко, А. С. Черновол, А. Г. Костюкова // Питання експериментальної та клінічної медицини: збірник статей. – Донецьк, 2013. – Вип. 17, Т. 2. – С. 144 – 148.
117. Проценко, О. А. Динамика параметров кожи у больных псориазом в процессе UVB терапии [Текст]/ О. А. Проценко, И. Н.

- Бондаренко, А. Г. Заблоцкая // Торсуєвські читання : збірник науково-практичних робіт. – Донецьк, 2013. – Вип. 7. — С. 28 – 32.
118. Проценко, Т. В. Опыт UVA-фототерапии ладонно-подошвенного псориаза [Текст] / Т. В. Проценко, А. Г. Заблоцкая, С. А. Боряк // Торсуевские чтения : сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. – Вып. 12. – С. 83 – 90.
119. Проценко, Т. В. Некоторые особенности обменных нарушений у больных хроническими дерматозами [Текст] / Т. В. Проценко, А. С., Черновол, А. Г. Заблоцкая // Торсуевские чтения : сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. – Вып. 13. – С. 34 – 41.
120. Проценко, Т. В. Эффективность фототерапии узкого спектра 311 нм в лечении лихеноидных дерматозов [Текст]/Т. В. Проценко, А. Г. Заблоцкая, И. Н. Богатырева // Торсуєвські читання : збірник науково-практичних робіт. – Донецьк, 2014. – Вип.8. – С. 30 – 35.
121. Проценко, Т. В. Селективная фототерапия в этапном лечении больных с атопическим дерматитом [Текст] /Т. В. Проценко, И. Е. Милус // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. – 2006. – N 2. – С. 18-20.
122. Проценко, Т. В. Клинико-дерматоскопические сопоставления в оценке эффективности терапии псориаза [Текст] / Т.В. Проценко, А. Г. Заблоцкая, С. А. Боряк // Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2017. – № 3 (17). – С. 33 – 36.
123. Проценко, О. А. Новые возможности оценки состояния кожи при псориазе [Текст] / О. А. Проценко, А. Г. Заблоцкая // Від клінічних настанов до уніфікованих протоколів діагностики та лікування в дерматовенерології : матеріали науково-практичної конференції : Київ, 21-22 березня 2013 р. – Київ, 2013. – С. 79 – 81.
124. Проценко, Т. В. Особенности клиники и течения хронических рецидивирующих дерматозов у лиц, проживающих в районе боевых

- действий [Текст] / Т.В. Проценко О.А. Проценко, А.С. Черновол, А.Н. // Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015 : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (29-30 октября 2015 г., г. Донецк, ДНР). – Донецк, 2015. – С. 182.
125. Проценко, Т. В. Особенности психогенного дистресса у больных хроническими дерматозами, проживающих в зоне боевых действий [Текст] / Т.В. Проценко, О. А. Проценко, Е. В. Киосева // Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015 : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (29-30 октября 2015 г., г. Донецк, ДНР). – Донецк, 2015. – С. 181 – 182.
126. Проценко, Т. В. Рациональная топическая терапия хронических дерматозов [Текст] / Т. В. Проценко, И. Е. Милус, О. А. Проценко //Торсуевские чтения : научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2017. – №2 (16). – С.41 - 43.
127. Прошутинская, Д. В. Состояние меланогенеза и иммунные процессы в коже больных витилиго, оценка эффективности терапии узкоспектральным ультрафиолетовым излучением диапазона 304-311 нм: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.11 - Кожные и венерические болезни / Прошутинская Диана Владиславовна.— Москва, 2009. — 32 с.
128. Пшеничная, Е. В. Результаты немедикаментозной коррекции клинико-метаболического статуса у мальчиков-подростков предпризывного возраста с метаболическим синдромом [Текст] / Е. В. Пшеничная // Университетская клиника. – 2018. – №2 (27). – С. 23-29.
129. Расин, М. С. Хроническое воспаление, инсулинорезистентность, псориаз – что общего? [Текст] / М. С. Расин // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016.— №5.— С.20- 24.

130. Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології [Текст] / ред. І. І Маврова. – Київ : Здоров'я України, 2007. – 344 с.
131. Родионова, Т. И. Ожирение – глобальная проблема современного общества [Текст] / Т. И. Родионова, А. И. Тепаева // Фундаментальные исследования . - 2012.– №12-1.– С.132-136.
132. Романцова, Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины [Текст] / Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм .– 2011.– №1. С.5-19.
133. Романцова, Т. И. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость [Текст] / Т. И. Романцова, Е. В. Островская // Альманах клинической медицины .– 2015.– №S1. – С.75-86.
134. Рук, А. Болезни волос и волосистой части головы [Текст] / А. Рук, Р. Даубер. – М.: Медицина, 1985. – 278 с.
135. Салихова, А. Ф. Иммунологические особенности ожирения и их взаимосвязь с нарушениями углеводного и липидного обмена [Текст] / А. Ф. Салихова, Л. М. Фархутдинова // Медицинская иммунология .– 2013.– №5–. С.465-470.
136. Сеногонова, Г. И. Ожирение — болезнь XXI столетия [Текст] / Г. И. Сеногонова // Технологический аудит и резервы производства.– 2013.– №4 (13) .– С.26-27.
137. Сидоров, И. П. Психологические особенности больных псориазом [Текст] / И. П. Сидоров, М. Н. Панков, Р. А. Файзулин // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – №6. – С.31-34.
138. Синдром метаболических нарушений и его коррекция у больных коморбидной кардиологической патологией [Текст] / Г. А. Игнатенко [и др.] // Университетская клиника. – 2018. – №1 (26). – С. 46 - 53.

139. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни : учебник для врачей и студентов медицинских вузов [Текст] / Ю. К. Скрипкин. – М. : Триада-фарм, 2001. – 656 с.
140. Соловьёва, Н. А. Физиологические аспекты избыточной массы тела и ожирения [Текст] / Н. А. Соловьёва, С. Л. Совершаева, Н. И. Ишекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований .– 2011.– №10.– С.69-70.
141. Трубкина, А. С. Психологические аспекты ожирения [Текст] / А. С.Трубкина // Бюллетень медицинских интернет - конференций. – 2013.– Т.3,№2. – С.194.
142. Турченко, Н. М. Ожирение: современный взгляд на проблему (лекция, часть 1) [Текст] / Н. М. Турченко, С. Ю. Турченко // Проблемы здоровья и экологии –. 2014.– №3 (41).– С.41-47.
143. Уотсон, К. Многоуровневый социологический анализ факторов, влияющих на ожирение людей в странах центральной и восточной Европы. [Текст] / К. Уотсон [и др.] // Социология : научно-теоретический журнал : Белорусский государственный университет. – 2012. – №2 . – С. 129-135.
144. Фадеева, М. И. Вторичное ожирение [Текст] / М. И. Фадеева, Л. В. Савельева // Ожирение и метаболизм .– 2014.– №1.– С.42-47.
145. Файнголд, К. На переднем рубеже: метаболизм липидов в коже [Текст] / К. Файнголд // Косметика@медицина. – 2011. – № 4. – С.36-41.
146. Чайка, В. К. Ожирение и репродуктивное здоровье [Текст]: монография / В. К. Чайка, Ю. П. Богослав – Донецк : Лавис, 2011. – 120 с.
147. Шарапова, Е. Н. Применение малых доз метотрексата и узкополосной средневолновой фототерапии в лечении больных вульгарным псориазом [Текст] / Е. Н. Шарапова, Л. С. Круглова, О. В. Жукова // Актуальные вопросы дерматовенерологии и

- дерматоонкологии. – 2013. – № 2. – С. 123- 126.
148. Швангарадзе Т.А. Метформин и мужская репродуктивная функция [Текст] / Т. А. Швангарадзе // Сахарный диабет.– 2014.– №3.– С.57-58.
149. Шестакова, Е. А. Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид - новое звено в развитии ожирения [Текст] / Е.А.Шестакова, А. В. Ильин, М. В., Шестакова // Ожирение и метаболизм .– 2015.– №1.– С.16-19.
150. Эйдемиллер, Э. Г. Семейно-психологические аспекты проблемы ожирения [Текст] / Э. Г. Эйдемиллер, А. В. Сидоров // Практическая медицина.–2012. – №57.– С.122-124.
151. Юнилайнен О. А. Метформин противодействует развитию метаболических осложнений терапии нейролептиками [Текст] / О. А. Юнилайнен // Сахарный диабет.– 2013.– №4.– С.48-49.
152. Юрчик, Я. Н. Роль метаболического синдрома в патогенезе псориаза у женщин в перименопаузальном и постменопаузальном периоде [Текст] / Я. Н. Юрчик // Дерматология и венерология. – 2006. – №2 (32). – С. 30-34.
153. Ялочкина, Т. О. Гиперфагия и ожирение [Текст] / Т. О. Ялочкина, Е. А. Пигарова // Ожирение и метаболизм .– 2013. –№1 (34).– С.14-17.
154. Albanesi, C. A cytokine-to-chemokine axis between T-lymphocytes and keratinocytes can favor Th1 cell accumulation in chronic inflammatory skin diseases [Text] / C. Albanesi [et al.] / J. Leukocyte Biol.– 2001.– №70.– P. 617 - 623.
155. Aguilar, A. Skin associated lymphoid tissues (SALT). Its normal and pathological function.[Text] / A. Aguilar // An. R. Acad. Nac. Med.– 2006.– N.123.–P.367-377.
156. Alice, N. D. Initiating narrow-band UVB for the treatment of psoriasis[Text] / N. D. Alice, Y. M. John // J. National Psoriasis Foundation. — 2004. — Vol. 10, No. 1. — P. 1–6.

157. Babina, M. Comparative cytokine profile of human skin mast cells from two compartments—strong resemblance with monocytes at baseline but induction of IL-5 by IL-4 priming. [Text] / M. Babina, S. Guhl, A. Starke, L. Kirchhof [et al.] // *J. Leukocyte Biol.* –2004.–N 75.–P.244-252.
158. Bandow, G. D. Narrow-band ultraviolet B radiation: a review of the current literature [Text] /G. D. Bandow, J. Y. M. Koo // *Intern. J. Dermatol.* — 2004. — Vol. 43, No. 8. — P. 555–561.
159. Beani, J.-C. Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French society of photodermatology [Text] / J.-C. Beani, M. Jeanmougin // *Ann. Dermatol. Vénéréol.* — 2010. — Vol. 137, No. 1. — P. 21–31.
160. Bowling, J. Dermoscopy key points: recommendations from the international dermoscopy society [Text] / J. Bowling, G. Argenziano, A. Azenha [et al.] // *Dermatology.* – 2007. - Vol. 214, N1. – P. 3-5.
161. Brown, R. E. Consequences of obesity and weight loss: a devil's advocate position [Text]. / R. E. Brown, J.L. Kuk // *Obes Rev.*– 2015.– N16(1).– P.77-78.
162. Bremmer, S. Obesity and psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation [Text] / S. Bremmer, A.S. Van Voorhees, S. Hsu [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 63. – P. 1058 – 1069.
163. Clark, R. A. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. [Text] /R. A. Clark, B. Chong, N. Mirchandani // *J. Immunology.* – 2006. – N 176.–P.4431—4439.
164. Eaton, L.H. Guttate psoriasis is associated with an intermediate phenotype of impaired Langerhans cell migration [Text] / L. H. Eaton // *Br. J. Dermatol.* – 2014. – Vol.171, N 2. – P. 409-411.
165. Errichetti, E. Differentiation of pityriasis lichenoides chronica from guttate psoriasis by dermoscopy [Text] / E. Errichetti, F. Lacarrubba, G. Micali // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2015. – Vol. 40, N 7. – P. 804-806.

166. Errichetti, E. Dermoscopy as an auxiliary tool in the differentiation of the main types of erythroderma due to dermatological disorders [Text] / E. Errichetti, F. Piccirillo, G. Stinco // *Int. J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 55, N 12. – P. 616-618.
167. Errichetti, E. Dermoscopy in differentiating palmar syphiloderm from palmar papular psoriasis [Text] / E. Errichetti, G. Stinco // *Int. J. STD AIDS.* – 2017. – Vol. 28, N 14. – P. 1461-1463.
168. Errichetti, E. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview [Text] / E. Errichetti, G. Stinco // *Dermatol. Ther. (Heidelb).* – 2016. – Vol.6, N 4. – P. 471-507.
169. Fernández-Guarino, M. Phototherapy with Narrow-Band UVB in Adult Guttate Psoriasis: Results and Patient Assessment [Text] / M. Fernández-Guarino, S. Aboín-González, D. Velázquez // *Dermatology.* – 2016. – Vol.232, N 5. – P. 626-632.
170. Ferreli, C. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants [Text] / C. Ferreli, A. L. Pinna, L. Pilloni // *Ital. Dermatol. Venereol.* – 2017. – Vol. 15. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05839-4. [Epub ahead of print] PubMed PMID:29249124.
171. Fischer, R. Certolizumab-induced guttate psoriasiform dermatitis [Text] / R. Fischer, M. DaCunha, A. Rajpara // *Dermatol. Online J.* – 2017. – Vol. 15, N 23(1); pii: 13030/qt0197d9gk. PubMed. PMID: 28329474.
172. Garritsen, F. M. Guttate psoriasis triggered by perianal streptococcal infection [Text]. / F. M. Garritsen, D. E. Kraag, de Graaf M. // *Clin. Exp. Dermatol.*–2017.– Jul;42(5) –P. 536-538.
173. Hudak, S. Immune surveillance and effector functions of CCR10+ skin homing T cells [Text]. / S. Hudak , H Magen., L Ying. // *J. Immunol.* – 2002 . – Vol. 169. – P.1189-1196.
174. Kagami, S. Elevated serum CTACK/CCL27 levels in CTCL./ [Text] S. Kagami M. Sugaya, Y. Minatani // *J. Invest. Dermatol.*– 2006.– Vol.126.– P.1189-1191.

175. Robert, C. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance [Text] //C. Robert , T. S Kupper // N. Engl. J. Med.– 1999.– Vol. 341.–P.1817-1828.
176. A randomized comparison of narrow-band tl-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis / [Text] /P. M. Gordon [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. — 1999. — Vol. 41, No. 5, Pt. 1. — P. 728–732.
177. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs bath-psoralen plus ultraviolet: A photochemotherapy for psoriasis [Text] / R. S. Dawe [et al.] // Brit. J. Dermatol. — 2003. — Vol. 148, No. 6. — P. 1194–1204.
178. Cabarello, A. E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease [Text] / A. E. Cabarello // Obes. Res. – 2016. - Vol.11. – P. 1278 - 1289.
179. Chen, L. HLA-Cw6 and Psoriasis [Text] / L. Chen, T. F. Tsai // Br. J. Dermatol. - 2017 – Oct 26. Doi: 10.1111/bjd.16083.
180. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of interferon-gamma inducers — IL-12, IL-18 and IL-23[Text] / G. Piskin [et al.] // Exper. Dermatol. — 2004. — Vol. 13, No. 12. — P. 764-772.
181. Comparison of three times vs. five times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for the treatment of chronic plaque psoriasis [Text] / Z. Hallaji [et al.] // Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine. – 2010. – Vol. 26, No. 1. – P. 10–15.
182. Comparative immunotoxicology of ultraviolet B exposure effects of in vitro and in situ ultraviolet B exposure on the functional activity and morphology of Langerhans cells in the skin of different species [Text] / W. Goettsch [et al.] // Brit. J. Dermatol. — 1998. — Vol. 139, No. 2. — P. 230–238.
183. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis [Text] / H. Van Weelden [et

- al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. — 1990. — Vol. 70, No. 3. — P. 212–215.
184. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis [Text] / A. Hofer [et al.] // *Brit. J. Dermatol.* — 1998. — Vol. 138, No. 1. — P. 96–100.
185. Cottrill, R. R. Psoriasis. A review of diagnosis and management [Text] / R. R. Cottrill // *Advance for NPs & PAs*. — 2013. — Vol. 4, No. 5. — P. 20–25.
186. Dietary Behaviors in Psoriasis: Patients-Reported Outcomes from a U.E. [Text] / L. Afifi [et al.] // *National Survey. Dermatol. Ther (Heidelb)*. — 2017. — Vol. 7, No. 2. — P. 227–242.
187. Diffey, B. L. Towards optimal regimens for the UVB phototherapy of psoriasis: a mathematical model [Text] / B. L. Diffey // *Acta Dermato - venereologica*. — 2004. — Vol. 84, No. 4. — P. 259–264.
188. Drug Therapy in Dermatology [Text] / Ed.by L. E. Millikan. — New York & Basel, 2000. — 494 p.
189. Goncharova, J. Dermoscopic features of clinically inflammatory dermatosis and their correlation with histopathologic reaction patterns [Text] / J. Goncharova, E. Attia, K. Souid // *Arch. Dermatol. Research*. — 2014. — N 10. — P. 1513-1521.
190. Effect of narrowband ultraviolet B therapy on inflammatory markers and body fat composition in moderate to severe psoriasis [Text] / J. Romání [et al.] // *Brit. J. Dermatol.* — 2012. — Vol. 166, No. 6. — P. 1237–1244.
191. Effect of PUVA, narrow-band UVB and cyclosporin on inflammatory cells of the psoriatic plaque / G. Erkin [et al.] // *Journal of Cutaneous Pathology*. — 2007. — Vol. 34, No. 3. — P. 213-219.
192. Effective narrow-band uvb radiation therapy suppresses the Il-23/Il-17 axis in normalized psoriasis plaques [Text] / L. M. Johnson-Huang [et al.] // *The Journal of Investigative Dermatology*. — 2010. — Vol. 130, No. 11. — P. 2654–2663.

193. Effective treatment of psoriasis with narrow-band UVB phototherapy is linked to suppression of the ifn and Th17 pathways [Text] / E. Rácz [et al.] // The Journal of Investigative Dermatology. — 2011. — Vol. 131, No. 7. — P. 1547–1558.
194. Effects of Intensive Blood Glucose Control with Metformin on Complications in Overweigh Patients with type 2 Diabetes [Text] //Lancet. — 1998. — Vol.352. — P. 854-856.
195. Effects of narrowband UV-B on pharmacodynamic markers of response to therapy: an immunohistochemical study over sequential samples [Text] / J.-M. Carrascosa [et al.] // Journal of Cutaneous Pathology. — 2007. — Vol. 34, No. 10. — P. 769–776.
196. Effects of phototherapy on the numbers of circulating natural killer cells and T lymphocytes in psoriasis [Text] / A. M. Tobin [et al.] // Photodermatology, photoimmunology & photomedicine. — 2009. — Vol. 25, No. 2. — P. 109–110.
197. Efficacy of a far erythemogenic dose of narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque-type psoriasis [Text] / R. Akaraphanth [et al.] // The Journal of Dermatology. — 2010. — Vol. 37, No. 2. — P. 140–145.
198. Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review [Text] / E. Archier [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. — 2012. — Vol. 26 (Suppl. 3). — P. 11–21.
199. Fouere, S. How patients experience psoriasis: results from a European survey[Text] / S. Fouere , L. Adjad, H. Pawin // JEADV. — 2005. — Vol. 19, No 3. — P. 2-6.
200. Garber, A.J. Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes: Results of Double-blind Placebo-controlled Dose-response Trial [Text] / A. J Garber., T. G., Duncan, A. M Goodman. // Am. J. Med. — 1997. — Vol. 103. — P. 491 – 497.

201. Ghoreschi, K. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis [Text] / K. Ghoreschi, C. Weigert, M. Röcken // Clinics in dermatology. — 2007. — Vol. 25, No. 6. — P. 574–580.
202. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy [Text] / A. Menter [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. — 2010. — Vol. 62, No. 1. — P. 114–135.
203. Gupta, R. Genetic Epidemiology of Psoriasis [Text] / R. Gupta, M. Debbaneh, W. W. Liao // Curr. Dermatol. Rep. – 2014. – Vol.1, No 3. – P. 61-78.
204. Haykal, K. A. Are narrow-band ultraviolet B home units a viable option for continuous or maintenance therapy of photoresponsive diseases? [Text] / K. A. Haykal, J. P. DesGroseilliers // J. Cutan. Med. Surg. — 2006. — Vol. 10, No. 5. — P. 234–240.
205. Honigsmann, H. What is today's phototherapy choice for psoriasis [Text] / H. Honigsmann // 20th World Congress of Dermatology. 1-5 Yule, 2002.– Paris/ Abstr.- P. 1532.
206. Hsu, L. N. Psoriasis and autoimmune disorders: a review of the literature [Text] / L. N. Hsu, A. W. Armstrong // J. Am. Acad. Dermatol. – 2012. – Vol. 67, No. 5. – P. 1076–1079.
207. Jensen, P. Cardiovascular risk factors in subjects with psoriasis: a cross-sectional general population study [Text] / P. Jensen, J.P. Thyssen, C. Zacharie [et al.] // Int. J. Dermatol.– 2013.–Vol. 52.– P. 681 – 683.
208. Karmisholt, J. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. [Text] / J. Karmisholt, S. Andersen, P. Laurberg // J Clin Endocrinol Metab.– 2011.–Vol. 96.– P. 99 - 103.
209. Katsambas, A. D. European Handbook of Dermatological Treatments [Text] / A. D. Katsambas, T. M. Lotti. – Berlin: Springer, 1999. – 846 p.

210. Kligman, A.M. The comparative histopathology of male-pattern baldness and senescent baldness [Text] /A. M. Kligman // Clin. Dermatol. – 1988. – Vol. 6, N.4. – P. 108-118.
211. Krutmann, J. Phototherapy of psoriasis update with practical pearls. [Text]/ J. Krutmann, C.A. Elmets // J. Cutan. Med. – 2002. - N6 (3). – P. 721.
212. Lassus, A. PUVA treatment for alopecia areata [Text] / A. Lassus, W. Kianto, E. Jochanson // Dermatologica. – 1980. – Vol. 161. – P. 298-304.
213. Lee, E. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature [Text] / E. Lee, J. Koo, T. Berger // Intern. J. Dermatol. — 2005. — Vol. 44, No. 5. — P. 355–360.
214. Lewis, J. M., Selection of the cutaneous intraepithelial gamma-delta+ T cell repertoire by a thymic stromal determinant [Text] / J. M. Lewis., M. Girardi., S. J Roberts. // Nat. Immunol.— 2006.— No8.— P.843-850.
215. Lipscomb, M. F. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. [Text] / M. F Lipscomb, B. J Masten // Physiol. Rev. – 2002.—Vol. 82.— P.97-130.
216. Leyden, J.J. Role of microorganisms in dandruff [Text] / J. J.Leyden, K. J. McGinlay, A. M. Kligman // Arch.Dermatol. – 1976. – Vol. 112. – P. 333-336.
217. Lu, S. Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity [Text]. / S. Lu , Q. Guan, Y. Liu // Lipids Health Dis, 2012.— P.11-17.
218. Mahé, E. Childhood psoriasis [Text] / E. Mahé // Eur. J. Dermatol. – 2016. - Vol.26, N 6. – P. 537-548.
219. Marghoob, A. A. Atlas of dermoscopy. [Text] / A.A Marghoob, R. P Braun, A. W. Kohf. –Taylor&Francis, 2006. – 374 p.
220. Markham, T. Narrowband UV-B (tl-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque

- psoriasis [Text] / T. Markham, S. Rogers, P. Collins // Archives of dermatology. — 2003. — Vol. 139, No. 3. — P. 325–328.
221. Misery, L. How the skin reacts to environmental factors [Text] / L. Misery // JEADV. — 2007. — Vol.21, N 2. — P. 5 - 7.
222. Mitchel, A. Topical photochemotherapy for alopecia areata [Text] / A. Mitchel, M. Douglas // J. Am. Acad. Dermatol. — 1985. — Vol. 12. — P. 644 – 648.
223. Mudigonda, T. A Review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis [Text] / T. Mudigonda, T. S. Dabade, S. R. Feldman // J. Am. Acad. Dermatol. — 2012. — Vol. 66, No. 4. — P. 664–672.
224. Narrow-band (tl-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? [Text] / R. S. Dawe [et al.] // Brit. J. Dermatol. — 1998. — Vol. 138, No. 5. — P. 833–839.
225. Narrowband ultraviolet B interferes with gene expression in the peripheral blood t cells of patients with psoriasis[Text] / J. Li [et al.] // Dermatology. — 2013. — Vol. 226, No. 2. — P. 128–137.
226. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens [Text] / M. M. Kleinpenning [et al.] // Brit. J. Dermatol. — 2009. — Vol. 161, No. 6. — P. 1351–1356.
227. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study [Text] / A. Tanew [et al.] // Arch. Dermatol. — 1999. — Vol. 135, No. 5. — P. 519–524.
228. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B / T. R. Coven [et al.] // Arch. Dermatol. — 1997. — Vol. 133, No. 12. — P. 1514–1522.
229. Narrowband UVB as an effective substitute for psoralen plus UVA: lessons from a psoralen shortage [Text] / A. M. Drucker [et al.] //

- Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine. — 2012. — Vol. 28, No. 5. — P. 267–268.
230. Narrowband-UVB irradiation decreases the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated T cells [Text] / H. Sigmundsdottir [et al.] // Arch. Dermatol. Research. — 2005. — Vol. 297, No. 1. — P. 39–42.
231. Nast, A. Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. [Text] / A. Nast, W.-H. Boehncke, U. Mrowietz [et al.] // J. Dtsch. Dermatol. Ges. — 2012. — Vol. 10, No. 2. — P. 1–95.
232. Nestle, F.O. Psoriasis [Text] / F. O. Nestle, D. H. Kaplan, J. Barker // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 361 (5). — P. 496 – 509.
233. Nograles, K.E. New insight in immunologic basis of psoriasis [Text] / K. E. Nograles, B. Davidovici, J. G. Krueger // Semin. Cutan. Med. Surg. — 2010. — Vol. 29 (1). — P. 3-9.
234. Neg, M, Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. [Text] / M. Neg, T. Fleming M. Robinson // Lancet. — 2014.— Vol.384(9945).—P.766–768.
235. Novak, N. New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopic dermatitis [Text] / N. Novak // Allergy. — 2009. — Vol. 64. — P. 265-275.
236. Oxford Handbook of Medical Dermatology/ [Text] / ed. by S. Burge, R. Martin, D. Wallis. — 2nd ed. — Oxford University Press, 2016. — 692 p.
237. Parisi, R. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. 78 Global epidemiology of psoriasis: a systemic review of incidence and prevalence [Text] / R. Parisi [et al.] // J. Invest. Dermatol. — 2013. — Vol 2, N 133. — P. 377-385.
238. Parrish, J. Action spectrum for phototherapy of psoriasis [Text] /J. Parrish, K. Jaenicke // J. Invest. Dermatol. — 1981. — Vol. 76. — P. 359–362.

239. Pfingstler, L.F. Guttate psoriasis outcomes [Text] / L. F. Pfingstler, M. Maroon, C. Mowad // *Cutis*. – 2016. – Vol.97, N 2. – P. 140-144.
240. Pons-Guiranud, A. Dry skin in dermatology: a complex physiopathology [Text] / A. Pons-Guiranud A. // *JEADV*. – 2007. – Vol.21, N 2. – P. 1-4.
241. Primeau, V. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy [Text] / V. Primeau, L. Coderre, A.D. Karelis // *Int. J. Obes.* – 2011. – Vol.35(7). – P.971-981.
242. Psoriasis [Text] / Ed by H. Roenigk, J. Maibach. - Marcel Dekker: New York, 1991. -204 p.
243. Review of home phototherapy / A. N. Rajpara, J. L. O'Neill, B. V. Nolan [Text] // *Dermatology Online J.* – 2010. — Vol. 16, No. 12. – P.10-22.
244. Review of the clinical variants and the management of psoriasis [Text] / B. Ladizinski [et al.] // *Adv. Skin Wound Care*. – 2013. – Vol. 26, No. 6. – P. 271–284.
245. Robaee, A. A. Narrowband ultraviolet B phototherapy improves the quality of life in patients with psoriasis [Text] / A. A. Robaee, A. A. Alzolibani // *Saud. Med. J.* — 2011. — Vol. 32, No. 6. — P. 603–606.
246. Schneider L. A. Phototherapy and photochemotherapy [Text] / L. A. Schneider, R. Hinrichs, K. Scharffetter-Kochanek // *Clinic. Dermatol.* — 2008. — Vol. 26, No. 5. — P. 464–476.
247. Schaerli, P. Characterization of human T cells that regulate neutrophilic skin inflammation [Text] / P. Schaerli, M. Britschgi, M. Keller // *J Immunol.* – 2004. – Vol.173. – P.2151-2158.
248. Schafer, I. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment [Text] / I. Schafe, J. Hacker, S. J. Rustenbach // *Eur. J. Dermatol.* – 2010. – Vol.20, N1. – P. 62- 67.

249. Siegel, D. Inflammation, atherosclerosis, and psoriasis [Text] / D. Siegel, S. Devaraj, A. Mitra [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol.— 2013.— Vol. 44.—P.194-204.
250. Soderholm, A.T. Group A streptococcal pharyngitis: immune responses involved in bacterial clearance and GAS-associated immunopathologies [Text] / A. T. Soderholm, T. C. Barnett, M. J. Sweet. // J. Leukoc. Biol. — 2017. — Vol. 26. pii: jlb.4MR0617-227RR. doi:10.1189/jlb.4MR0617-227RR. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28951419.
251. Song, H. J. The Clinical Profile of Patients with Psoriasis in Korea: A Nationwide Cross-Sectional Study (EPI-PSODE) [Text] / H. J. Song, C. J. Park, T. Y. Kim // Ann. Dermatol.— 2017.— Vol. 29(4) — P. 462-470.
252. Streilein, J. W. Skin-associated lymphoid tissue [Text] / J. W Streilein // Immunol. Ser.— 1989.— Vol.46.— P.73—96.
253. Snellman, E. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis [Text] / E. Snellman, T. Klimenko, T. Rantanen // Acta Dermato-venereologica. — 2004. — Vol. 84, No. 2. — P. 132–137.
254. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris [Text] / I. B. Walters [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. — 1999. — Vol. 40, No. 6, Pt. 1. — P. 893–900.
255. Systematic review of UV-based therapy for psoriasis [Text] / F. Almutawa [et al.] // Am. J. Clinic. Dermatol. — 2013. — Vol. 14, No. 2. — P. 87–109.
256. Systemically elevated Th1-, Th2- and Th17-associated chemokines in psoriasis vulgaris before and after ultraviolet b treatment [Text] / A.-K. Ekman [et al.] // Acta Dermato -Venereologica. — 2013 – Vol. 93, No. 1. — P. 1–7.

257. Tjioe M. The differential effect of broad band vs narrow band UVB with respect to photodamage and cutaneous inflammation [Text] / M. Tjioe [et al.] // *Experim. Dermatol.* — 2003. — Vol. 12, No. 6. — P. 729–733.
258. TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients: differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients [Text] / C. Cappelli [et al.] // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32, N 9. — P. 1589–1590.
259. UVB therapy: dermatology nursing considerations [Text] / P. Morgan [et al.] // *Dermatology Nursing / Dermatology Nurses' Association.* — 1997. — Vol. 9, No. 5. — P. 309–319; quiz 320–321.
260. Vandevijvere, S. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. [Text] / S. Vandevijvere, C. C. Chow, K. D. Hall // *Bull. World Health Organ.* — 2015.—Vol.93.—P.446-456.
261. Weatherhead, S. C. Spectral effects of UV on psoriasis [Text] / S. C. Weatherhead, P. M. Farr, N. J. Reynolds // *Photochemical & Photobiological Sciences: Official Journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology.* — 2013. — Vol. 12, No. 1. — P. 47–53.
262. Whittle, A. J. Soluble LR11/SorLA represses thermogenesis in adipose tissue and correlates with BMI in humans [Text] /A. J. Whittle et al. // *Nat. Commun.* — 2015. 6:8951 doi: 10.1038/ncomms9951.
263. Wong ,T. Phototherapy in psoriasis: a review of mechanisms of action [Text] / T. Wong, L. Hsu, W. Liao // *J. Cutan. Med. Surg.* — 2013. — Vol. 17, No. 1. — P. 6–12.
264. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no 311[Text]. // Geneva: World Health Organization; 2013. — 231 p.
265. Zalaudek, I. Dermatoscopy subpatterns of inflammatory skin disorders [Text] / I. Zalaudek, G. Argenziano, H. Kerl // *Arch. Dermatol.* — 2006. — Vol.6, —N142. — P.808 – 812.

266. Zalaudek, I. Three important rules in dermatoscopy [Text] / I. Zalaudek, G. Ferrara, G. Argenziano. // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2007. – Vol.5, No5. – P.422 – 423.