

ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЄМЧЕНКО ЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.515-056.52-072:378

ДИСЕРТАЦІЯ
ВИВЧЕННЯ РОЛІ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-33 ТА ПОЛЯРИЗАЦІЇ
МАКРОФАГІВ В ПАТОГЕНЕЗІ ПСОРИАЗУ У ХВОРИХ З
ОЖИРІННЯМ І-ІІ СТУПЕНЯ ДЛЯ РОЗРОБКИ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ
ПЕРСОНІФІКОВАНОЇ ТЕРАПІЇ

14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Я.О. Ємченко

Науковий консультант: Іщейкін Костянтин Євгенович, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

Полтава – 2021

АНОТАЦІЯ

Ємченко Я.О. Вивчення ролі інтерлейкіну-33 та поляризації макрофагів в патогенезі псоріазу у хворих з ожирінням I-II ступеня для розробки та обґрунтування персоніфікованої терапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. – Полтавського державного медичного університету МОЗ України.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Полтавського державного медичного університету МОЗ України, Полтава, 2021.

Псоріаз залишається однією з актуальних проблем сучасної дерматології в зв'язку із значною розповсюдженістю цього дерматозу. У розвитку псоріазу велике значення мають психосоматичні розлади, які часто є тригерами виникнення захворювання. Зрив захисно-приспосувальних механізмів призводить до структурних і функціональних порушень на всіх рівнях, зокрема нейроендокринної та імунної систем, що є патогенетичною основою псоріазу. У більшості таких осіб спостерігається формування гіперфагічного способу реагування на стресову ситуацію, яке проявляється депресіями, тривогою, хронічним стресом, порушенням сну та змінами поведінки харчування, що призводять до підвищення маси тіла та подальшого розвитку ожиріння з низкою метаболічних порушень, зміною циркадного ритму та розвитком системного запалення.

Результати сучасних досліджень доводять, що загальною ланкою патогенезу ожиріння та псоріазу є системне запалення, яке проявляється у збільшенні кількості макрофагів, що продукують велику кількість прозапальних цитокінів. Таким чином, ожиріння підсилює системне запалення, сприяючи більш тяжкому перебігу псоріазу, який погано

піддається стандартним методам лікування, значно знижує якість життя пацієнтів і нерідко призводить до інвалідизації хворих.

Виникає необхідність більш поглибленого вивчення коморбідностей псоріатичної хвороби та загальних ланок їх патогенезу, що дозволить виявити нові мішені для оптимізації та персоналізації терапії хворих з даною коморбідністю.

Метою дослідження було розробити персоніфікований, комплексний метод лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючої стадії перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня шляхом дослідження поляризації макрофагів та ІЛ-33 для підвищення ефективності лікування.

У роботі проведено дослідження особливостей клінічного перебігу псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня. Під спостереженням знаходилося 286 хворих на псоріаз, які перебували на стаціонарному лікуванні в ПОКШВД. Після проведення прескринінгу та скринінгу в когорті дослідження увійшло 80 хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, віком від 35 до 65 років (група дослідження) та 20 хворих відповідного віку, з розповсюдженим, вульгарним псоріазом середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з нормальною масою тіла (група контролю) для порівняння досліджуваних показників.

Встановлено більш тяжкий перебіг псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, що проявлялось більш вираженим підвищенням індексу PASI на 30%, погіршенням ДІЯЖ на 28%, схильністю до ексудативних проявів, частими рецидивами хвороби (до 4-х разів на рік) та низькою ефективністю попередньо проведеного лікування у порівнянні з групою хворих на псоріаз з нормальною масою тіла.

У хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня виявлено системне запалення за

підвищенням рівня в сироватці крові показників: вч-СРБ на 71%, ІЛ-33 на – 35% та ІЛ-6 на – 30% порівняно з верхньою межею референсного значення.

Встановлено, що у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням переважав вечірній хронотип працездатності: 50 хворих мали чітко виражений вечірній хронотип працездатності, 27 хворих – слабо виражений вечірній хронотип працездатності, та 3 хворих – аритмічний хронотип працездатності.

Досліджено вплив циркадного ритму на тяжкість перебігу псоріазу, якість життя пацієнтів та вагу тіла хворих. Виявлено дуже сильний негативний кореляційний зв'язок між ІМТ та хронотипом працездатності хворих ($r = -0,96$; $p < 0,001$), сильний негативний зв'язок між індексом PASI і хронотипом працездатності хворих ($r = -0,77$; $p < 0,001$) та між ДІЯЖ та хронотипом працездатності хворих ($r = -0,87$; $p < 0,001$).

Результати кореляційного дослідження підтверджують, що зміни циркадного ритму та хронотипу працездатності людини на вечірній тип, що спостерігався у досліджуваних нами хворих, призводять до змін харчової поведінки, збільшення маси тіла з розвитком ожиріння, сприяє підвищенню стресочутливості пацієнтів та більш тяжкому перебігу псоріазу.

Досліджуючи вплив системного запалення на тяжкість перебігу псоріазу, якість життя пацієнтів і ступінь ожиріння, встановлено дуже сильний позитивний кореляційний зв'язок між індексом PASI та рівнем ІЛ-33 ($r = +0,91$; $p < 0,001$), сильний позитивний зв'язок між індексом PASI та рівнем вч-СРБ ($r = +0,78$; $p < 0,001$), помірний позитивний зв'язок між індексом PASI та рівнем ІЛ-6 ($r = +0,69$; $p < 0,001$). Результати кореляційного аналізу доводять, що тяжкість перебігу псоріазу залежить від рівня системного запалення, а саме від рівня ІЛ-33, який можна вважати основним біомаркером системного запалення при псоріазі.

Виявлені сильні позитивні кореляційні зв'язки між ІМТ та індексом PASI ($r = +0,79$; $p < 0,001$), ІМТ та ІЛ-33 ($r = +0,86$; $p < 0,001$), ІМТ та вч-СРБ ($r = +0,71$; $p < 0,001$) свідчать про взаємообтяжливість псоріазу та аліментарного

ожиріння, та залежність ступеня ожиріння від рівня показників системного запалення, що підтверджує наявність системного запалення, як загальної ланки патогенезу у хворих з даною коморбідністю.

Отримані в нашому дослідженні достовірний позитивний сильний кореляційний зв'язок між ІЛ-33 та вч-СРБ ($r = +0,77$; $p < 0,001$), помірний позитивний кореляційний зв'язок між ІЛ-33 та ІЛ-6 ($r = +0,69$; $p < 0,001$) та сильний позитивний кореляційний зв'язок між вч-СРБ та ІЛ-6 ($r = +0,76$; $p < 0,001$) підтверджують, що ІЛ-33 є індуктором ІЛ-6 в тучних клітинах та є важливим цитокіном у розвитку ожиріння і псоріазу, а ІЛ-6, будучи важливим фактором, що визначає вироблення печінкою білків гострої фази, є індуктором вч-СРБ.

Досліджуючи зв'язок циркадного ритму з показниками системного запалення, встановлено достовірний сильний негативний кореляційний зв'язок між хронотипом працездатності та ІЛ-33 ($r = -0,82$; $p < 0,001$), середній негативний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та хронотипом працездатності хворих ($r = -0,58$; $p < 0,001$), між рівнем вч-СРБ та хронотипом працездатності хворих ($r = -0,65$; $p < 0,001$).

Встановлено, що чим вищий рівень показників системного запалення досліджуваних хворих, тим нижчий показник хронотипу працездатності, що відповідає більш вираженим змінам циркадного ритму по типу «сови». Таким чином, у хворих з чітко вираженим вечірнім хронотипом працездатності спостерігаються вищі показники ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ, що свідчить про вплив циркадного ритму на системне запалення у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням. Залежність, що характеризує лінію взаємодії між запальними процесами і порушеннями біоритмів у організмі, пов'язана не тільки з розумінням того, яким чином запалення змінює режим роботи головного мозку і циклів «сон-неспанья», але і з особливостями імунорегуляції і функцій адипоцитів. Зміна способу життя зі збільшенням часу на відпочинок в нічний час у хворих на розповсюджений псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням може дати можливість знизити показники

системного запалення та покращити перебіг даних коморбідностей. В той час, як системне запалення може бути мішенню дії лікарських препаратів в терапевтичній корекції змін циркадного ритму.

Досліджено ефективність включення різних доз піоглітазону у комплексне лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня. Всіх хворих після проведення повного обстеження, в залежності від курсу проведеної терапії, було поділено методом простої рандомізації за допомогою таблиці випадкових чисел на 4 групи по 20 осіб. Пацієнти I контрольної групи отримували лікування згідно протоколу, а пацієнти II, III та IV груп додатково до протоколу лікування отримували піоглітазон відповідно у дозі 15, 30 та 45 мг перорально один раз на добу протягом 26 тижнів. В кожній групі хворих визначали динаміку клініко-антропометричних показників, показників системного запалення та проводили імуногістохімічне дослідження M1 та M2 макрофагів ураженої псоріазом шкіри.

При дослідженні індексу PASI через 2 тижні лікування спостерігалось зниження показника в I групі на 12%, в II - на 52%, в III на - 64% та в IV - на 73%. Через 4 тижні лікування показник індексу PASI продовжував знижуватись в I групі на - 23%, в II на- 73%, в III на - 79% та в IV на - 90% відносно показників отриманих до початку лікування. Тоді, як редукція індексу PASI в I групі хворих становила <75 у 100% хворих, що відповідає неефективності проведеного лікування, в II групі хворих редукція індексу PASI > 75 спостерігалась у 70% хворих, в III групі - у 90% та в IV групі у 100% хворих, що свідчить про ефективність проведеної терапії.

Через 26 тижнів спостерігалось загострення псоріазу в I групі у 100% хворих, в II - у 65%, в III - у 35% та в IV - у 20% хворих. При цьому індекс PASI та ДІЯЖ в I групі підвищились відповідно на 16% та 8% відносно показників отриманих до початку лікування, що свідчить про погіршення тяжкості перебігу псоріазу. Тоді як в II, III та IV групах спостерігалось зниження відповідних показників. В II групі індекс PASI та ДІЯЖ знизився

відповідно на 14% та 15%, в III– на 33% та 31%, в IV групі досліджувані показники знизились на 47% відносно показників отриманих до початку лікування, що свідчить про ефективність проведеної терапії.

Досліджуючи ефективність включення різних доз піоглітазону у комплексне лікування хворих за рівнем показників СЗ через 26 тижнів лікування відмічалось статистично значиме підвищення рівнів: ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ в I групі - на 4%, - на 9%, - на 5% та статистично значиме зниження відповідних показників в II групі - на 36%, - на 35,5%, - на 39%, в III групі - на 68%, - на 36%, - на 57% та в IV групі - на 87%, - на 72% та - на 77% відповідно, відносно показників отриманих до лікування.

Для визначення ефективності застосування піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на локальному рівні досліджували біоптати ураженої псоріазом шкіри, які отримували шляхом панч-біопсії псоріатичних бляшок з ділянок шкіри нижніх кінцівок. Забір матеріалу проводили на початку лікування та на 28-й день лікування. На біоптатах шкіри проводили поглиблене описове дослідження субпопуляцій макрофагів.

Патоморфологічна картина зразків ураженої псоріазом шкіри у всіх групах хворих до початку лікування мала типові для даного захворювання ознаки. В зразках шкіри були виявлені характерні зміни епідермісу: накопичення нейтрофільних гранулоцитів у паракератичному роговому шарі епідермісу або під ним (мікроабсцеси Мунро); потовщення епідермісу з проростанням подовжених та збільшених сосочків дерми (папіломатоз); розширені повнокровні капіляри у сосочках дерми, оточені запальними інфільтратами різного ступеня щільності; набряк сосочкового та сітчастого шарів дерми; потоншення епідермісу над верхівками подовжених сосочків дерми, яке характерне для прогресуючої стадії псоріазу та клінічно проявляється точковою кровотечею при пошкрябуванні поверхні псоріатичної папули (симптом Ауспітца); гіперкератоз; порушення процесів кератинізації у вигляді паракератозу та зникнення зернистого шару; регулярний акантоз, часто із зубчастими гребнями епідермісу; лімфогістоцитарні інфільтрати

різної щільності, розташовані субепідермально та в сосочках дерми.

Враховуючи, що CD68 є біомаркером M1 макрофагів, а CD163 - M2 макрофагів. В нашому дослідженні CD68+ клітини трактували як M1 макрофаги, а CD163+ клітини як M2 макрофаги.

Імунореактивність M1, M2 макрофагів спостерігалася у вигляді коричневого зернистого забарвлення клітин, що виявляло їх різний розмір та особливості форми. При псоріатичному ураженні шкіри, загальні характеристики CD68+, CD163+ полягали в наступному. Імунореактивність спостерігалася у вигляді коричневого зернистого забарвлення клітин, що виявляло їх різний розмір та особливості форми. CD68+ та CD163+ клітини в ураженій псоріазом шкірі локалізувалися у дермальних сосочках і глибших відділах дерми, уздовж і навколо розширених поверхневих судин, а також у складі лімфогістіоцитарних інфільтратів. Найбільша кількість імунопозитивних клітин відмічена у сосочковому та сітчастому шарах дерми. Візуально за чисельністю переважали CD163+ клітини. Численніші CD163+ клітини при псоріазі зустрічалися щонайменше у вигляді двох форм: дрібні з маленьким ядром, як у лімфоцита, та відносно крупні розгалужені клітини, ці різновиди зберігалися і після лікування. Обидва типи клітин були локалізовані принципово в тих самих ділянках та мали різну форму в залежності від положення. Так, дещо крупніші клітини спостерігались на верхівках сосочків, тоді як дрібніші клітини спостерігались у складі лімфогістоцитарних інфільтратів, та/або сплюснені веретеноподібні – у сітчастому шарі дерми.

Характерна локалізація – уздовж судин дермальних сосочків, відзначена саме для CD163+ клітин, де вони утворювали так звану першу лінію, порівняно з CD68+ клітинами. В свою чергу CD68+ клітини також зустрічалися у різних формах і розмірах, дещо менше їх було у складі інфільтратів, регулярно були присутні у дермальних сосочках, інколи не в усіх та навколо капілярів.

Встановлено, що використання піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості

перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня виявилось ефективним, починаючи з 15 мг, але найвища ефективність препарату спостерігалась при застосуванні піоглітазону у дозі 45 мг 1 раз на добу протягом 26 тижнів, що призвело до зниження показників системного запалення (ІЛ-33 знизився на 83,7%, ІЛ-6 – на 72%, вч-СРБ – на 76,8%), редукції індексу PASI більше 75 у 100% хворих, стійкої ремісії дерматозу протягом року у 80% хворих, зниженню індексу PASI на 46,8% та ДІАЖ на 46,9% при повторному рецидиві захворювання та зниженню рівня місцевого запалення, яке проявлялось зменшенням кількості CD68+ клітин та морфологічними проявами регресу псоріатичних бляшок, що характеризувався потовщенням епідермісу, ортокератозом, зменшенням висоти шкірних сосочків та зникненням розгалуженості гребнів епідермісу. Таким чином, використання найвищої дози піоглітазону у комплексному лікуванні хворих призвело до повної нормалізації морфології шкіри.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше визначено та проаналізовано роль ІЛ-33 і поляризацію M1/M2 (CD68/CD163+) макрофагів в патогенезі, клінічному перебігу псоріазу та ожиріння. Проаналізовано можливості вдосконалення лікування псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеню за допомогою включення до комплексної терапії псоріазу препарату піоглітазон.

Вперше розроблено персоніфіковане лікування хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням, яке полягало у виділенні фенотипу псоріазу та ожиріння; використанні нового біомаркери ІЛ-33 для контролю за перебігом та ефективністю лікування псоріазу та ожиріння; застосуванні традиційних біомаркерів системного запалення ІЛ-6 та вч-СРБ; визначенні оптимальної дози 45 мг піоглітазону та тривалості (протягом 26 тижнів) при лікуванні псоріазу та ожиріння.

Підтверджено концепцію, що системна запальна відповідь є загальною ланкою патогенезу цих коморбідних станів.

Вперше продемонстровано, що збільшення вмісту ІЛ-33 у хворих на

псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня сприяє достовірному посиленню інтенсивності клінічних проявів псоріазу, підвищенню рівня ІЛ-6 та вч-СРБ та індексу маси тіла (ІМТ).

Отримані нові дані про доцільність включення препарату піоглітазон у комплексне лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

Надані нові дані про ефективність застосування піоглітазону у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня за рівнем зниження показників системного запалення, кількості CD68+ макрофагів біоптатах ураженої псоріазом шкіри, індексу PASI, ДІЯЖ, зменшення тривалість лікування та частоти рецидивів захворювання. Оптимальна ефективність доведена при комплексному використанні піоглітазону у дозі 45 мг на добу протягом 26 тижнів порівнянно з хворими, які отримували традиційне лікування та приймали піоглітазон у інших дозах.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено в клінічну практику спосіб лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня з урахуванням показників системного запалення, кількості CD68/CD163+ макрофагів та змін циркадного ритму.

Розроблено алгоритм обстеження хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня із включенням дослідження показників системного запалення, в тому числі, рівня показника ІЛ-33 у сироватці крові та поляризації CD68/CD163+ макрофагів в біоптаті ураженої шкіри.

Підтверджено наявність особливостей клінічного перебігу псоріатичної хвороби на фоні аліментарного ожирінням I-II ступеню та змін циркадного ритму.

Встановлено доцільність дослідження поляризації CD68/CD163+ макрофагів в біоптапі ураженої шкіри та показників системного запалення за рівнем ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ в сироватці крові у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеню, для розробки методу спрямованого лікування хворих з даною коморбідністю.

Доведено клінічну ефективність включення препарату піоглітазон до комплексної терапії хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, що дозволяє скоротити термін лікування хворих, подовжити ремісію, зменшити кількість рецидивів та попередити розвиток тяжких форм псоріазу.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету, клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Ключові слова: псоріаз, ожиріння, показники системного запалення, M1/M2 макрофаги, лікування, піоглітазон.

SUMMARY

Yemchenko Ya.O. The study of the role of interleukin-33 and macrophages polarization in the pathogenesis of psoriasis in patients with grade I-II obesity for the development and substantiation of personalized therapy. – Qualification research work on the manuscript basis.

The dissertation for the academic degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.20 – Skin and Venereal Diseases. – Poltava State Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine.

The defense will take place in the specialized academic council of Poltava State Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Poltava, 2021.

Psoriasis remains one of the most relevant problems in modern dermatology due to the high prevalence of this dermatosis. Psychosomatic disorders are often the triggers of the disease and, therefore, are of great importance in the development of psoriasis. Disruption of protective and adaptive mechanisms leads to structural and functional disorders at all levels, including the neuroendocrine and immune systems, and it forms the pathogenetic basis of psoriasis. Most of these individuals develop a hyperphagic way of responding to a stressful situation, which is manifested by depression, anxiety, chronic stress, sleep disturbances and changes in eating behavior, leading to weight gain and further obesity with a number of metabolic disorders, circadian rhythm changes and the development of systemic inflammation.

The results of modern researches show that systemic inflammation is a common link in the pathogenesis of obesity and psoriasis. It is manifested in an increased number of macrophages that produce large amounts of proinflammatory cytokines. Thus, obesity exacerbates systemic inflammation, contributing to a more severe course of psoriasis, which is poorly amenable to standard treatments; it significantly reduces the quality of life of patients and often leads to disability.

There is a need for a more in-depth study of the comorbidities of psoriasis and the common links of their pathogenesis, which will identify new targets for optimization and personalization of therapy in patients with this comorbidity.

The aim of the study was to develop a personalized, comprehensive method for treatment of patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity, progressive stage, and concomitant grade I-II alimentary obesity by studying the polarization of macrophages and IL-33 to improve the effectiveness of treatment.

The study focused on the features of the clinical course of psoriasis in patients with concomitant grade I-II alimentary obesity. 286 patients with psoriasis, hospitalized at Poltava Regional Clinical Dermatological and Venereological Dispensary, were under observation. After prescreening and screening, the study cohort included 80 patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity, progressive stage, and concomitant grade I-II alimentary obesity, aged from 35 to 65 years (study group) and 20 patients of appropriate age with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity, progressive stage, and normal body weight (control group) to compare the indicators under consideration.

A more severe course of psoriasis was found in patients with concomitant grade I-II alimentary obesity, which was manifested by a more pronounced increase in the PASI index by 30%, deterioration of DSQL by 28%, susceptibility to exudative manifestations, frequent recurrences (up to 4 times) and low efficacy of previous treatment as compared to the group of patients with psoriasis and normal body weight.

In patients with extensive psoriasis vulgaris and concomitant grade I-II alimentary obesity, systemic inflammation with an increase in serum levels of indicators was revealed: hs-CRP by 71%, IL-33 by 35% and IL-6 by 30% as compared to the upper limit of the reference value.

It was found that in patients with psoriasis and concomitant alimentary obesity, the evening chronotype of performance prevailed: 50 patients had a pronounced evening chronotype of performance, 27 patients presented with a

weakly expressed evening chronotype of performance, and 3 patients had an arrhythmic chronotype of performance.

The influence of circadian rhythm on the severity of psoriasis, quality of life of patients and body weight of patients was studied. There was a very strong negative correlation between BMI and chronotype of performance of patients ($r = -0.96$), a strong negative correlation between the PASI index and chronotype of performance of patients ($r = -0.77$) and between DSQL and chronotype of performance of patients ($r = -0.87$).

The results of the correlation study confirm that changes in the circadian rhythm and chronotype of human performance to the evening type, observed in the examined patients, lead to changes in eating behavior, weight gain with obesity, increased stress in patients and a more severe course of psoriasis.

Examining the effect of systemic inflammation on the severity of psoriasis, quality of life of patients and the grade of obesity, the study revealed a very strong positive correlation between the PASI index and the level of IL-33 ($r = +0.91$; $p < 0.001$), a strong positive relationship between the PASI index and the level of hs-CRP ($r = +0.78$; $p < 0.001$), a moderate positive relationship between the PASI index and the level of IL-6 ($r = +0.69$; $p < 0.001$). The results of correlation analysis show that the severity of psoriasis depends on the level of systemic inflammation, namely the level of IL-33, which can be considered as the main biomarker of systemic inflammation in psoriasis.

Strong positive correlations were found between BMI and the PASI index ($r = +0.79$; $p < 0.001$), BMI and IL-33 ($r = +0.86$; $p < 0.001$), BMI and hs-CRP ($r = +0.71$; $p < 0.001$), which indicates the mutual burden of psoriasis and alimentary obesity, and the dependence of obesity on the level of systemic inflammation, confirming the presence of systemic inflammation as a common link in the pathogenesis of patients with this comorbidity.

A reliable positive strong correlation between IL-33 and hs-CRP ($r = +0.77$; $p < 0.001$), a moderate positive correlation between IL-33 and IL-6 ($r = +0.69$; $p < 0.001$) and a strong positive correlation between hs-CRP and IL-6 ($r = +0.76$;

$p < 0.001$), revealed in the study, confirm that IL-33 is an inducer of IL-6 in mast cells and is an important cytokine in the development of obesity and psoriasis, and IL-6, being an important factor determining the production of acute-phase proteins by the liver, is an inducer of hs-CRP.

Examining the relationship of the circadian rhythm with indicators of systemic inflammation, the study found a reliable strong negative correlation between the chronotype of performance and IL-33 ($r = -0.82$), a medium negative correlation between the level of IL-6 and the chronotype of performance of patients ($r = -0.58$), between the level of hs-CRP and the chronotype of performance of patients ($r = -0.65$).

It was established that the higher the level of systemic inflammation of the studied patients, the lower the chronotype of performance, which corresponds to more pronounced changes in the circadian rhythm of the “owl” type. Thus, in patients with a pronounced evening chronotype of performance, higher rates of IL-33, IL-6 and hs-CRP are observed, which indicates the influence of circadian rhythm on systemic inflammation in patients with psoriasis and concomitant alimentary obesity. The dependence that characterizes the line of interaction between inflammatory processes and disorders of biorhythms in the body is associated not only with understanding how inflammation changes the brain and sleep-wake cycles, but also with the peculiarities of immunoregulation and adipocyte function. Lifestyle changes with increasing rest time at night in patients with extensive psoriasis and concomitant alimentary obesity may reduce systemic inflammation and improve the course of these comorbidities. Meanwhile, systemic inflammation may be a target of drug-induced action in the therapeutic correction of circadian rhythm changes.

The effectiveness of the inclusion of different doses of pioglitazone in the comprehensive treatment of patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity, progressive stage, and concomitant grade I-II alimentary obesity was studied. After a complete examination, all patients were divided by simple randomization, depending on the course of the conducted therapy, using a table of random numbers into 4 groups of 20 people. Patients in control group I received

treatment according to the protocol, and patients in groups II, III and IV in addition to the treatment protocol received pioglitazone at a dose of 15, 30 and 45 mg orally once a day for 26 weeks. In each group of patients, the dynamics of clinical and anthropometric parameters, indicators of systemic inflammation and immunohistochemical study of M1 and M2 macrophages of psoriasis-affected skin were determined.

In the study of the PASI index after 2 weeks of treatment, there was a decrease in group I by 12%, in group II – by 52%, in group III – by 64%, and group IV – by 73%. After 4 weeks of treatment, the PASI index continued to decrease in group I by 23%, in group II – by 73%, in group III – by 79%, and in group IV – by 90% relative to those obtained before treatment. While the reduction of the PASI index in group I was <75 in 100% of patients, which corresponds to the ineffectiveness of treatment, in group II, the reduction of PASI index > 75 was observed in 70% of patients, in group III – in 90% and in group IV – in 100% of patients, which indicates the effectiveness of therapy.

After 26 weeks, exacerbation of psoriasis was observed in group I in 100% of patients, in group II – in 65%, in group III – in 35%, and in group IV – in 20% of patients. At the same time, the PASI index and DSQL in group I increased by 16% and 8%, respectively, relative to those obtained before treatment, which indicates the worsening of the severity of psoriasis. At the same time, in groups II, III and IV, there was a decrease in the respective indicators. In group II, the PASI and DIAG index decreased by 14% and 15%, respectively, in group III – by 33% and 31%, in group IV, the studied indicators decreased by 47% as compared to those obtained before treatment, which indicates the effectiveness of therapy.

As to the effectiveness of the inclusion of different doses of pioglitazone in the comprehensive treatment of patients by the level of systemic inflammation after 26 weeks of treatment, there was a statistically significant increase in the levels of IL-33, IL-6 and hs-CRP in group I – by 4%, by 9%, and by 5%, as well as a statistically significant decrease in the corresponding indicators in group II – by 36%, by 35.5%, and by 39%, in group III – by 68%, by 36%, and by 57%, and in

group IV – by 87%, by 72%, and by 77%, respectively, relative to the indicators obtained before treatment.

To determine the effectiveness of pioglitazone in the comprehensive treatment of patients at the local level, biopsy samples of psoriasis-affected skin were obtained by puncture biopsy of psoriatic plaques from areas of the skin of the lower extremities. Collection of material was performed at the beginning of treatment and on the 28th day of treatment. An in-depth descriptive study of macrophage subpopulations was performed on skin biopsies.

Pathomorphological presentation of samples of psoriasis-affected skin in all groups of patients before treatment had typical features for this disease. Characteristic changes of the epidermis were detected in the skin samples: accumulation of neutrophilic granulocytes in the parakeratotic stratum corneum of the epidermis or under it (Munro microabscesses); thickening of the epidermis with the germination of elongated and enlarged papillae of the dermis (papillomatosis); dilated plethorical capillaries in the papillae of the dermis, surrounded by inflammatory infiltrates of varying density; swelling of the papillary and reticular layers of the dermis; thinning of the epidermis over the tips of the elongated papillae of the dermis, which is characteristic for the progressive stage of psoriasis and clinically manifested by pinpoint bleeding when scraping the surface of the psoriatic papule (Auspitz sign); hyperkeratosis; disrupted keratinization processes in the form of parakeratosis and disappearance of the granular layer; regular acanthosis, often with serrated ridges of the epidermis; lymphohistiocytic infiltrates of different density, located subepidermally and in the papillae of the dermis.

Given that CD68 is a biomarker of M1 macrophages, and CD163 – of M2 macrophages, in our study, CD68+ cells were considered as M1 macrophages and CD163+ cells – as M2 macrophages.

Immunoreactivity of M1, M2 macrophages was observed in the form of the brown granular color of cells, which revealed their different size and shape. In psoriatic skin lesions, the general characteristics of CD68+, CD163+ were as follows: immunoreactivity was observed in the form of the brown granular color of

cells, which revealed their different size and shape. CD68+ and CD163+ cells in psoriatic skin were localized in the dermal papillae and deeper parts of the dermis, along and around dilated superficial vessels, as well as in lymphohistiocytic infiltrates. The largest number of immunopositive cells was observed in the papillary and reticular layers of the dermis. Visually, CD163+ cells predominated in number. Numerous CD163+ cells in psoriasis occurred in at least two forms: small cells with a small nucleus, like a lymphocyte, and relatively large branched cells, these types persisted after treatment. Both cell types were located in essentially the same areas and had different shapes depending on the location. Thus, slightly larger cells were observed at the tips of the papillae, whereas smaller cells were observed in the composition of lymphohistiocytic infiltrates, and/or flattened spindle-shaped cells in the reticular layer of the dermis.

The characteristic localization was observed along the vessels of the dermal papillae, marked for CD163+ cells, where they formed the so-called first line, as compared to CD68+ cells. In turn, CD68+ cells were also found in various shapes and sizes, slightly less in infiltrates, regularly present in the dermal papillae, sometimes not in all of them and around the capillaries.

It was found that the use of pioglitazone in the comprehensive treatment of patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity and concomitant grade I-II alimentary obesity was effective starting from 15 mg, but the highest efficacy was observed when using pioglitazone at a dose of 45 mg once a day for 26 weeks, which led to a decrease in systemic inflammation (IL-33 decreased by 83.7%, IL-6 - by 72%, hs-CRP - by 76.8%), reduction of the PASI index by more than 75 in 100% of patients, stable remission of dermatosis during the year in 80% of patients, reduction of the PASI index by 46.8% and DSQL by 46.9% with recurrence of the disease and reduction of local inflammation, which was manifested by a decrease in CD68+ cells and morphological manifestations of regression of psoriatic plaques, characterized by thickening of the epidermis, orthokeratosis, decreased height of the dermal papillae and the disappearance of branching of the ridges of the

epidermis. Thus, the use of the highest dose of pioglitazone in the comprehensive treatment led to the complete normalization of skin morphology.

The scientific novelty of the obtained results. The role of IL-33 and polarization of M1/M2 macrophages in the pathogenesis and clinical course of psoriasis and obesity was identified and analyzed for the first time. The possibilities of improving the treatment of psoriasis in patients with concomitant grade I-II alimentary obesity by including pioglitazone in the comprehensive therapy of psoriasis were analyzed.

For the first time, personalized treatment of patients with psoriasis and concomitant alimentary obesity was developed, which consisted in isolating the phenotype of psoriasis and obesity; using a new biomarker IL-33 to monitor the course and effectiveness of treatment of psoriasis and obesity; using the traditional biomarkers of systemic inflammation IL-6 and hs-CRP; determining the optimal dose of pioglitazone (45 mg) and intake duration (within 26 weeks) in the treatment of psoriasis and obesity.

The concept that the systemic inflammatory response is a common link in the pathogenesis of these comorbid conditions has been confirmed.

It was demonstrated that the increase in IL-33 content in patients with psoriasis and concomitant grade I-II alimentary obesity contributes to a significant increase in the intensity of clinical manifestations of psoriasis, increased levels of IL-6 and hs-CRP and body mass index (BMI).

The study yielded new data on the feasibility of inclusion of pioglitazone in the comprehensive treatment of patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity, progressive stage, and concomitant grade I-II alimentary obesity.

New data on the effectiveness of pioglitazone in patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity with concomitant grade I-II alimentary obesity in terms of reduced systemic inflammation, the number of CD68 positive macrophages in biopsy samples of psoriasis-affected skin, the PASI index, DSQL, and reduction of treatment duration were provided. Optimal efficacy was demonstrated with the comprehensive use of pioglitazone at a dose of 45 mg per day

for 26 weeks as compared to patients receiving traditional treatment and taking pioglitazone at other doses.

The practical significance of the obtained results. A method for treating patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity, progressive stage, and concomitant grade I-II alimentary obesity, taking into account the indicators of systemic inflammation, the number of CD68/CD163 positive macrophages and changes in the circadian rhythm was developed and implemented in the clinical practice.

An algorithm for examination of patients extensive psoriasis vulgaris of moderate severity and concomitant grade I-II alimentary obesity was developed relying on the inclusion of the study of systemic inflammation indicators, including the level of IL-33 in the serum and polarization of CD68/CD163 positive macrophages in the biopsy samples of the affected skin.

The presence of features of the clinical course of psoriatic disease against the background of grade I-II alimentary obesity and changes in the circadian rhythm was confirmed.

The feasibility of studying the polarization of CD68/CD163 positive macrophages in the biopsy samples of psoriasis-affected skin and indicators of systemic inflammation on the level of IL-33, IL-6 and hs-CRP in the serum of patients with extensive psoriasis vulgaris and concomitant grade I-II alimentary obesity was established for the development of targeted treatment of patients with this comorbidity.

The clinical effectiveness of pioglitazone in the comprehensive therapy of patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity, progressive stage, and concomitant grade I-II alimentary obesity was proven, which allows us to reduce the duration of treatment, prolong remission, decrease the number of relapses and prevent the development of severe dermatosis.

The results of the research were implemented in the educational process at the Department of Skin and Venereal Diseases of Poltava State Medical University, the Department of Clinical Immunology and Allergology of Danylo Halytsky Lviv

National Medical University, the Department of Dermatology, Venereology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Key words: psoriasis, obesity, indicators of systemic inflammation, M1/M2 macrophages, treatment, pioglitazone.

СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ємченко Я.О. Роль макрофагів в імунопатогенезі псоріазу та ожиріння / Ємченко Я.О. // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018. Т. 18, № 4 (64). С. 122-127.

2. Ємченко Я.О. Сучасні погляди на імунопатогенез псоріазу / Ємченко Я.О., Іщейкін К.Є., Кайдашев І.П. // Світ медицини та біології. 2018; 3 (65). С. 134-139. *(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз літературних даних та написано статті. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту та висновків).*

3. Ємченко Я.О. Ожиріння як коморбідний стан при псоріазі / Ємченко Я.О. // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2018. – Т. 18, № 3 (63). С. 114-119.

4. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

5. Ємченко Я.О. Роль локального запалення в імунопатогенезі псоріазу / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 1 (65). – Р. 109-114.

6. Ємченко Я.О. Аспекти формування персоніфікованого підходу до лікування коморбідності псоріатичної хвороби / Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (151). Р. 34-38. *(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз літературних даних та написано статті. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту та висновків).*

7. Ємченко Я.О. Доцільність застосування піоглітазону в комплексному лікуванні псоріазу у хворих з надлишковою масою тіла / Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (150). Р. 18-21. *(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз літературних даних та написано статті. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту та висновків).*

8. Ємченко Я.О. Тіазолідиндіони у лікуванні хворих на розповсюджений псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням / Я.О. Ємченко, К.Є. Іщейкін, І.П. Кайдашев // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2020. – Т. 20, № 4 (72). – С. 30-34. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз, інтерпретація отриманих результатів, проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, написано статтю та висновки. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту статті та висновків).*

9. Yemchenko Ya.O. Application of pioglitazone in the comprehensive treatment of psoriatic patients with concomitant alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev // Проблеми екології та медицини. – 2020. – Т. 24, № 5-6. – Р. 7-10. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз, інтерпретація отриманих результатів, проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, написано статтю та висновки. Співавтори Іщейкіним К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту статті та висновків).*

10. Yemchenko Ya.O. PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+ Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev, V.I. Shynkevych // PPAR

Research. – 2020. – P. 35-41. *(Здобувачем проведено відбір хворих, забір матеріалу, аналіз, інтерпретація отриманих результатів, проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, написано статтю. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – аналіз, інтерпретація отриманих результатів, написано висновки, редакція тексту статті та висновків; Шинкевич В.І.- дослідження та статистична обробка матеріалу).*

11. Yemchenko Ya.O. Features of the clinical course of psoriasis in patients with obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin // Проблеми екології та медицини. – 2020. – Т. 24, № 1-2. – P. 3-7. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз, інтерпретація отриманих результатів, проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, написано статтю та висновки. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту статті та висновків).*

12. Ємченко Я.О. Ефективність застосування піоглітазону в комплексному лікуванні хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням / Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П. // Дерматологія та венерологія. 2020. №4 (90). С. 22-25. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз, інтерпретація отриманих результатів, проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, написано статтю та висновки. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту статті та висновків).*

13. Yemchenko Ya.O. Circadian rhythm and indicators of systemic inflammation in patients with psoriasis and concomitant alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev // Проблеми екології та медицини. – 2021. Т. 25, № 1-2. С. 7-11. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз, інтерпретація отриманих результатів, проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, написано статтю та висновки. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту статті та висновків).*

14. Yemchenko Ya.O. Dynamics of clinical and laboratory indicators in the treatment of patients with psoriasis and concomitant alimentary obesity / Ya.A. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev // Світ медицини та біології. 2021. № 1 (75). С. 55-58. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз, інтерпретація отриманих результатів, проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, написано статтю та висновки. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту статті та висновків).*

15. Ємченко Я.О. Ожиріння та порушення циркадного ритму у хворих на псоріаз / Ємченко Я.О., Іщейкін К.Є., Кайдашев І.П. // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2021. – Т. 21, № 1 (73). С. 160-165. *(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз літературних даних та написано статті. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту та висновків).*

16. Ємченко Я.О. Особливості клініко-лабораторних показників та клінічного перебігу псоріазу у хворих із супутнім аліментарним ожирінням / Ємченко Я.О., Іщейкін К.Є., Кайдашев І.П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2021. №1 (159). С. 53-57. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз, інтерпретація отриманих результатів, проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, написано статтю та висновки. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту статті та висновків).*

17. Ємченко Я.О. IL-33 as a biomarker of inflammatory activity in psoriasis patients with concomitant obesity/ Ємченко Я.О. Іщейкін К.Є., Кайдашев І.П., Ізмайлова О.В. // Світ медицини та біології. – 2021. № 2 (76). С. 37-42. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз, інтерпретація отриманих результатів, написано статтю та висновки. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту статті та висновків; Ізмайлова О.В. - дослідження та статистична обробка матеріалу).*

18. Ємченко Я.О. Дослідження взаємозв'язку циркадного ритму з тяжкістю перебігу псоріазу та ожиріння / Ємченко Я.О. Іщейкін К.Є., Кайдашев І.П., Безега О.В., Гайдучок І.Г. // Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27, № 1-2. С. 22-29. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз, інтерпретація отриманих результатів, написано статтю та висновки. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту статті та висновків; Безега О.В. та Гайдучок І.Г. – корекція статті).*

19. Ємченко Я.О. Піоглітазон у лікуванні хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби та аліментарного ожиріння / ЯО Ємченко, КЄ Іщейкін, ІП Кайдашев, ІГ Гайдучок // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2021. – № 1. – С. 5-14. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз, інтерпретація отриманих результатів, проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, написано статтю та висновки. Співавтори Іщейкін К. Є. та Кайдашев І. П. – редакція тексту статті та висновків; Гайдучок І.Г. – корекція статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

20. Yemchenko Ya.O. Features of the clinical course of psoriasis patients with grade I-II alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K. Vasylyeva, O. Bezeha // Theoretical foundations for the implementation and adaptation of scientific: XXII International Scientific and Practical Conference (22-23 June, 2020. Helsinki, Finland). P. 100-105.

21. Yemchenko Ya.O. The effectiveness of the use of flavonoids in the complex treatment of psoriasis in patients with grade I-II alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K. Vasylyeva, O. Bezeha // Theoretical and practical foundations of social process management: XXII International Scientific and Practical Conference (29-30 June, 2020. San Francisco, USA). P. 118-124.

22. Yemchenko Ya.O. Features of the clinical course of psoriasis in patients with obesity/ Ya.O. Yemchenko, K. Vasylyeva, O. Bezeha // Topical aspects of modern scientific and practice: Abstracts of I International scientific and Practical Conference (21-24 September, 2020. Frankfurt am Main, Germany). P. 194-198.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	29
ВСТУП	31
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗУ, КОМОРБІДНІ ЗАХВОРЮВАННЯ І ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ	40
1.1. Стан захворюваності та поширеності на псоріаз в Україні та світі	40
1.2. Порушення циркадного ритму у хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби та ожиріння	43
1.3. Роль ожиріння у розвитку системного запалення	53
1.4. Роль імунних розладів та системного запалення у механізмі розвитку псоріазу	65
1.5. Роль ІЛ-33 та особливості місцевої імунної відповіді у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз	72
1.6. Роль поляризації макрофагів в патогенезі псоріазу та ожиріння....	76
1.7. PPAR рецептори в патогенезі псоріазу та ожиріння	79
1.8. Сучасні засоби терапії псоріазу та ожиріння	84
РОЗДІЛ 2	95
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	95
2.1. Обґрунтування програми дослідження	95
2.2. Принципи формування дослідних груп	96
2.4. Методика визначення хронотипу працездатності людини.....	107
2.5. Методика визначення ожиріння	108
2.6. Загальноклінічні лабораторні методи дослідження.....	109
2.7. Методика проведення панч-біопсії.....	112

	27
2.8. Морфологічні методи дослідження	113
2.9. Імуногістохімічні методи дослідження	114
2.10. Методика визначення показників системного запалення	115
2.11. Схема, що застосовувалася при лікуванні хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.....	118
2.12. Статистичні методи дослідження	118
РОЗДІЛ 3.....	120
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ.....	120
3.1. Аналіз та оцінка анамнестичних даних хворих, які склали групи спостереження	120
3.2. Особливості клінічного перебігу псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.....	125
3.3. Особливості клініко-лабораторних показників у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня	129
3.4. Визначення ожиріння у хворих на псоріаз.....	133
3.5. Характеристика системного запалення у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.....	138
3.6. Кореляційна залежність ІЛ-33 з показниками системного запалення, тяжкістю перебігу псоріазу та вираженістю ожиріння	139
3.7. Дослідження взаємозв'язку циркадного ритму з тяжкістю перебігу псоріазу та ожиріння	145

3.8. Дослідження взаємозв'язку циркадного ритму та показників системного запалення у хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням.....	149
--	-----

РОЗДІЛ 4.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВКЛЮЧЕННЯ ПОГЛІТАЗОНУ ДО КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ВУЛЬГАРНИЙ ПСОРИАЗ, ПРОГРЕСУЮЧОЮ СТАДІЄЮ ПЕРЕБІГУ, СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ З СУПУТНІМ АЛІМЕНТАРНИМ ОЖИРІННЯМ І-ІІ СТУПЕНЯ	153
---	-----

РОЗДІЛ 5.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	196
ВИСНОВКИ	248
РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	248
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	252
ДОДАТКИ	252
Додаток А.2.3.....	287
Додаток Б.2.4	292
Додаток В.....	298

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АЛТ – аланінамінотрансфераза
ВЖК – вільні жирні кислоти
вч-СРБ – високочутливий СРБ
ДІЯЖ – дерматологічний індекс якості життя
ЖТ – жирова тканина
ЗХС – загальний холестерин
ІЛ – (IL) - інтерлейкін
ІЛ-1 – інтерлейкін-1
ІЛ-33 – інтерлейкін-33
ІЛ-6 – інтерлейкін-6
ІЛ-8 – інтерлейкін-8
ІР – інсулінорезистентність
ІМТ – індекс маси тіла
ЛП - ліпопротеїди
ЛПС –ліпополісахариди
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти
ПсА – псоріатичний артрит
ПГ - піоглітазон
СЗ – системне запалення
СРБ – С-реактивний білок
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ТГ – тригліцериди
ФНП- α – фактор некрозу пухлини – α
ФПС – фаза повільного сну
ФШС – фаза швидкого сну

ХС – холестерин

ЦД – цукровий діабет

ЦНС – центральна нервова система

ЯЖ – якість життя

ЯТФ – ядерний транскрипційний фактор

ЯР ядерні рецептори

DLQI – Dermatology Life Quality Index – індекс оцінки якості життя

IRS – інсуліновий рецептор

IL-1 – інтерлейкін-1

IL-6 – інтерлейкін-6

IL-33 – інтерлейкін-33

Mf – макрофаги

M1 – макрофаги першого типу

M2 – макрофаги другого типу

M-CSF – макрофагальний колонієстимулюючий фактор

MCP-1 – моноцитарний хемотаксичний протеїн-1

MMIF – міграція макрофагів

NF-κB-активація ядерного фактору «каппа-бі»

NHEKs – нормальні епідермальні кератиноцити людини

NO – оксид азоту

PASI – (Psoriasis Area and Severity Index) – індекс поширеності та тяжкості псоріазу

TLRs – тол-подібні рецептори

Th1 – Т-лімфоцити першого типу

Th2 – Т-лімфоцити другого типу

TNF-α – фактор пухлин альфа

ВСТУП

Актуальність теми. Псоріаз – один із найбільш поширених дерматозів, яким за даними світової статистики ВООЗ страждають від 2 % до 4 % населення планети. Проблема псоріазу є досить актуальною, що пов'язано зі зростанням захворюваності, хронічним рецидивуючим перебігом, збільшенням кількості тяжких та інвалідизуючих форм дерматозу [1, 2, 3]. У розвитку псоріазу велике значення мають психосоматичні розлади, які часто є тригерами виникнення захворювання. Порушення захисно-приспосувальних механізмів призводить до структурних і функціональних порушень на всіх рівнях, зокрема, нейроендокринної та імунної систем, що є патогенетичною основою псоріазу. У більшості таких осіб спостерігається формування гіперфагічного способу реагування на стресову ситуацію, яке проявляється депресіями, тривогою, хронічним стресом, порушенням сну та змінами поведінки харчування, що призводять до підвищення маси тіла та подальшого розвитку ожиріння з низкою метаболічних порушень та зміною циркадного ритму. Збільшення випадків коморбідності псоріазу та ожиріння, що спостерігаються останнім часом та призводять до тяжких, атипових, інвалідизуючих та резистентних до терапії форм дерматозу, значно погіршує якість життя пацієнтів, знижує працездатність та соціальну активність хворих на псоріаз, що визначає не тільки медичну, але й соціальну значимість проблеми [4, 5].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ожиріння визнано новою неінфекційною епідемією нашого часу. До 2025 р. прогнозують збільшення вдвічі кількості людей з ожирінням. Дане захворювання розвивається внаслідок порушення обміну речовин та харчової поведінки, має рецидивуючий характер і відзначається накопиченням жирової тканини в

організмі. Ставлення самого пацієнта до надлишкової маси свого тіла часто несерйозне, а проблема сприймається, як естетична. Натомість – це реальна загроза здоров'ю [6, 7]. Ожиріння може бути як самостійним багатofакторним захворюванням – первинне ожиріння (аліментарно-конституційне), так і синдромом, що супроводжує перебіг інших захворювань – вторинне ожиріння (симптоматичне) [8, 9]. У структурі захворюваності первинне ожиріння зустрічається в 95 % хворих, вторинне – лише в 5 % [10]. Основною етіологічною причиною розвитку первинного ожиріння є аліментарний фактор. Населення розвинутих країн на сьогодні є заручником легкодоступної їжі. Їжа при цьому переходить з категорії життєво необхідної до категорії задоволення [11, 12, 13].

Надлишкове накопичення метаболічно-активної жирової тканини призводить до хронічного системного запалення завдяки залученню до неї макрофагів, які виділяють прозапальні цитокіни та стимулюють їх активацію. В свою чергу, системне запалення вважається одним з провідних механізмів розвитку, як ожиріння так і псоріазу [14]. Таким чином, ожиріння і запалення викликає порочне коло причинно-наслідкових зв'язків. Так, ожиріння провокує запалення, а запалення в свою чергу, посилює ожиріння і перешкоджає зниженню ваги.

Клініко-експериментальні дослідження показали, що ключову роль у розвитку системного запалення при ожирінні та псоріазі переважно відіграють одні й ті ж цитокіни – інтерлейкін (ІЛ)-1, -6 та фактор некрозу пухлини – α (ФНП- α) [15, 16, 17, 18]. При цих патологічних станах відбувається активація генералізованого неспецифічного запалення і пошкодження ендотелію. Системна запальна відповідь, яка є загальною патогенетичною ланкою при таких патологічних станах, видозмінює перебіг псоріазу, підвищуючи запальну відповідь, що призводить до тяжкого перебігу, який погано піддається стандартним методам лікування, значно знижує якість життя пацієнтів і нерідко призводить до інвалідизації хворих [19].

Без лікування або за неналежного лікування псоріаз стає причиною

ураження суглобів, внутрішніх органів та систем. Важливою задачею сучасної медицини є рання діагностика дерматозу та своєчасно розпочате лікування пацієнтів. Таким чином, незважаючи на різноманітність методів лікування хворих на псоріаз, не завжди можливо досягти бажаної ефективності без призначення засобів корекції коморбідної патології та системного запалення [20, 21]. Тому, не дивлячись на успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу псоріазу та ожиріння, проблема взаємозв'язку цих захворювань та їх корекції на сьогодні є актуальними. Дана обставина викликає необхідність більш поглибленого вивчення коморбідностей псоріатичної хвороби та загальних ланок їх патогенезу, що дозволить виявити нові мішені для оптимізації та персоналізації терапії хворих з даною коморбідністю.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом дослідних НДР Української медичної стоматологічної академії: «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляцій M1 та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з урахуванням маси тіла» № ДР 0117U005252; «Вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника в розробку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методики лікування, що скерована на ці процеси» № ДР 0120U101166. Дисертантом виконано фрагменти, присвячені вивченню впливу препарату піоглітазон на показники клінічного перебігу, системного запалення у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, розробці та апробації нового способу комплексної терапії для лікування цих хворих з урахуванням показників СЗ та поляризації макрофагів.

Мета дослідження. Розробити персоніфікований, комплексний метод лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня шляхом дослідження поляризації макрофагів та ІЛ-33 для

підвищення ефективності лікування.

Завдання дослідження:

1. Оцінити клінічний перебіг псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Визначити зміни циркадного ритму у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня та встановити кореляційну залежність хронотипу хворих з тяжкістю перебігу псоріазу, вираженістю ожиріння та впливом захворювання на якість життя пацієнта.

3. Дослідити рівень системного запалення за показниками ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ у сироватці крові хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

4. Виявити зв'язок між показниками системного запалення та їх залежність від тяжкості клінічного перебігу псоріазу, та ступеня ожиріння.

5. Встановити кореляційну залежність циркадного ритму з показниками системного запалення у хворих на розповсюджений псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням.

6. Дослідити ефективність включення піоглітазону у комплексне лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня в залежності від дози препарату та тривалості застосування шляхом клінічного та імунологічного дослідження показників системного запалення.

7. Дослідити запалення на локальному рівні шляхом імуногістохімічного дослідження в біоптатах ураженої псоріазом шкіри CD68+/CD163+ макрофагів у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

8. Дослідити протизапальну дію піоглітазону у комплексному лікуванні

хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня за допомогою гістохімічного дослідження M1 та M2 макрофагів ураженої псоріазом шкіри.

Об'єкт дослідження: імунопатогенез вульгарного псоріазу з супутнім аліментарним ожирінням за участі інтерлейкіну-33 та субпопуляції макрофагів.

Предмет дослідження: персоніфікована терапія розповсюдженого вульгарного псоріазу з супутнім аліментарним ожирінням.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, анкетування, антропометричні, загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, імуногістологічні, цитологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше визначено та проаналізовано роль ІЛ-33 і поляризацію M1/M2 (CD68/CD163+) макрофагів в патогенезі, клінічному перебігу псоріазу та ожиріння. Проаналізовано можливості вдосконалення лікування псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеню за допомогою включення до комплексної терапії псоріазу препарату піоглітазон.

Вперше розроблено персоніфіковане лікування хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням, яке полягало у виділенні фенотипу псоріазу та ожиріння; використанні нового біомаркеру ІЛ-33 для контролю за перебігом та ефективністю лікування псоріазу та ожиріння; застосуванні традиційних біомаркерів системного запалення ІЛ-6 та вч-СРБ; визначенні оптимальної дози 45 мг піоглітазону та тривалості (протягом 26 тижнів) при лікуванні псоріазу та ожиріння.

Підтверджено концепцію, що системна запальна відповідь є загальною ланкою патогенезу цих коморбідних станів.

Вперше продемонстровано, що збільшення вмісту ІЛ-33 у хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня сприяє достовірному посиленню інтенсивності клінічних проявів псоріазу, підвищенню рівня ІЛ-6, вч-СРБ та індексу маси тіла.

Отримані нові дані про доцільність включення препарату піоглітазон у комплексне лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

Надані нові дані про ефективність застосування піоглітазону у хворим на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня за рівнем зниження показників системного запалення, кількості CD68+ макрофагів в біоптатах ураженої псоріазом шкіри, індексу PASI, ДІЯЖ, зменшення тривалості лікування та частоти рецидивів захворювання. Оптимальна ефективність доведена при комплексному використанні піоглітазону у дозі 45 мг на добу протягом 26 тижнів порівняно з хворими, які отримували традиційне лікування та приймали піоглітазон у інших дозах.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено в клінічну практику спосіб лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня з урахуванням показників системного запалення, кількості CD68/CD163+ макрофагів та змін циркадного ритму.

Розроблено алгоритм обстеження хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня із включенням дослідження показників системного запалення, в тому числі, рівня показника ІЛ-33 у сировотці крові та поляризації CD68/CD163+ макрофагів в біоптаті ураженої шкіри.

Підтверджено наявність особливостей клінічного перебігу псоріатичної хвороби на фоні аліментарного ожирінням I-II ступеню та змін циркадного ритму.

Встановлено доцільність дослідження поляризації CD68/CD163+ макрофагів в біоптаті ураженої шкіри та показників системного запалення за

рівнем ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ в сироватці крові у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеню, для розробки методу спрямованого лікування хворих з даною коморбідністю.

Доведено клінічну ефективність включення препарату піоглітазон до комплексної терапії хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, що дозволяє скоротити термін лікування хворих, подовжити ремісію, зменшити кількість рецидивів та попередити розвиток тяжких форм дерматозу.

Отримані результати наукових досліджень впроваджені в практику роботи стаціонарного та поліклінічного відділення комунального підприємства «Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру Полтавської обласної ради» (м. Полтава, м. Кременчук, м. Лубни), поліклінічного відділення комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр», поліклінічного відділення КНП ЛОР Львівської обласної клінічної лікарні, у клініку професійних захворювань Державної установи «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії наук України», комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва».

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету, клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувачем особисто проведений патентно-інформаційний пошук, підібрана і проаналізована сучасна література з даної проблеми, яка вивчається. Разом з науковим консультантом визначено мету і завдання роботи, дизайн дослідження.

Дисертантом здійснено підбір тематичних хворих та їх комплексне обстеження згідно розробленого плану, проведено лікування пацієнтів. Самостійно написано всі розділи дисертації, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу та інтерпретацію отриманих результатів усіх лабораторних методів дослідження, написані висновки.

Дисертантом разом з професором Кайдашевим І.П. проведено дослідження патогенезу псоріазу та аліментарного ожирінням I-II ступеня, визначено залежність клініко-лабораторних показників від рівня системного запалення та поляризації CD68+/CD163+ макрофагів у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

У друкованих роботах, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні аналізу літературних джерел, виконанні клінічних досліджень, інтерпретації одержаних результатів, систематизації та математично-статистичному аналізі, підготовці статей до друку.

Дисертантом не запозичено результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення і результати дисертації доповідалися та обговорювалися на Обласній науково – практичній конференції дерматовенерологічної служби та засіданнях Полтавського обласного осередку Української асоціації лікарів – дерматовенерологів і косметологів (м. Полтава, 28 жовтня 2018 р. 26 грудня 2018р., 29 травня 2019р., 27 лютого 2019р.), XXII-ій Міжнародній науково-практичній конференції «Theoretical and practical foundations of social process management» (м. Helsinki-Finland, 2020), XXIII-ій Міжнародній науково-практичній конференції «Theoretical and practical foundations of social process management» (м. San Francisco, USA 2020), I International Scientific and Practical Conference «Topical aspects of modern science and practice» (Frankfurt am Main, Germany. 2020.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 22 друковані праці, з яких

1 стаття у журналі «PPAR Research» Hindawi перший кuartиль (Q1), виданому в країні ЄС (Лондон), що реферується міжнародною наукометричною базою “Scopus” та відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports, прирівнюється до трьох публікацій, 3 статті у фахових журналах України, що реферується міжнародною наукометричною базою “Web of Science”, 15 статей у фахових журналах України та 3 тез доповідей на міжнародних конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 322 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 358 джерел (134 кирилицею, 224 латиницею). Дисертацію ілюстровано 12 таблицями та 38 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗУ, КОМОРБІДНІ ЗАХВОРЮВАННЯ І ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ

1.1. Стан захворюваності та поширеності на псоріаз в Україні та світі

Псоріаз є одним з найбільш поширених дерматозів. На сьогоднішній день епідеміологічний розмах захворюваності на псоріаз і справді вражає. Відмічено, що в останні роки спостерігається стала негативна тенденція зростання випадків захворюваності на псоріаз, що пояснюється швидким темпом життя, екстремальними емоційними навантаженнями, в результаті яких спостерігається розбіжність між біологічною природою людини та умовами життя.

За даними світової статистики ВООЗ на псоріаз страждають від 2 % до 4 % населення планети, незалежно від статі, віку та етнічної групи, при цьому питома вага цієї патології в загальній структурі шкірних хвороб сягає, за даними різних авторів, від 1% до 40% [2].

За даними Міжнародної Федерації асоціацій псоріазу (International Federation of Psoriasis Associations) поширеність псоріазу у світі суттєво різна та залежить від регіону і коливається в межах 1,2-5 %, а середній показник поширеності становить близько 3 % від загальної популяції. Результати інших досліджень вказують на більш широкий діапазон поширеності дерматозу в світі – від 0,1 % до 11,8 % [22]. Така розбіжність даних може свідчити про складність інтерпретації та співставлення даних, отриманих різними дослідниками в різних країнах. За даними ВООЗ загальна кількість хворих на псоріаз в усьому світі близько 125 млн. осіб, що складає приблизно 2,2 % популяції земної кулі. За даними Літуса О.І., у нашій країні від псоріазу страждають близько 1,5 млн людей [23, 24].

Встановлено, що псоріаз може виникнути в будь-якому віці: як у дорослих старшого віку (70- 85 років), так і у немовлят. У 3/4 випадків псоріаз виникає в дитинстві або юності, в 1/4 – у зрілому або похилому віці незалежно від статі.

У захворюваності на псоріаз виділяють два вікових піки, яким відповідають дві форми хвороби: псоріаз I типу – з чіткою генетичною схильністю, спостерігається у 13-25 років; псоріаз II типу – без генетичної складової та з більш сприятливим перебігом, виникає у 50-60 років. Як правило, найчастіше псоріаз розвивається у віці 10-25 років, але за останні роки є випадки, коли захворювання з'являється і у дітей 4-7 місяців [25].

У результаті аналізу гендерних особливостей захворювання встановлено, що на псоріаз хворіють як жінки, так і чоловіки. Дані організації псоріазу США (National Psoriasis Foundation) та України (Українська асоціація псоріазу) свідчать про те, що у дитячому віці більша захворюваність спостерігається серед дівчат, натомість у дорослому віці на 60-65 % частіше хворіють чоловіки [26].

В Україні статистичні дані щодо захворюваності на псоріаз суттєво відрізняються від середніх показників в Європі та світі. Це може бути обумовлено як недосконалістю медико-статистичних систем, так і гіподіагностикою псоріазу внаслідок низького рівня звернень пацієнтів, що пов'язано з недостатньо високим рівнем надання медичної допомоги та високою вартістю лікування [27]. Офіційні відомості щодо кількості хворих на псоріаз віком до 18 років в Україні відсутні, однак дані українських науковців у галузі дитячої дерматології свідчать про те, що близько 14 % українських пацієнтів занедужують у віці до 9 років, а в більшості випадків дебют захворювання приходить на період 5-15 років, що підтверджує значущість псоріазу в дитячому віці та обумовлює необхідність створення офіційної статистики щодо даного контингенту хворих [28].

Псоріаз обґрунтовано називають «хворобою - космополітом», оскільки хворі на дерматоз зустрічаються в усіх країнах світу. Ймовірність

захворювання на псоріаз не залежить від соціально-економічних умов або соціального статусу хворого: наприклад, на псоріаз страждали Сталін, Черчилль та Рокфеллер [28, 29, 30]. Серія досліджень, проведених у Європі, Північній Америці й Австралії, підтвердила, що у представників білої раси дерматоз більш поширений, ніж у представників інших рас, при цьому найменше всього хворіє на псоріаз місцеве населення азійських, африканських і латиноамериканських країн (від 0,3 до 0,9 %) [31, 32, 33].

Треба відмітити, що частота захворюваності на псоріаз неоднорідна і коливається в залежності від клімату географічного регіону, зменшуючись у напрямку лінії екватору. «Ефект екватору» ще нез'ясований, можливо, причина в генетичних, середовищних чинниках або рівні вітаміну D. Так, у скандинавських країнах та у корінних жителів Крайньої Півночі відзначається висока популяційна частота псоріазу – до 4 %, а в країнах Близького Сходу – 0,11 %, що є самим низьким показником у світі. Поширеність в західноєвропейських країнах складає більше 2 % (в Ірландії – 5,5 %, Шотландії – 4,8 %, Іспанії – 3,7 %), у той же час у США і Канаді – 3,4 % та 4,7 % відповідно [34, 35].

Також встановлено, що частота захворюваності на псоріаз може бути спричинена метеорологічними умовами певного регіону. Різкі перепади температури і висока відносна вологість повітря знижують загальні захисно-приспосувальні механізми в організмі хворого та впливають на поширеність псоріазу, а також сезонність і частоту його загострень. Так, у степовій частині України поширення псоріазу серед населення становить 0,6–1,2 %. Водночас, за статистичними даними МОЗ України, найвищий показник поширення псоріазу реєструють у Карпатському регіоні (2,1–3,7 %) [28].

Крім географічних та кліматичних факторів, формуючих частоту зустрічаємості даного захворювання, ризик його розвитку залежить від генотипу й популяційних особливостей (наприклад, афроамериканське населення, що проживає в північних широтах Північної Америки або Європи, хворіє на псоріаз значно рідше представників європеїдної раси) [32, 35].

Останнім часом особливістю клінічного перебігу псоріазу є підвищення частоти тяжких форм дерматозу з поширеним ураженням шкіри, залученням у процес психологічно значущих зон, таких як кисті, стопи, обличчя і геніталії та розвитком ускладнень (псоріатична еритродермія, псоріатичний артрит, пустульозний псоріаз), які призводять до тривалої непрацездатності та/або інвалідизації хворих. В свою чергу псоріатична хвороба також може стати причиною скорочення тривалості життя пацієнтів, що пов'язано із збільшенням кількості супутньої патології та кардіоваскулярного ризику [2].

Отже, псоріаз є не лише захворюванням, а й позитивним станом, що змушує вважати цю проблему надзвичайно актуальною та розглядати її не лише як медичну, але й соціальну.

1.2. Порушення циркадного ритму у хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби та ожиріння

Псоріаз – хронічне рецидивуюче, генетично обумовлене, мультифакторне захворювання, з яскраво вираженими шкірними проявами, в основі якого лежить генетично обумовлене порушення кератинізації, викликане гіперпроліферацією і порушенням диференціювання кератиноцитів, що виникає під впливом ендогенних та екзогенних факторів [2].

Незважаючи на велику кількість наукових досліджень, етіологія та патогенез цього хронічного дерматозу на сьогодні залишаються до кінця нез'ясованими. У розвитку псоріазу велике значення надають психосоматичним розладам. У нещодавно проведених дослідженнях встановлено, що у осіб з псоріазом особистісна тривожність вище реактивної.

Таким чином, загострення соматичної патології при сприйнятті певних психогенних подразників активує стійку індивідуальну схильність пацієнта до стану тривоги. Крім того, слід зазначити, що наявність висипу на шкірі стає додатковим психотравмуючим фактором, що призводить до зниження самооцінки, викликає фрустрацію, яка проявляється різними дисфункціональними реакціями. Наявність косметичного дефекту дезадаптує хворого в соціальному аспекті, формує емоційну неврівноваженість, залежність, замкненість [36]. Слід зазначити, що психотравмуючим впливом володіють не тільки прояви шкірного захворювання, пов'язані з його косметичною значущістю, а й неадекватне відношення оточення, яке обумовлене поширенням серед населення думки про небезпеку шкірних захворювань. Усе це проявляється почуттям сорому, скутістю, невпевненістю при спілкуванні з іншими людьми, що заважає встановлювати більш близькі відносини, викликає порушення адаптації, дисгармонію біологічних і соціальних процесів, впливає на якість життя пацієнтів ускладнюючи перебіг дерматозу, що збільшує тривалість захворювання та скорочує періоди ремісії. Таким чином, практично в усіх хворих на псоріаз виявляють психоемоційні розлади, які часто є тригерами виникнення захворювання. Депресія та тривога, які характерні для хворих на псоріаз, супроводжуються такими ж центральними та периферичними ознаками, як тривалий стрес [37, 38]. Тривалий вплив стресу при псоріазі провокує зрив адаптаційних механізмів, викликаючи загострення або дебют псоріатичного процесу. Зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі залежать від її надзвичайної лабільності, у зв'язку з чим вона першою включається до процесу регулювання адаптивної поведінки організму. Зрив захисно-приспосувальних механізмів призводить до структурних і функціональних порушень на всіх рівнях, зокрема нейроендокринної та імунної систем, що є патогенетичною основою псоріазу [39]. Пацієнти відмічають, що встановлення самого діагнозу «псоріаз» для них було досить психотравмуючим фактором. У більшості таких осіб спостерігається формування гіперфагічного способу реагування на

стресову ситуацію [2], який проявляється депресіями, тривогою, хронічним стресом, порушенням сну та зміною поведінки харчування, що призводять до метаболічних порушень зі збільшенням маси тіла та змін циркадного ритму [1]. У свою чергу відомо, що вживання їжі не тільки компенсує енерговитрати, а й покращує психологічний стан людини завдяки утворенню біологічноактивних речовин, що володіють морфіноподібною дією, викликаючи харчову залежність. Усе це призводить до підвищення маси тіла та подальшого розвитку ожиріння з низкою метаболічних порушень, що, без сумніву, також впливає на перебіг псоріазу [40].

Тож, серед актуальних проблем у хворих на псоріаз важливе значення має неадекватне харчування. Пацієнти використовують їжу як адиктивний агент, що допомагає їм уникнути суб'єктивної реальності, яка викликала незадоволення та дискомфорт [41]. Таким чином, поступово формується порушення харчової поведінки, що є предиктором розвитку первинного ожиріння з низкою метаболічних порушень [42]. Збільшення випадків коморбідності псоріазу та ожиріння, що спостерігаються останнім часом та призводять до тяжких, атипових, інвалідизуючих та резистентних до терапії форм дерматозу, значно погіршує якість життя пацієнтів, знижує працездатність та соціальну активність хворих на псоріаз, що визначає не тільки медичну, але й соціальну значимість проблеми та спонукає до пошуку нових методів у лікуванні даної коморбідності [1, 2].

В сучасних умовах цивілізації у зв'язку зі зміною способу життя і факторів навколишнього середовища, відбувається швидкий розвиток поняття «хвороб цивілізації». Нестача поживних речовин замінюється їх надлишком з переважанням легкозасвоюваних вуглеводів, рафінованих жирів та зміною біоритмів прийому їжі, що пов'язано зі збільшенням тривалості світлового дня за рахунок штучного освітлення та зменшенням часу на відпочинок [41].

Відомо, що одним з несприятливих факторів ризику розвитку метаболічних порушень є неадекватна якість сну. За даними різних авторів, поширеність порушень сну становить 9-41% усього населення земної кулі.

Різні дисомнічні розлади призводять до зміни основного циркадного ритму - циклу «сон - неспанння», в якому особливо важливу роль відіграє гормон мелатонін [43]. Беручи до уваги, що щоденний ендогенний ритм секреції мелатоніну має циркадний характер із низькими рівнями циркулюючого гормону протягом дня і піковими його значеннями в сироватці крові в нічний час, будь-які якісні або кількісні зміни нічного сну можуть сприяти метаболічним змінам, призводячи до збільшення маси тіла [44]. Відкритим залишається питання про первинність або вторинність циркадних порушень при ожирінні. Мається на увазі, що зміни в циклі «сон - неспанння» і пов'язані з ним реверсія або зрушення ритму вироблення мелатоніну можуть бути як його причиною, так і наслідком [45]. Люди витрачають близько третини свого життя на сон, а його якість визначає загальний рівень здоров'я, яке проявляється повним соціальним, психічним, емоційним і фізичним благополуччям. На сьогодні сон розглядається, як складний функціонально-хронобіологічний процес. Сон включає в себе ряд послідовних фаз і стадій, а саме, фаза повільного сну (ФПС): I стадія - дрімота, II стадія - легкий сон, III стадія - помірно глибокий сон і IV стадія - глибокий сон, і фаза швидкого сну (ФШС), які складають повний цикл, що повторюється 4-6 разів протягом ночі. Тривалість одного циклу у здорових людей відносно стабільна і становить 60-90 хвилин. Сон є невід'ємною частиною здоров'я людини, виконуючи певні функції. Під час ФПС відбувається відновлення гомеостазу мозку і обмінних процесів, оптимізація управління внутрішніми органами. Основною функцією ФШС є психічна адаптація [46]. Слід зазначити, що циркадний ритм секреції мелатоніну необхідний для регуляції нормального циклу «сон - неспанння» надзвичайно важливий для оптимального здоров'я.

На жаль, у сучасному темпі життя зі зростанням урбанізації та модернізації суспільства, люди змінили функціонування супрахіазматичних ядер, порушивши тим самим ритм вироблення мелатоніну і організацію циклу «сон - неспанння» шляхом поширеного використання штучного світла в природний темний період доби, що призводить до пригнічення природної

секреції мелатоніну. Незважаючи на те, що використання штучного освітлення дало багато переваг, дозволивши значно збільшити число робочих місць за рахунок праці в нічну зміну, але і спричинило появу різних проблем зі здоров'ям, підвищення стомлюваності та зниження працездатності [47]. У більш серйозних випадках використання штучного світла призводить до виникнення різних патофізіологічних змін.

В останні роки причиною розвитку багатьох хронічних та аутоімунних захворювань, у тому числі ожиріння, вважають порушення сну [46]. Великомасштабні дослідження асоціації метаболічних порушень і загальної тривалості сну провели вчені серед дітей і дорослих. Так, Shan та співавтори прийшли до висновку, що тривалість сну має зв'язок з поширенням цукрового діабету 2-го типу [48]. Зворотній зв'язок між тривалістю сну і ожирінням було показано в обсерваційних дослідженнях [49]. Також було показано, що зміни в архітектурі сну викликають порушення метаболізму глюкози. Дійсно, як показав Tasali і співавтори (2008), виборче обмеження тривалості ФПС знижує чутливість β -клітин підшлункової залози до інсуліну в дорослих, незалежно від загальної тривалості сну [50]. Основна функція сну, як відновного процесу, дозволяє організму максимально адаптуватися до мінливих умов зовнішнього і внутрішнього середовища. Однак, багато людей, створюючи штучну середу освітлення в нічний час, змінюють свої хронотипи, тим самим скорочують час природного сну і знижують його захисні властивості, що спричинює розвиток різних патологічних станів. За даними Eskel і співавторів обмеження сну до 5 годин протягом 5 послідовних днів у тиждень із раннім пробудженням під час природної фази відпочинку знижувало чутливість до інсуліну на 20% у здорових дорослих [51]. Як зазначалося раніше, робота в нічну зміну призводить до порушень циркадних ритмів і серйозних наслідків для здоров'я. Так за даними метааналізу, що включає огляд 28 досліджень, було показано, що змінні працівники мали вищу частоту розвитку абдомінального ожиріння. При цьому постійні нічні працівники продемонстрували на 29% більш високий ризик, ніж особи, які працюють позмінно.

Ще однією серйозною проблемою, що сприяє збільшенню маси тіла, є синдром нічної їжі, що виявляється порушенням термінів прийому їжі протягом дня. При якому споживання їжі відбувається у вечірній і нічний час. У таких людей, як правило, змінена секреція фізіологічних маркерів, що беруть участь у регуляції апетиту, таких як грелін, лептин, інсулін [52]. За даними Salgado-Delgado і співавторів було показано, що прийом їжі під час, призначений для сну, викликає більш значуще збільшення маси тіла, ніж споживання ідентичної кількості калорій протягом природного періоду активності [53].

Відомо, що адипоцити синтезують і секретують ряд біологічно активних речовин, наприклад, адипонектин, резистин, лептин, цитокіни, які прямо або опосередковано впливають на споживання їжі, метаболічну активність та стан мікроциркуляторного русла [54, 55]. Крім того, є багато гормонів, що виробляються в кишечнику, наприклад, грелін, які впливають на апетит, споживання їжі, відкладення жиру і обмін речовин [56]. Порушення у виробленні або виділенні цих факторів можуть надати вплив на терміни прийому їжі і кількість жиру, який відкладається в організмі. Однак, цей аспект ожиріння залишається дискутабельним і заслуговує більшої уваги. У літературі є дані, що ожиріння, як ізольована патологія, так і в поєднанні з порушеннями сну, часто асоційована з окислювальним стресом [57], активацією прозапальних цитокінів і зниженням нічної секреції мелатоніну [58].

Мелатонін - це гормон, який виробляється в шишкоподібній залозі у відповідь на дію темряви і регулює ряд важливих центральних і периферичних процесів, пов'язаних з циклічною секрецією, в репродуктивній, серцево-судинній, імунній та ендокринній системах. Відносно фізіології жирової тканини слід зазначити синергетичний ефект мелатоніну на деякі інші дії інсуліну на додаток до зниження рівнів глюкози. Так, у своїх дослідженнях Alonso-Vale і співавтори [59] продемонстрували, що інсулін-індукований синтез і вивільнення лептину в ізольованих адипоцитах посилюються під дією

мелатоніну. Крім цього, вчені підтвердили, що мелатонін регулює і такі аспекти біології адипоцитів, що впливають на енергетичний обмін, гіперліпідемію і масу тіла, як ліполіз, ліпогенез, диференціювання адипоцитів і поглинання жирних кислот [60].

Беручи до уваги той факт, що ожиріння є як наслідком, так і причиною порушень циркадного ритму, взаємозв'язок ожиріння з дефіцитом сну, хронодеструкцією і порушенням циркадної ритміки секреції мелатоніну є підставою для розробки науково-обґрунтованих профілактичних і терапевтичних концепцій у даній категорії пацієнтів, для запобігання розвитку супутніх захворювань і ускладнень, зумовлених вищевказаними порушеннями. У даний час все більша кількість хронобіологічних досліджень підкреслюють важливість дотримання термінів прийому їжі і, отже, необхідність розробки спеціальних дієт, у яких споживання основних нутрієнтів чітко пов'язане з циркадною активністю. Вченими було доведено, що пропуск першого прийому їжі (сніданку) збільшує ризик розвитку ожиріння і його ускладнень. Garaulet і співавтори у 2013 р встановили взаємозв'язок між наявністю сніданку і швидкістю втрати маси тіла у осіб з ожирінням при подібній загальній калорійності добового раціону харчування, руховій активності і тривалості сну [61]. У протилежність цього, було доведено, що продукти харчування, багаті поганозасвоюваними вуглеводами, слід вживати в другій половині дня (але не пізніше, ніж за 3 години до сну), що сприяє зміні ритму вироблення гормонів лептину та греліну, тим самим продовжуючи почуття ситості і зменшення кількості перекусів [62], а також поліпшенню чутливості до інсуліну і зниженню активності системного запалення при ожирінні. Останнім часом у зарубіжній літературі можна зустріти роботи, присвячені застосуванню методу обмеженого за часом харчування (Time-restricted feeding) в експерименті та при проведенні клінічних досліджень у пацієнтів з ожирінням, як одного з видів голодування. Так, Melkani і співавтори [63] і Villanueva і співавтори [64] у своїх оглядах показали, що даний метод можна використовувати для лікування ожиріння, за

рахунок нормалізації системи циркадних ритмів і ліквідації порушень обміну речовин. За результатами досліджень було виявлено, що при годуванні піддослідних тільки протягом 8-12 годин на добу з отриманням ними в цей період всієї норми калорій, відзначається поліпшення толерантності до глюкози, зниження рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності і холестерину, зменшення системного запалення і поліпшення витривалості.

Наступним важливим моментом у боротьбі з надлишковою вагою, є фізичні навантаження [65]. Проведені епідеміологічні дослідження показують, що регулярні фізичні вправи (не пізніше, ніж за 5 годин до передбачуваного часу сну), роблять позитивний вплив на якість сну і денне самопочуття. Крім того, висловлюються припущення, що фізичні навантаження здатні синхронізувати систему циркадних ритмів з фактичним часом доби і регулювати поведінкову активність [40].

Недостатня тривалість і неповноцінність сну тісно асоційована з надлишковим накопиченням жирової тканини в організмі, тому адекватна гігієна сну, як у дитячому і підлітковому віці, так і серед дорослого населення, є важливим немедикаментозним методом реабілітації пацієнтів з ожирінням. За результатами досліджень було доведено, що штучне світло з довжиною хвилі 460-480 нм (синій діапазон) діє як найпотужніший сигнал для активації рецепторів меланопсина і стимулює неспання [66], в порівнянні з протилежним ефектом червоного світла, що сприяє засипанню. Першим доступним способом заблокувати синє світло є відмова від перегляду телевізору, роботи за комп'ютером і використання смартфона в пізній вечірній і нічний час. На ефекті хвиль даного світлового діапазону пригнічувати вироблення мелатоніну заснований метод світлотерапії з використанням спеціальних ламп. Цей метод добре зарекомендував себе в якості способу корекції розладів циклу «сон - неспання» і сезонно-афективних розладів, як в дитячо-підлітковій практиці, так і у дорослих пацієнтів [67]. При цьому в доступній літературі знайдено відомості тільки про ефективну можливість профілактики ожиріння у підлітків і осіб молодого віку при синдромі дефіциту

уваги і гіперактивності за допомогою терапії яскравим світлом. Однак, з огляду на хронобіологічні зміни, що відбуваються в організмі при ожирінні, можна припустити можливість використання світлотерапії для корекції порушень у системі циркадних ритмів і, отже, метаболічних розладів у пацієнтів із даною патологією [68].

В роботі, представленій вченими Медичної школи Фейнберг Північно-Західного університету (Northwestern University Feinberg School of Medicine) США, встановлено, що запалення, яке є основним фактором аутоімунних захворювань та ожиріння надає критичний вплив на профіль біоритмів у організмі, призводячи до розвитку порушень сну і пов'язаних із цим розладів.

Дослідники встановили, що в умовах активного запального процесу в організмі надмірно зростає експресія генетичного фактора, відомого як NF-каппа бета (NF-κB). NF-κB є каталізатором серії ланцюгових реакцій, що становлять цілісну картину патогенезу больових відчуттів і деструкції тканин, обумовлених запаленням. Той же тригер, за даними досліджень, контролює і періодичність циркадних ритмів організму.

Керівник дослідження Джозеф Басс пояснив, що NF-κB модулює базовий шлях, який визначає точку відліку біоритміки організму. Тож, NF-κB також має вирішальне значення у взаємозв'язку між запальними процесами і циклами активності та відпочинку [69].

Крім того, отримані результати опосередковано вказують на ймовірні взаємозв'язки між особливостями дієтичних вподобань із переважанням жирів, формуванням набору еволюційно нових наслідкових факторів, що призводять до зниження фізичної активності та збільшення калорійності споживаної їжі, активації прозапальних процесів у організмі і закономірним дисбалансом циркадних ритмів.

Ці фактори впливають на організм, вступаючи до взаємодії з клітинами та тканинами організму, сприяючи розвитку інсулінорезистентності, ліпотоксичності, ожирінню та імунному запаленню [70].

Таким чином, на думку авторів порушення часових інтервальних

процесів в організмі може служити одним з можливих зв'язків між якісними характеристиками раціону і розвитком аутоімунних захворювань. Залежність, що характеризує лінію взаємодії між запальними процесами і порушеннями біоритмів у організмі, пов'язана не тільки з розумінням того, яким чином запалення змінює режим роботи головного мозку і циклів «сон-неспанья», але і з особливостями імунорегуляції і функцій адипоцитів [66].

Таким чином, поведінкові фактори можуть бути пов'язані з ожирінням, хронічним запаленням низької інтенсивності і деякими хронічними аутоімунними захворюваннями такими, як псоріаз. Останнім часом у літературі дискутуються питання ідентичних патогенетичних механізмів запальних процесів при псоріазі, ожирінні та порушенні циркадного ритму, що формують порочне коло на рівні імунної системи, яке необхідно розірвати для успішного лікування даних захворювань. Тож зміни способу життя і корекція поведінкових факторів можуть впливати на зниження рівня хронічного системного запалення, яке може мати важливе клінічне значення у хворих з даною коморбідністю.

Тому подальше більш поглиблене вивчення взаємозв'язку та патогенезу коморбідності псоріатичної хвороби, ожиріння та змін циркадного ритму є перспективним і вкрай необхідним для розробки науково-обґрунтованих принципів ранньої профілактики та своєчасної корекції даних коморбідностей.

1.3. Роль ожиріння у розвитку системного запалення

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ожиріння визнано новою неінфекційною епідемією нашого часу. До ХХ століття ожиріння зустрічалось рідко, а в 1997 році ВООЗ офіційно визнала глобальну епідемію ожиріння. Станом на 2005 рік, за даними ВООЗ, принаймні 400 мільйонів дорослих (9,8 %) страждають на ожиріння, причому серед жінок відсоток хворих на ожиріння вищий, ніж серед чоловіків. Відсоток хворих на ожиріння також підвищується з віком, принаймні до 50 або 60 років, а кількість людей, що мають серйозне ожиріння, у Сполучених Штатах, Австралії та Канаді росте швидше, ніж кількість хворих на ожиріння в цілому. У всьому світі поширеність ожиріння різко збільшується, за даними 2014 року, понад 1,9 мільярда дорослих людей у віці 18 років і старше мають надлишкову вагу. З цього числа понад 600 мільйонів чоловік страждають від ожиріння. Тим часом, дитяче ожиріння зростає з ще більш загрозливою швидкістю. Передбачається, що ця епідемія навряд чи зменшиться найближчим часом.

Ожиріння, яке колись вважали проблемою лише країн, населення яких має високі доходи, наразі добирає росту по всьому світові і вражає як розвинуті країни, так і країни, що розвиваються [1]. Це підвищення рівня захворюваності найсильніше відчувається серед міського населення. В сучасному житті ожиріння є приводом для стигматування у більшій частині сучасного світу, хоча в минулому воно здебільшого сприймалось як ознака багатства і родючості, а в деяких країнах воно і досі так сприймається. Єдиним регіоном, який залишається не ураженим ожирінням, є Африка на південь від Сахари.

До 2025 р. прогнозують збільшення вдвічі кількості людей з ожирінням. Дане захворювання розвивається внаслідок порушення обміну речовин та харчової поведінки, має рецидивний характер і відзначається накопиченням жирової тканини в організмі. Ставлення самого пацієнта до надлишкової маси

свого тіла часто несерйозне, проблема сприймається як естетична. Натомість – це реальна загроза здоров'ю [10, 11]. Ожиріння може бути як самостійним багатофакторним захворюванням – первинне ожиріння (аліментарно-конституційне), так і синдромом, що супроводжує перебіг інших захворювань – вторинне ожиріння (симптоматичне) [12, 13]. У структурі захворюваності первинне ожиріння зустрічається в 95 % хворих, вторинне – лише в 5 % [14].

Основною етіологічною причиною розвитку первинного ожиріння є аліментарний фактор. Населення розвинутих країн на сьогодні є заручником легкодоступної їжі. Їжа при цьому переходить з категорії життєво необхідної до категорії задоволення. Таким чином, поступово формується порушення харчової поведінки, що виступає предиктором розвитку ожиріння [11, 12, 13]. Частіше всього ожиріння виникає внаслідок споживання їжі з високою енергетичною цінністю (калорійністю) у поєднанні з недостатньою фізичною активністю і фактором генетичної сприйнятливості, хоча в поодиноких випадках спостерігалось виникнення захворювання на тлі генетичних, ендокринних порушень, прийому медикаментів або психіатричних розладів.

Всі ці фактори впливають на функцію запасання адипозною тканиною енергії у вигляді ліпідів, а також на її ендокринну функцію. Функціональні зміни, що відбуваються в адипоцитах, викликають зміну секреції факторів адипозної тканини. При ожирінні спостерігається збільшення концентрації запальних адипокінів і зниження рівня греліну, що запускає негативний зворотний зв'язок, який сприяє розвитку ожиріння.

Людину вважають хворою на ожиріння, якщо індекс маси тіла (ІМТ), показник, який можна обчислити розділивши вагу людини у кілограмах на зведений у квадрат зріст людини в метрах, перевищує 30 кг/м². Отже, ожиріння визначається за показником індексу маси тіла (ІМТ), і в подальшому оцінюється за показником розподілу жиру, що обчислюється за коефіцієнтом співвідношення талії/стегон.

Ожиріння - це захворювання, при якому надлишковий накопичений жир у тілі несприятливо впливає на стан здоров'я, призводячи до зменшення

середньої тривалості життя та/або збільшення проблем зі здоров'ям. Так, ожиріння зв'язують з випадками передчасної смерті у всьому світі, з тенденцією збільшення розповсюдження серед дорослих і дітей, через що державні владні структури вважають цю проблему однією з найсерйозніших проблем охорони здоров'я ХХІ сторіччя. За підрахунками, в Сполучених Штатах ожиріння спричиняє зростання з 111 909 до 365 000 смертей на рік, водночас у Європі 1 мільйон (7,7 %) смертей пов'язують з надлишковою вагою. Якщо показник ІМТ складає 30-35, середня тривалість життя зменшується на строк від двох до чотирьох років, а при крайньому ступені ожиріння (ІМТ>40) середня тривалість життя зменшується на 10 років [71]. Крім зменшення середньої тривалості життя, ожиріння призводить до виникнення низки хронічних запальних захворювань та обтяження перебігу супутньої патології, оскільки жирова тканина продукує ряд факторів запалення.

До складу жирової тканини входять клітини різного типу - адипоцити, макрофаги, фібробласти, ендотеліальні клітини судин і преадипоцити (адипобласти). Надлишкове відкладення жиру - це не тільки скупчення надлишку жирових клітин, перевантажених тригліцеридами, а й важливий елемент ендокринної системи. Зміна розуміння жирової тканини від пасивного органу зберігання енергії до активного учасника в гормональній регуляції відбулося порівняно недавно. Біла жирова тканина крім запасання жирних кислот, холестерину, ретинолу і стероїдних гормонів є одним з основних органів ендокринної системи, яка секретує величезний спектр білкових факторів і гормоноподібних пептидів, які отримали назву адипоцитокіни або адіпокіни, які діють аутокринним, паракринним або ендокринним шляхом, тим самим контролюючи різні метаболічні функції впливаючи на різні органи і тканини (печінка, скелетні м'язи, підшлункова залоза) та зумовлюють розвиток субклінічного запального процесу. Ідентифіковано понад 100 факторів, що секретуються адипозною тканиною. Останнім часом були визначені різні функції більше 50 адіпокінів, але найбільш вивчені на

сьогоднішній день лептин, адипонектин і такі цитокіни як ІЛ-6 і ФНП- α . Таким чином, серйозний поворот у розумінні фізіології жирової тканини стався в 1994-1995 рр., завдяки відкриттю гормону лептину. Доведено, що лептин (гормон насичення) має багатогранну імунологічну дію, зокрема стимулює проліферацію Т-лімфоцитів і продукцію ФНП- α у жировій тканині, отже, може бути спільною ланкою в розвитку псоріазу й ожиріння. Лептин є основним медіатором енергетичного балансу, який передає інформацію про виснаження або накопичення жирових запасів в ЦНС. Взаємодіючи з рецепторами гіпоталамуса і лімбічної системи, він викликає зниження апетиту, а поза ЦНС - підвищує чутливість скелетних м'язів, печінки і жирової тканини до інсуліну. Очевидно, що рівень лептину в сироватці крові пропорційний ІМТ, тому огрядні люди, як правило, мають більш високі концентрації циркулюючого гормону, але тим не менш, у них розвивається стійкість до гіпоталамічних ефектів лептину. Тому, катаболічні шляхи, призначені для зниження апетиту і підвищення витрати енергії, так і не активуються і надлишок маси тіла зберігається [72, 73].

Також в дослідженнях були з'ясовані ефекти лептину на імунні і запальні реакції. Діючи на різні ізоформи свого рецептора, що знаходяться на лімфоцитах, моноцитах і ендотеліальних клітинах, лептин захищає Т-лімфоцити від апоптозу, збільшує проліферацію наївних Т-клітин при одночасному зниженні проліферації клітин пам'яті, в моноцитах активує фагоцитоз і продукцію цитокінів, а в ендотеліальних клітинах підвищує експресію молекул адгезії і викликає окислювальний стрес. Таким чином, збільшення концентрації лептину в сироватці через прямий вплив на імунну систему може викликати прозапальний стан.

Серед інших адіпокінів особливу увагу вчених привертає адипонектин за його роль в регуляції чутливості до інсуліну. Його фізіологічне значення полягає в підвищенні чутливості тканин до інсуліну, в посиленні ефектів інсуліну в периферичних тканинах, в першу чергу в м'язах, печінці і жировій тканині, а також має протизапальну і антиатерогенну дію. Хоча адипоцити є

найбільш важливим джерелом адипонектину, його титр не збільшується при ожирінні, а, навпаки, спостерігається зворотня тенденція - зниження рівня у огрядних людей і підвищення рівня у пацієнтів з анорексією. В гепатоцитах на молекулярному рівні цей адіпокін пригнічує ключові ферменти гліюконеогенезу - гліюкозо-6-фосфатазу і фосфоенолпіруваткарбоксікіназу, таким чином посилюючи ефекти інсуліну. До того ж адипонектин знижує внутрішньоклітинний рівень тригліцеридів, посилюючи утилізацію жирних кислот в мітохондріях печінкових і м'язових клітин, підсилює транслокацію білка-переносника гліюкози-GLUT-4 з цитоплазми в мембрану м'язових клітин, забезпечуючи краще засвоєння гліюкози. Тому зниження секреції адипонектину розглядається як провідний чинник розвитку інсулінорезистентності при ожирінні [40, 74].

До важливих функцій жирової тканини в організмі треба віднести і антитоксичну. Відомо, що жирові тканини є активними сорбентами для бактеріального ліпополісахариду (бактеріального токсину) і інших мікробних токсинів, що обмежують їх системну дію. Цей механізм є дуже давнім і еволюційно передуює появі імунної системи.

Треба відмітити, що при ожирінні спостерігається інфільтрація макрофагів в адипозну тканину, які слугують постійним основним джерелом ФНП- α , ІЛ-6, фактора, який інгібує міграцію макрофагів (MMIF) і резистину, що знижує чутливість до інсуліну [75]. Для них характерний високий рівень експресії рецепторів лептину й адипонектину. Макрофаги роблять свій внесок у запальний стан як імуностимулятори, що активують сімейство мітогенактивованих протеїнкіназ (С Jun N термінальна кіназа, кіназа b інгібітору ядерного фактора транскрипції каппа B (NF-kB) і фосфатидилінозитол 3 кіназа), викликаючи дефосфорилування фактора NF-kB і зміну конформації субстратів інсулінового рецептора (IRS) 1 і 2, що призводить до інгібування GLUT4 і зниження чутливості клітин до інсуліну [69].

По мірі синтезу і місцевого вивільнення адіпокінів і цитокінів

досягається певний поріг, який ініціює залучення великої кількості імунних клітин, включаючи моноцити і Т-лімфоцити, в жирову тканину, причому рівні прозапальних цитокінів і щільність макрофагів в вісцеральних жирових депо набагато вище, ніж в підшкірній жировій клітковині. Хоча механізми, що лежать в основі набору і активації макрофагів в жировій тканині, залишаються недостатньо вивченими, з'являються дані, що хемокіни жирової тканини в значній мірі відповідальні за вербування, утримання і активацію попередників макрофагів (моноцитів) в жировій тканині. Так, моноцитарний хемотоксичний протеїн-1 (MCP-1) виступає в якості основного медіатора вербування моноцитів в жировій тканині, в той час як макрофагальний колонієстимулюючий фактор (M-CSF), як вважають, опосередковує перетворення моноцитів в макрофаги. Роль MCP-1 і M-CSF підтверджується повідомленнями про позитивну кореляцію між ожирінням і кількістю MCP-1 в жировій тканині і кореляції між M-CSF і інфільтрацією макрофагами в вісцеральній жировій тканині [76, 77].

Між адипоцитами і макрофагами існують перехресні взаємини, це обумовлюється здатністю одних клітин підвищувати або пригнічувати синтез білка-медіатора іншими і навпаки. Наприклад, адипоцити можуть викликати значне збільшення продукції ФНП- α , ІЛ-6 макрофагами, в той час як ФНП- α , що вивільняється макрофагами, пригнічує продукцію адипонектину адипоцитами, який пригнічує адгезію макрофагів до ендотеліальних клітин. Ймовірні наслідки цих перехресних взаємодій між макрофагами і адипоцитами включають посилення і підтримання запального процесу, і як наслідок - збільшення маси жирової тканини [78, 79].

Отже, ожиріння і запалення - це порочне коло причинно-наслідкових зв'язків. Ожиріння провокує запалення, запалення в свою чергу, посилює ожиріння і перешкоджає зниженню ваги [71].

Відомо, що попередники адипоцитів мають сильну фагоцитарну активність і можуть бути перетворені в макрофаг-подібні клітини у відповідь на відповідні стимули (ФНП- α або прямий контакт між преадипоцитами і

макрофагами). Крім того, існують численні гени, які кодують фактори транскрипції, цитокіни, запальні сигнальні молекули, транспортні білки жирних кислот, які є загальними для адипоцитів і макрофагів.

Фахівцям і раніше було відомо про активну участь Т-лімфоцитів і макрофагів у запаленні жирової тканини, проте до цих пір ніхто не міг зрозуміти, що виступає в ролі пускового механізму цієї запальної реакції.

Після активації макрофаги секретують безліч цитокінів та хемокинів, таких як ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6 і МСР-1, які, як відомо, викликають резистентність до інсуліну в адипоцитах. Ці речовини далі привертають і активують макрофаги в жировій тканині і, як наслідок, чутливість до інсуліну в адипоцитах стає все більш порушеною, в кінцевому підсумку розвивається системна стійкість до інсуліну [75]. Тому останнім часом макрофаги привертають велику увагу після відкриття їх ролі в секреції запальних медіаторів самостійно або спільно з адипоцитами. Запальні сигнали виникають в вісцеральній жировій тканині по мірі збільшення жирового депо у відповідь на позитивний енергетичний баланс. Адипоцити і макрофаги в межах жирової тканини виділяють численні гормони і цитокіни, які обумовлюють характерні патофізіологічні зміни в метаболізмі. Так, з жирової тканини були отримані такі цитокіни як ІЛ-6 і лептин, основною мішенню прозапальної дії яких на місцевому та системному рівні є мікросудини. Порушення функції артеріол, капілярів і венул в свою чергу сприяє ініціації і поширенню запальної реакції [80, 81, 82, 83].

Вчені Методистської лікарні (The Methodist Hospital), що працюють під керівництвом Вілли Хсue (Willa Hsueh), стверджують, що, по крайній мірі, частиною проблеми є самі жирові клітини – адипоцити. В експериментах на клітинах людей, які страждають від ожиріння і мишей, які знаходяться на висококалорійній дієті вони встановили, що надмірне надходження з кровотоку поживних речовин, що трансформуються в жири і відкладаються в адипоцитах, підсилює синтез гормону лептину, надлишок якого стимулює продукцію імунними клітинами CD4 + Т-лімфоцитами гамма-інтерферону. Це

сигнальне з'єднання, в свою чергу, запускає в жирових клітинах синтез білків комплексу гістосумісності II класу.

Зазвичай ці білки експресуються клітинами для того, щоб привернути увагу імунної системи до проникнення в організм патогену (бактерії або вірусу).

Виходить, що причиною розвитку запального статусу жирової тканини, є помилковий сигнал тривоги, який надсилається адипоцитами імунній системі. Надалі цей процес все більше посилюється і в нього залучаються інші клітини імунної системи, такі як макрофаги.

Передбачається, що в умовах ожиріння структурні елементи жирової тканини знаходяться в стані наростаючої гіпертрофії і постійного оксидативного стресу, викликаного, зокрема, токсичним впливом проміжних продуктів метаболізму жирних кислот. Це призводить до активації внутрішньоклітинних сигнальних систем в адипоцитах і відбувається істотна проліферація клітин макрофагального типу в жировій тканині. Останні, в свою чергу, активують і далі посилюють запальні процеси у всій жировій тканині організму. Надалі відбувається генералізація запалення з підвищенням синтезу таких прозапальних цитокінів, як інтерлейкін-1-бета (ІЛ-1 β) і ІЛ-6, а також вч-СРБ.

Таким чином, великі обсяги жирової тканини стають постійним джерелом значних кількостей прозапальних цитокінів, синтезованих як самими адипоцитами, так і макрофагами, які мігрували в жирову тканину, що призводить до формування та підтримання в організмі хронічного уповільненого запального процесу для якого характерна невисока інтенсивність, що не дає прямих клінічних симптомів, але, в той же час, характеризується вираженою системністю, тобто вплив на широкий спектр органів і тканин, що приводить до зміни їх метаболізму, порушення їх функції і паралельної активації в них реакцій імунної системи.

В свою чергу, системне запалення вважається одним з провідних механізмів розвитку як псоріазу, так і ожиріння [10]. Запальну відповідь

організму можна простежити за вмістом в міжклітинному середовищі первинних і вторинних медіаторів. До первинних медіаторів запалення відносяться ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α та інші. ФНП- α є одним з головних цитокінів сімейства запальної відповіді. Він є пусковим механізмом розвитку ІР та посилює вивільнення цитокінів, що стимулюють синтез в гепатоцитах вторинних медіаторів запалення - білків гострої фази, що забезпечує запальну відповідь організму. Ініціальним механізмом розвитку системного запалення з уповільненим плином при ожирінні вважають нефізіологічне накопичення тригліцеридів в адипоцитах, що розглядають як прояв ліпотоксичності. Великі вакуолі тригліцеридів в адипоцитах порушують функцію органел, особливо ендоплазматичної сітки (ЕПС), - виникає «ендоплазматичний стрес». Мембрани ЕПС складають більше половини внутрішньоклітинних біомембран. ЕПС синтезує всі макромолекули (ліпіди, білки, складні вуглеводи), які транспортуються в апарат Гольджі, плазматичні мембрани, лізосоми або в позаклітинний простір. Синтез нефізіологічних білків з порушеною конформацією і біологічною активністю запускає реакцію апоптозу і сприяє розвитку біологічної реакції запалення [84].

Ожиріння викликає хронічну неінтенсивну системну запальну відповідь, що провокує підвищену стійкість до інсуліну за допомогою збільшення продукції запальних медіаторів надлишковою кількістю жирових клітин. Причому тканини, віддалені від жирової, не виявляють явної запальної реакції, однак вони піддаються впливу підвищених рівнів адіпокінів, які секретуються активованими і гіпертрофованими адипоцитами. В свою чергу адіпокіни впливають на функції різних органів безпосередньо або через ендокринні механізми, взаємодіючи з рецепторами гіпофіза, інсуліну, катехоламінів. Також вони впливають на чинники імунних / запальних процесів (гаптоглобін, ФНП α , ІЛ-6), на ендокринну (лептин, статеві гормони, ростові фактори), метаболічну (НЕЖК, адипонектин, резистин), кардіоваскулярну (НЕЖК, ангіотензиноген, РАІ 1) та інші функції [40]. Крім адипонектину, що секретується лише адипоцитами, усі інші фактори різною мірою можуть

секретуватись іншими клітинами адипозної тканини.

Інгібуючи біологічну активність ФНП- α , адипонектин пригнічує експресію молекул адгезії (ICAM-1) в ендотеліальних клітинах, таким чином запобігаючи адгезію до ендотелію моноцитів, а також стимулює продукцію NO, що пояснює його захисну дію відносно судинної стінки. Більш детальне дослідження прозапальних цитокінів - ФНП- α відбулось на початку 90-х років, що стало важливим досягненням у визначенні секреторної функції жирової тканини. Спочатку вважалося, що ФНП- α бере участь у різкому схудненні (кахексії), а вже згодом з'ясувалося його патогенетичне значення у розвитку ожиріння [85, 86].

На теперішній час доведено, що ФНП- α реалізує свій ефект місцево ауто- або паракринним шляхом, так як концентрація ФНП- α в тканинах у багато разів вище, ніж в крові. ФНП- α може безпосередньо призвести до інсулінорезистентності шляхом активації серинкінази, яка фосфорилує серин в молекулі рецептора інсуліну, або за допомогою зниження активності тирозинкінази - рецептора інсуліну, що веде до зниження активності фосфоінозитол-3-кінази - найважливішого вторинного месенджера, який обумовлює більшість метаболічних ефектів інсуліну.

Другий механізм, за допомогою якого ФНП- α може знижувати чутливість до інсуліну - це підвищення рівня циркулюючих вільних жирних кислот. ФНП- α індукує ліполіз і стимулює ліпогенез в печінці, сприяючи вивільненню жирних кислот в кров, тим самим викликаючи резистентність до інсуліну в периферичних тканинах.

Таким чином, підвищена локальна концентрація ФНП- α , лептину, резистину, знижені рівні адипонектину і окислювальний стрес призводить до збільшення експресії адгезивних молекул ICAM-1 і E- і P-селектину на ендотеліальних клітинах, це супроводжується інтенсифікацією прилипання лейкоцитів і формуванням тромбоцитарних агрегатів, які перешкоджають току крові. До того ж, ФНП- α інактивує судинний міорелаксанти - оксид азоту (NO), що призводить до звуження судин. В результаті знижується швидкість

кровотоку в капілярах, погіршується тканинна перфузія, розвивається стан гіпоксії, яка є пусковим механізмом розвитку запалення жирової тканини. Відомо, що в жировій тканині (ЖТ) невелика кількість судин, проте кожен адипоцит отримує необхідні речовини завдяки розвиненій системі капілярів. Але збільшення розмірів жирових клітин може сприяти гіпоксії жирової тканини. Гіпертрофовані адипоцити стискають просвіт дрібних капілярів, зменшуючи дифузію кисню до дистальних ділянок жирової тканини. При численних дослідженнях виявлено, що при ожирінні, незважаючи на збільшення маси жирової тканини, частка серцевого викиду і кровотоку, який йде на ЖТ, не збільшується, отже відбувається зниження тканинного кровотоку і виникнення гіпоксії. Згодом гіпоксія призводить до порушення бар'єрної функції, посилюється фенестрація капілярів, підвищується судинна проникність, яка веде до інтерстиціального набряку. Отже, відзначається порушення мікроциркуляції, яке є одним з важливих елементів запального процесу [87, 88]. Гіпоксія в свою чергу стимулює експресію прозапальних адіпокінів, підвищує експресію GLUT4, що свідчить про активізацію утилізації глюкози адипоцитами в умовах нестачі кисню, змінює метаболізм жирових клітин і функціональний стан тканини в цілому і саме найважливіше - індукує і підтримує запальний процес [71].

При ожирінні більшість цитокінів функціонують переважно паракринно або аутокринно. Не менш важливим цитокіном у розвитку ожиріння є ІЛ-6, який на відміну від інших інтерлейкінів є істинним ендокринним цитокіном, це означає, що більшість клітинних мішеней цього цитокіну віддалені від місця синтезу, тому ефекти ІЛ-6, корелюють з його концентрацією в сироватці крові [89, 90, 91]. В жировій тканині ІЛ-6 секретують адипоцити і макрофаги. Вимірювання артеріовенозної різниці цитокіна показали збільшення його концентрації в сироватці, що свідчить про секрецію ІЛ-6 жировою тканиною, яка виробляє приблизно 30% від циркулюючого ІЛ-6 в організмі людини. Як лептин, так і продукція ІЛ-6 жировою тканиною зростає зі збільшенням маси тіла, підвищення концентрації циркулюючого ІЛ-6 тісно пов'язане з

резистентністю до інсуліну. Хоча ІЛ-6 є досить плейотропним цитокином, який впливає на багато тканин, вплив на печінку, кістковий мозок і ендотелій є найбільш значущим у виникненні ускладнень ожиріння [92, 93].

Циркулюючий ІЛ-6 є одним з найбільш важливих факторів, що визначають вироблення печінкою білків гострої фази. Це забезпечує швидку скоординовану фізіологічну відповідь на пошкодження тканин або інфікування, спрямовану на активізацію захисних механізмів організму: знищення патогенних мікроорганізмів, усунення пошкоджених клітин і відновлення пошкоджених тканин.

Також одним з важливих білків гострої фази є С-реактивний білок (СРБ), який прикріплюється до мембрани пошкоджених клітин і викликає їх загибель шляхом активації реакцій каскаду комплементу [94, 95, 96]. В свою чергу продукція СРБ в печінці регулюється циркулюючим ІЛ-6, тому можна стверджувати, що цей цитокін, концентрація якого зростає при ожирінні, істотно сприяє виникненню хронічної системної запальної реакції.

Незважаючи на те, що вч-СРБ є найвідомішим маркером дії ІЛ-6, багато інших ІЛ-6-залежних факторів можуть сприяти розвитку серцево-судинних захворювань, наприклад, при посередництві ІЛ-6 збільшується білок гострої фази фібриноген, який сприяє ризику утворення тромбу [97, 98, 99]. Крім того, ендотеліальні клітини і клітини гладеньких м'язів судин є об'єктами дії ІЛ-6, що призводить до збільшення експресії молекул адгезії, які також сприяють запаленню судинної стінки і її пошкодженню.

В свою чергу, початкові етапи ініціації і розвитку запальних процесів пов'язані з продукцією, переважно мононуклеарами, первинних медіаторів імунної відповіді - прозапальних цитокінів: туморнекротичного фактора- α (TNF- α), інтерлейкінів (IL-1 β , IL-6).

Отже, більшість цитокінів, які відіграють важливу роль у патофізіології псоріазу, мають також важливе значення для патогенезу ожиріння.

Тоді як системне запалення, яке виникає у хворих на псоріаз вважається одним з провідних механізмів розвитку ожиріння [100, 101, 102, 103].

Таким чином у хворих на псоріаз з ожирінням формується порочне коло на рівні імунної системи, яке проявляється у збільшені кількості макрофагів, що продукують велику кількість прозапальних цитокінів.

1.4. Роль імунних розладів та системного запалення у механізмі розвитку псоріазу

Переважає більшість дослідників розглядають псоріаз як генетично детермінований стан активації природженого імунітету, що виявляється активізацією NK- і T - лімфоцитів, дендритних клітин, нейтрофілів та кератиноцитів, які активують Th1 - лімфоцити шляхом антигеннезалежного механізму. На підставі спорідненості T - лімфоцитів, що мають властивості природних кілерів із природженою імунною відповіддю, припускають, що саме ці клітини можуть відповідати за реалізацію генетичної інформації у разі виникнення псоріазу. Тож, псоріаз розглядається, як генетично детерміноване захворювання, про що свідчить високий рівень захворюваності серед близьких родичів. Так, спостерігається більш висока конкордантність псоріатичної хвороби серед близнюків-монозигот, ніж серед близнюків-дизигот. Таким чином, якщо на псоріаз хворіє один з батьків, то ризик розвитку цього захворювання у дитини становить 8%, а якщо обидва - 41%. Загальновизнано існування двох типів псоріазу. Для псоріазу I типу характерний більш тяжкий перебіг з чіткою генетичною схильністю, пов'язаний з системою HLA-антигенів (HLA Cw6, HLA B13, HLA B17). Цей тип псоріазу розвивається у 65% хворих, у молодому віці від 16 до 30 років. Тоді, як для псоріазу II типу характерний більш сприятливий перебіг та відсутність генетичної складової пов'язаної з системою HLA-антигенів. Виникнення псоріазу II типу характерне

у більш старшому віці від 50 до 60 років [104].

За результатами досліджень встановлено зв'язок генетичних чинників з порушеннями цитокінової регуляції імунної відповіді, які відіграють важливу роль в патогенезі псоріазу [105]. Так, структурну основу псоріатичної хвороби становлять різні форми системного імунного запалення сполучної тканини, судин мікрогемодинамічного русла, які мають однотипні морфологічні прояви у шкірі та внутрішніх органах, що в поєднанні з клінічними особливостями цього дерматозу дає підстави, за даними деяких авторів, зарахувати його до групи ревматичних хвороб. Тому, сьогодні псоріатична хвороба є актуальним питанням не лише для дерматологів, а й для фахівців суміжних спеціальностей.

У патогенезі псоріазу головну роль відіграють генетичні, імунометаболічні та провокуючі фактори. До провокуючих факторів виникнення псоріазу відносяться такі як, травматичні, фізичні, хімічні, медикаментозні, біологічні, інфекційні фактори, а також неадаптоване харчування, емоційний та психогенний стреси [106].

В свою чергу, зростання захворюваності зумовлене підвищенням навантаження на організм екологічних факторів, що порушують захисно - пристосувальні механізми і призводять до структурних та функціональних розладів на всіх рівнях, насамперед — нейроендокринної та імунної систем. На думку інших авторів, у патогенезі псоріазу провідну роль відіграють порушення адаптивно-компенсаторних і нейроендокринних механізмів регуляції гомеостазу, які тісно пов'язані з внутрішньоклітинним метаболізмом і системою вторинних посередників, зокрема мелатоніну [107]. Залишаються до кінця не обґрунтованими вірусна, імунна і аутоімунна теорії розвитку псоріазу [108].

Незважаючи на те, що дані імунологічних досліджень вельми численні, вони суперечливі і часом непорівняні. Можливо, це пов'язано з використанням різних методичних підходів без урахування клінічних особливостей захворювання, стадії процесу, супутньої патології. Більшість дослідників

виявляли порушення в Т-клітинній ланці імунітету, які проявляються найчастіше зниженням рівня абсолютного та відносного вмісту Т-лімфоцитів, а саме Т-хелперів (CD4+) на тлі підвищення або зниження Т-супресорів (CD8+), а також зменшенням співвідношення CD4+/CD8+ порівняно із здоровими особами. Зменшення вмісту Т-лімфоцитів, зокрема Т-хелперів, в периферичній крові дослідники пояснюють їх накопиченням в псоріатичних осередках, а Т-супресорну недостатність розглядають як провідну ланку в патогенезі захворювання. Активація CD4+ Т-лімфоцитів індукує ряд імунологічних реакцій, в тому числі активацію макрофагів, синтезуючих широкий спектр прозапальних медіаторів, в першу чергу цитокінів, таких як ФНП- α і ІЛ-1 [109, 110, 111, 112]. Встановлено, що ФНП- α є ключовим і відіграє найважливішу роль у розвитку псоріазу, а також псоріатичного артриту. ФНП- α виявили як в ураженій шкірі, так і в синовіальній тканині, його рівень корелює з тяжкістю процесу, а застосування специфічних речовин – інгібіторів ФНП- α , як лікарських препаратів дає значне клінічне поліпшення [113, 114, 115, 116, 117].

Для псоріатичної хвороби характерні гіперпроліферація епідермальних клітин, порушення процесу кератинізації на тлі запальної реакції в дермі, експресія молекул адгезії на ендотеліальних клітинах та підсилення ангиогенезу. Ці процеси опосередковуються, головним чином, активованими Т-лімфоцитами або клітинами Лангерганса та антигенпрезентуючими клітинами, які синтезують різні хемокіни та цитокіни. Встановлено особливості системної продукції та місцевого синтезу цитокінів у хворих на псоріаз, які проявляються достовірним збільшенням в сироватці крові вмісту прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-9, ІЛ-12 (p40), ІЛ-13, ІЛ-16, ІЛ-18, ФНП- α , інтерферону- γ , Th1-цитокінів – інтерферону- γ ; Th2-цитокінів – ІЛ-5, хемокінів, а також факторів імуногемопоезу, ростових факторів та адгезійних молекул [118, 119, 120].

У розвитку запалення місцеві механізми превалюють над системними, що обумовлено стазом і бар'єрними властивостями місцевого ураження. Їх

порушення при псоріазі веде до виходу в кровоток підвищеної кількості цитокінів (зокрема, ІЛ-1, ФНП- α), що стимулюють продукцію білків гострої фази: С-реактивного білка (СРБ), компонентів комплементу, лактоферину та ін. Паралельно при системній дії цитокінів, які надходять з осередка запалення, активується гіпофіз-надниркова система, дія гормонів якої спрямована на пригнічення процесів вторинної альтерації тканини в осередку ураження, що автоматично призводить до зниження концентрації цитокінів, які надходять у кровоток. Під дією глюкокортикоїдів розвивається імуносупресія, що дозволяє уникнути надмірності імунної відповіді. Однак можливості її не безмежні і у хворих з часом розвивається гіпокортицизм. Вважається, що резервна здатність кори надниркових залоз у хворих на псоріаз зберігається в перші роки захворювання, а потім їх функція виснажується. Дослідження симпатико-адреналової системи у хворих на псоріаз виявило істотне зниження її функціональної активності [121, 122, 123]. Виснаження гіпофізарно-надниркової та симпатико-адреналової систем призводить до посилення дії цитокінів, серед яких провідне місце належить ФНП- α .

Варто відзначити, що в сироватці крові рівень ФНП- α значно нижчий, ніж в тканинній рідині, що передбачає його місцеву продукцію [124].

ФНП- α має здатність підвищувати експресію адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах і кератиноцитах, мобілізуючи циркулюючі клітини, які беруть участь в запальних реакціях до місця локального запалення тканини; індукувати синтез прозапальних цитокінів Т-лімфоцитами і макрофагами, що викликають запальну реакцію, індукувати синтез фактора росту клітин ендотелію, стимулювати синтез білків гострої фази в печінці, роз'єднувати процеси окислення і фосфорилування в мітохондріях, направляючи потік електронів не на утворення аденозинтрифосфату, а на відновлення молекулярного кисню, що перешкоджає акумуляції енергії і стимулює її розсіювання в вигляді тепла [125].

ІЛ-6 утворюється у всіх клітинах шкіри, включаючи як неушкоджені, так і пошкоджені псоріазом кератиноцити, моноцити, клітини Лангерганса, а

також меланоцити [126, 127, 128]. Його утворення активують ІЛ-1 і ФНП- α [129]. Підвищений рівень ІЛ-6 і його рецепторів виявлено в епідермісі псоріатичних висипань, міжклітинній рідині папул, на фібробластах і навіть в кератиноцитах. Рівні ІЛ-6 в тканинній рідині псоріатичних елементів значно вищі, ніж у непошкодженій псоріазом шкірі здорових людей та сироватці крові. Рівень ІЛ-6 достовірно вище в прогресуючу стадію псоріазу в порівнянні зі стаціонарною стадією [130]. ІЛ-6 має виражену пірогенну дію, а також є індуктором термінального диференціювання В-лімфоцитів в антитілопродукуючі клітини і диференціюючим фактором для цитотоксичних Т-лімфоцитів, стимулює активність природних кілерних клітин, викликає продукцію білків гострої фази, діє як фактори хемотаксису Т-клітин, стимулюючи міграцію Т-клітин в епідерміс [121].

Така клінічна особливість псоріазу, як лущення, асоційована з гіперкератозом, свербіжем, запаленням та сухістю рогового шару епідермісу [125]. Внаслідок, напевне, генетично детермінованої патологічної проліферативної активності кератиноцитів та метаболічних зрушень відбуваються структурні та функціональні зміни епідермісу, особливо рогового шару. На клітинному рівні це характеризується прискореною реорганізацією кератиноцитів та скороченим клітинним циклом, крім того, змінюється процес десквамації. При цьому клітинно-біологічна ціль диференціювання не досягається або здійснюється неповністю, внаслідок чого формуються неповноцінні кератиноцити. В результаті клітини, які утворюють верхній шар, не встигають відмирати і відлущуватися, а нові кератиноцити нашаровуються товстими наростами гіперкератозу [131].

Патологічний процес при псоріазі включає в себе також комплекс імунологічних реакцій шкіри з розвитком важкого запального процесу, епідермальною гіперпроліферацією з формуванням аномальної диференціації кератиноцитів. Після активації імунокомпетентних елементів на кератиноцитах і дендритних клітинах, відбувається активація Т-лімфоцитів, які мігрують в шкіру. Хомінг-рецептори, залучені в процес запалення,

експресуються на поверхні клітин (cutaneous lymphocyte associated antigen, CLA). Під впливом цитокінів (ІЛ-12, ІЛ-23) зростають субпопуляції деяких функціональних Т-клітин. До них відносяться Th1 і Th17 клітини, які в свою чергу, виробляють прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-2, ІЛ-17 та ІЛ-22) [132, 133].

Ці процеси обумовлюють запальну реакцію при псоріазі, яка відбувається за участю імунокомпетентних клітин на місцевому рівні, а саме ендотелію, фібробластів та кератиноцитів, що підсилюють імунну реакцію шкіри через експресію молекул адгезії та інших імунологічних месенжерів. В результаті цього каскаду імунопатологічних реакцій виникає міграція нейтрофільних гранулоцитів, що є причиною утворення типових для псоріатичного ураження стерильних епідермальних мікроабсцесів Мунро. Збільшена проліферативна активність та аномальне дозрівання кератиноцитів є чинником гіперкератозу, який є характерною патогенетичною рисою псоріазу. При пустульозному варіанті клінічного перебігу псоріазу спостерігається сильна запальна реакція шкіри з більш вираженою міграцією нейтрофілів [134, 135]. Разом з тим, дане захворювання проявляється не тільки ураженням шкірних покривів, стадійністю, тяжкістю перебігу, а й можливим залученням до патологічного процесу опорно-рухового апарату та внутрішніх органів [136].

При ПсА як у шкірі, так і суглобах спостерігаються виражені лімфоцитарні інфільтрати, обмежені сосочками дерми у шкірі та підстилаючим шаром строми у суглобах, запалення ентезису. Ключовими клітинами запалення у шкірі та суглобах є Т-лімфоцити, зокрема, субпопуляція CD41 клітин. При цьому у синовіальній рідині співвідношення CD41/CD81 на рівні 2:1, що відповідає аналогічному співвідношенню, характерному для периферичної крові. У ділянці ентезису більш поширеною є CD81 субпопуляція Т-клітин. Для синовіальної тканини при ПсА характерною є наявність Т-клітинних інфільтратів, посилена васкуляризація та зниження кількості макрофагів порівняно зі змінами у синовіальній тканині,

характерними для ревматоїдного артриту [137]. На відміну від шкіри, популяція лімфоцитів синовіальної тканини не виявляє ознак стимуляції шкірним лімфоцитарним антигеном, що свідчить про міграцію до шкіри та синовіальної тканини різних популяцій лімфоцитів. Підвищення рівнів сироваткового білка р40 (загальна субодиниця, присутня у структурі як ІЛ-12 так і ІЛ-23), виявлене у пацієнтів з ПсА порівняно зі здоровими особами з групи контролю, свідчить про важливу роль інтерлейкінів ІЛ-12/23 у патогенезі ПсА [138, 139, 140, 141].

Виявлене підвищення інтенсивності міграції нейтрофілів при ПсА збігається з добре описаним явищем нейтрофільної інфільтрації, яке спостерігається в уражених псоріазом ділянках шкіри, та з наявністю нейтрофілів в ураженій ПсА синовіальній мембрані, які позитивні за рецепторами до фактора росту ендотелію судин.

Ангіогенез є характерним проявом ранніх етапів розвитку псоріазу та ПсА [117]. Наявність у шкірі та суглобах подовжених та звивистих судин свідчить про утворення незрілих судин внаслідок порушення регуляції ангиогенезу [142, 143, 144, 145]. Аналіз відеозображень судин мікроциркуляторного русла шкіри здорових і хворих на псоріаз продемонстрував у останніх 4-кратне збільшення кількості ендотеліальних клітин тільки поверхневої сітки без гіперплазії ендотелію судин глибокого судинного сплетіння. Дослідження з використанням дезоксиуридину показали, що ендотеліальний індекс проліферації складає 2,7 %, в той час як дослідження з використанням моноклональних антитіл до маркера проліферації Ki-67 визначили збільшення індексу ендотеліальної проліферації до 3,1 % [146].

У суглобовій рідині пацієнтів з раннім ПсА наявні у великих концентраціях ФНП- α , ІЛ-8, ІЛ-6, ІЛ-1, ІЛ-10 та матриксні металопротеїнази. На ранніх етапах захворювання починається розпад колагену хрящової тканини під дією колагеназ; цей процес може розвиватись внаслідок обумовленого впливом цитокінів утворення протеаз [147, 148, 149].

1.5. Роль ІЛ-33 та особливості місцевої імунної відповіді у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз

Шкіра людини асоційована з імунною системою і має необхідний склад клітин для реалізації всіх типів імунних реакцій [150]. Кератиноцити, клітини Лангерганса, мастоцити, гранулоцити, фібробласти, спеціальні лімфоцити - продукують широкий спектр біологічно активних сполук, таких як: молекули адгезії, медіатори запалення, цитокіни, фактори росту, хемокіни, інтерлейкіни, інтерферони.

У шкірі присутньо багато імунокомпетентних клітин (Th 1, Th 2-лімфоцити, макрофаги, В-лімфоцити та ін.), які в нормі не беруть участі в імунних процесах і залучаються до розвитку запальних реакцій лише при інфекціях, пошкодженні та розвитку стресу. При дії пошкоджуючих або стимулюючих факторів кератиноцити експресують інтерлейкіни (ІЛ) 1, 2, 3, 6, 7, 8, 15, TNF- α (фактора некрозу пухлин- α), колоніестимулюючі фактори (гранулоцитарний, макрофагальний), TGF- β (трансформуючий фактор росту- β), інтерферони, хемокіни, привертають увагу активованих клітин Лангерганса та Т-лімфоцитів в шкіру. Величезне значення має активація імунокомпетентних клітин при псоріазі, яка спостерігається вже на ранніх етапах розвитку захворювання [151].

В дослідженнях останніх часів встановлено, що TNF- α та нещодавно відкритий цитокін – ІЛ-33 є ключовими і відіграють вирішальну роль в патогенезі псоріазу та псоріатичного артриту. Про це свідчить той факт, що локальне ураження шкіри, яке спричинене сухістю та свербіжем проявляється позитивним симптомом Кебнера, сприяє підвищенню рівня ІЛ-33 в біоптаті шкіри та в кров'яному руслі у хворих на псоріаз [152].

ІЛ-33 належить до сімейства ІЛ-1 і має схожі властивості з ІЛ-1 і фактором росту фібробластів. Експресується переважно в шкірних фібробластах, епітеліальних клітинах бронхів і нижніх дихальних шляхів,

гладком'язових клітинах шкіри і легень. Експресія ІЛ-33 активується після прозапальної стимуляції і його рівень корелює з рівнем запалення в тканині [153].

ІЛ-33 синтезується у вигляді попередника з молекулярною масою 30 кДа, після відщеплення пропептида під дією ферменту каспази 1 перетворюється в зрілий білок масою 18 кДа. Зрілий білок секретується і регулює активність Т-хелперів 2 типу. Однак, синтезований ІЛ-33 може і не проходити стадію дозрівання. У цьому випадку він діє як фактор транскрипції завдяки наявності сигналу ядерної локалізації в пропептиді.

ІЛ-33 індукує вироблення цитокінів Th2 з цих клітин і може сприяти патогенезу захворювань, пов'язаних з Th2, а також виступає в якості Th2 хемотаксичного фактора, активує базофіли і, ймовірно, також регулює їх міграцію, підсилює адгезію і виживання еозинофілів. Цей цитокін збільшує синтез ІЛ-6, ІЛ-13, ІЛ-1 β , TNF- α , простагландину D2 і MCP-1 в первинних мастоцитах кісткового мозку, а також активує кардіоміоцити, клітини глії і CD34 + клітини [154].

Цей білок має близьку гомологію амінокислот до ІЛ-18 і структуру складки трилисника β -листа, характерну для членів сімейства ІЛ-1. ІЛ-33 зв'язується з рецепторами ST2L (також відомим як T1, ІЛ-1RL1, DER4), який є членом суперсімейства Toll-like рецептора (TLR)/IL1R. ІЛ-33/ST2L потім утворює комплекс з розповсюдженим експресуючим білком ІЛ-1R (ІЛ-1RAcP). Сигналізація активується через цитоплазматичний домен рецептора Toll-інтерлейкіну-1 (TIR) ІЛ-1RAcP. Це призводить до набору перехідного білка MyD88 і активації транскрипційних факторів, таких як NF- κ B, через TRAF6, IRAK-1/4 і MAP-кінази і продукування медіаторів запалення. Ген ST2 також може кодувати щонайменше 2 інших ізоформи на додаток до ST2L шляхом альтернативного сплайсингу, включаючи секретуючу розчинну ST2 (sST2) форму, яка може служити в якості рецептора приманки для ІЛ-33 [155].

ІЛ-33 являє собою цитокін з подвійною функцією, що діє як традиційний цитокін за допомогою активації рецепторного комплексу ST2L і як

внутрішньоклітинний ядерний фактор з регуляторними властивостями транскрипції.

В даний час вважається, що повнорозмірний біологічно активний ІЛ-33 може виділятися під час некрозу в якості сигналу ендогенної небезпеки «тривоги», але під час апоптозу ІЛ-33 розщеплюється каспазами, що призводить до інактивації його прозапальних властивостей [156].

На відміну від інших членів сімейства ІЛ-1, ІЛ-33 насамперед індукує імунні відповіді Т-хелперів 2 (Th2) у ряді типів імунних клітин.

Спочатку було виявлено, що ST2L вибірково експресується на Th2. При подальших дослідженнях виявлено, що ІЛ-33 має подвійну функцію і може функціонувати в якості цитокіна, приймаючи участь в імунних реакціях Th2 (Т-хелперних) і діяти, як «тривожний» сигнал, індукуючи активацію дендритних клітин у відповідь на вплив подразників, так і в якості ядерного фактора - (NF-κB), що контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу, клітинного циклу та блокує запальні сигнали, такі як NF-κB [157]. Порушення регуляції NF-κB викликає запалення, аутоімунні захворювання та розвиток вірусних реакцій. Сімейство NF-κB складається з 5 білків: NF-κB1 (чи p50), NF-κB2 (чи p52), RelA (p65), RelB і c-Rel, що утворюють 15 комбінацій димерів. NF-κB відіграє важливу роль у вродженій і адаптаційній імунній відповіді, він необхідний для нормального диференціювання клітин крові і формування структури вторинних лімфоїдних органів, бере участь в передачі внутрішньоклітинних сигналів від CD40, Toll-подібних рецепторів і В-клітинного рецептора. NF-κB захищає клітину від апоптозу. Гени його субодиниць відносять до протоантигенів, що регулюють транскрипцію гена. Експресія ІЛ-33 може підсилюватись *in vitro* в епітеліальних клітинах культивованих з Toll-подібними рецепторними лігандами. Також в проведених дослідженнях спостерігалась сильна активація експресії ІЛ-33 в ядрі кератиноцитів і в сироватці крові пацієнтів хворих на псоріаз [154].

В свою чергу лігандом індукції ІЛ-33 епітеліальними клітинами є TNF-α, ІЛ-33 підсилює індукцію ІЛ-8 за допомогою TNF-α в нормальних

епідермальних кератиноцитах людини (NHEKs). В ядрах клітин ІЛ-33 виконує функцію ядерного фактора, який пригнічує ІFN- γ та функцію NF- κ B. В свою чергу руйнування ІЛ-33 підсилює експресію ІЛ-8, викликану TNF- α , завдяки тому, що індукція ІЛ-8 TNF- α відбувається через активацію NF- κ B.

Експресія ІЛ-33 в NHEKs регулюється ІFN- γ . ІFN- γ індукує ІЛ-33 в залежності від дози та часу. Коли ІЛ-33 знаходиться в ядрі клітин він пригнічує індукцію ІЛ-8 через NF- κ B. При руйнуванні клітин та виході ІЛ-33 з ядра клітин він підвищує індукцію ІЛ-8 за рахунок пригнічення функції NF- κ B. Отже ІЛ-33 виконує подвійну функцію, підвищує рівень ІЛ-8, коли працює як цитокін та знижує рівень ІЛ-8, коли працює в ядрі клітини [158].

В дослідженнях, проведених у хворих на псоріаз, відмічалась позитивна кореляційна залежність між рівнем ІЛ-33 і TNF- α та відмічалось зниження рівня ІЛ-33 після лікування анти- TNF- α .

Отже, ІЛ-33 здатен активувати клітини як вродженої, так і адаптивної імунної системи, і в залежності від виду захворювання може або сприяти розрішенню запалення, або викликати хронізацію патологічного процесу.

Нещодавно була відкрита нова функція ІЛ-33 в стимуляції супресорних клітин, тому він може приймати участь у зниженні розвитку запалення [156].

Проблемою вивчення ролі ІЛ-33 в патогенезі псоріазу займались науковці Європи, але дані результатів їх досліджень достатньо суперечливі. Так, по результатам одного багатоцентрового клінічного дослідження було встановлено, що ІЛ-33 є індуктором ІЛ-6 в тучних клітинах та спостерігалось підвищення рівня ІЛ-33 в 3 та 7 день біопсії шкіри з позитивним симптомом Кебнера [159].

Тоді як по результатам інших досліджень біопсії шкіри з позитивним симптомом Кебнера відмічено зниження концентрації ІЛ-33 в перший день біопсії та підвищення концентрації ІЛ-33 в 3 та 7 день біопсії шкіри. В той час, як рівень ІЛ-33 був більш вищим в перший день біопсії в ділянці шкіри, вільній від висипання, у порівнянні відповідного показника з ділянкою шкіри з позитивним симптомом Кебнера у того ж самого хворого. Також у цих хворих

не спостерігалось кореляції між рівнем ІЛ-33 та ІЛ-6 тучних клітин ні в перший ні в 3 та 7 день біопсії шкіри з позитивним симптомом Кебнера [160]. Хоча результати інших досліджень свідчать про те, що саме ІЛ-33 стимулює тучні клітини для синтезу ІЛ-6 [161, 162]. В інших дослідженнях хворих на псоріаз спостерігалась кореляція рівня ІЛ-33 із свербіжем, сухістю, еритемою, набряком та лехініфікацією шкіри [163; 164]. Отже, враховуючи суперечливі дані досліджень рівня ІЛ-33 в біоптаті шкіри хворих на псоріаз та дані аналітичної роботи, подальші дослідження ролі ІЛ-33 в патогенезі псоріазу є необхідним та дуже важливим.

1.6. Роль поляризації макрофагів в патогенезі псоріазу та ожиріння

При дослідженні ролі макрофагів в патогенезі псоріазу та ожиріння треба відмітити, що у людей виділяють 2 фенотипи активованих макрофагів: M1 і M2. Таке позначення відповідає класифікації активованих Т-лімфоцитів на Th1 і Th2 типи, і підкреслює зв'язок макрофагів певного фенотипу з реалізацією відповідного типу імунної відповіді. Поляризація фенотипу макрофагів залежить від специфіки імунної відповіді на дію конкретного патогенного агента, цитокінового оточення, а також від стадії запальної реакції. M1 макрофаги виробляють значну кількість NO за рахунок активації індукцібельної NO-синтази (iNOS) і багато активних форм кисню [165], які обумовлюють їх бактерицидну активність. M1 макрофаги інтегровані в Th1 клітинну відповідь, спрямовану на інактивацію бактерій, вірусів і пухлинних клітин. M2 макрофаги в умовах культури клітин продукують велику кількість

протизапальних цитокінів, таких як ІЛ-10, але значно менше активних форм кисню і NO, ніж M1. M2 макрофаги інтегровані в Th2 відповідь, спрямовану на інактивацию екстраклітинних паразитів, регулюють активність запальної реакції, сприяють ремоделюванню і репарації тканин, пошкоджених при запаленні, ангиогенезу і пухлинному росту [166]. В свою чергу M2 макрофаги підрозділяють на 3 фенотипи: M2 α , M2b і M2c. M2 α фенотип описано при дії ІЛ-4 або ІЛ-13. Такі макрофаги беруть участь в активації реакцій Th2 типу. Клітини цього фенотипу регулюють Th1 і Th2 реакції в сторону Th2 за рахунок пригнічення Th1 реакцій, беруть участь в загоєнні ран і зростанні сполучної тканини, а також сприяють залученню еозинофілів в осередок ураження. M2b фенотип був описаний при дії імунокомплексів в поєднанні з ІЛ-1 β . M2b фенотип бере участь в придушенні і регуляції запальних, імунних реакцій та сприяє активації Th2 реакцій. M2c фенотип був описаний на тлі дії ІЛ-10, TGF- β або глюкокортикоїдів, макрофаги такого типу активують синтез міжклітинного матриксу і беруть участь в ремоделюванні тканин. Макрофаги M2 α і M2b фенотипів зазвичай виявляють протизапальну активність. Тоді як макрофаги M2c фенотипу мають велику схожість з M1 макрофагами, за винятком того, що замість прозапальних цитокінів експресують протизапальний цитокін ІЛ-10 [167]. Але, іноді, в патогенезі деяких захворювань спостерігається змішаний M1/M2 фенотип або змішана популяція макрофагів [168]. Таким чином, на підставі сучасних літературних даних представляється, що поділ активованих макрофагів в організмі на два фенотипи, M1 і M2, є до певної міри умовним. Швидше за все, можна говорити про існування континууму функціональних станів макрофагів, на одному з полюсів якого знаходяться макрофаги, що активно стимулюють запалення, а на іншому - макрофаги, що стимулюють регенерацію тканини після придушення запальної реакції. Неактивовані макрофаги, що присутні в здоровій неушкодженій тканині, будуть перебувати між цими 2-ма полюсами [169]. Фенотипи макрофагів визначаються не тільки різними комбінаціями факторів, що впливають на клітину, але також і послідовністю впливу цих

факторів. Таким чином, незалежно від первинної поляризації і ступеня диференціювання, макрофаги зберігають здатність адекватно відповідати на різні нові стимули, що діють на них. Така здатність макрофагів отримала назву пластичності макрофагального фенотипу. Макрофаги, що проявляють прозапальну активність, зберігають здатність відповідати на протизапальні сигнали зниженням свого запального потенціалу [170]. Таким чином, крім M1/M2 фенотипів макрофагів необхідно пам'ятати про існування проміжних і змішаних фенотипів. При ожирінні спостерігається збільшення в жировій тканині кількості особливих макрофагів M1 фенотипу, які виділяють різні прозапальні молекули в кров. Нещодавно було показано, що макрофаги інгібують диференціювання адипоцитів, викликаючи їх гіпертрофію, порушення секреції адіпокінів і ектопічне накопичення жиру в печінці, м'язах і інших тканинах. Причини такого накопичення макрофагів у жировій тканині невідомі, можливо, воно пов'язані з порушенням сигналінга адипоцитів, метаболічною ендотоксемією, що розвивається внаслідок порушень харчування або зменшення ангіогенезу, і місцевою гіпоксією жирової тканини. З іншого боку фенотип макрофагів, що накопичуються в жировій тканині при ожирінні, відрізняється від класичного фенотипу M1, оскільки, незважаючи на вироблення ними великої кількості прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-1), набір експресуючих ними поверхневих рецепторів характерний для фенотипу M2. В той час, як резидентні макрофаги тканин здатні швидко реагувати на дію стимулів навколишнього середовища шляхом зміни характеру експресії генів. Така швидка реакція активації макрофагів спостерігається при запаленні або ушкодженні тканини. При цьому збільшується вироблення ними цитокінів, хемокінів і інших медіаторів запалення, які сприяють залученню нових макрофагів [171, 172, 173].

В свою чергу у патогенезі псоріазу значна роль відведена макрофагам першого типу (M1), які активуються під дією сигнальних молекул, таких як IL-33 та TNF- α . M1 макрофаги продукують прозапальні цитокіни, підсилюючи запальну відповідь, але дослідження останніх років показали, що

M1 макрофаги, крім прозапальних, мають репаративні властивості (секретують VEGF, який стимулює ангиогенез, що безпосередньо проявляється у хворих на псоріаз). Все це призводить до того, що кератиноцити починають секретувати ряд факторів запалення: цитокіни, хемокіни і протимікробні білки [174].

1.7. PPAR рецептори в патогенезі псоріазу та ожиріння

На сьогоднішній день отримані результати, що доводять наявність в жировій тканині майже всіх відомих толл-подібних рецепторів (TLR)-рецепторів системи вродженого імунітету, особливо численні серед них - TLR-4. Лігандами TLRs є як ЛПС мікроорганізмів, так і насичені жирні кислоти. Активація TLRs жирової тканини веде до посилення синтезу адіпокінів, цитокінів, хемокінів, а також стимулює подальшу експресію TLRs, призводячи до інсулінорезистентності жирової тканини, підвищення рівня глюкози і ліпідів в крові. Біологічний сенс даних ефектів - забезпечення імунних реакцій енергетичним матеріалом, але в умовах надмірної активації TLRs інсулінорезистентність набуває патологічний характер і, поряд із запаленням жирової тканини, гіперпродукцією адіпокінів і цитокінів, сприяє прогресуванню ожиріння, цукрового діабету та атеросклерозу [175].

Вивчення молекулярних механізмів розвитку хронічного системного запалення призвело до розуміння їх зв'язку з прозапальними ядерними транскрипційними факторами (ЯТФ), перш за все NF- κ B, і протизапальну активність інших ЯТФ - рецепторів, які активують проліферацію пероксисом (PPAR), що прямо модулюють активність генів, відповідальних за стан і функцію жирової тканини, обміну ліпідів, активності клітин запалення та

продукцію ними цитокінів і факторів адгезії, а також контролюють процеси клітинної диференціації та апоптозу. Рецептори, що активуються PPAR стоять на перехресті між ліпідами і запаленням, так як ліпіди, що стимулюють хронічне запалення, є лігандами - активаторами PPAR [176].

В свою чергу, ліпіди являють собою медіатори хронічного запалення, яке є основою розвитку багатьох хронічних захворювань. Важливою особливістю цих процесів є подвійна роль ліпідів, більшість з яких, будучи індукторами запалення, одночасно активують PPAR, що володіють протизапальною активністю. При цьому великого значення набуває характер харчування: співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот (ЖК), омега-3 і омега-6 есенціальних ЖК, рівень фізичної активності, а також різні стресові фактори і генетичні особливості організму, які схиляють чашу терезів на бік запалення або нормалізації функцій імунної системи [177].

Активация рецепторів PPARs найбільш ефективно знижує хронічні запальні процеси і в меншій мірі впливає на гостре запалення. PPAR рецептори відносяться до особливого виду ядерних рецепторів, які регулюють експресію генів в клітині у відповідь на зв'язування зі специфічним для даного рецептора лігандом. Природними (фізіологічними) лігандами цього сімейства ядерних рецепторів є насичені та ненасичені довголанцюгові жирні кислоти і деякі ейказаноїди. Гіподинамія і тривале перевантаження вуглеводами може викликати збільшення в крові кількості вільних жирних кислот (ВЖК) [178].

В свою чергу, ВЖК – це важливі метаболічні сигнали і учасники ліпідних порушень. У ряді ситуацій вони поведуться як гормоноподібні молекули, впливаючи на транскрипцію генів, зв'язуючись з рядом рецепторів. Серед рецепторів, які зв'язуються з ВЖК або їх дериватами, особливе місце займають PPARs. Поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), що містяться в оливковій олії, насінні, тунці, лососі необхідні для нормальної роботи організму. Усередині клітини ПНЖК розпізнаються PPAR та виконують функції транскрипційних факторів і регулюють гени метаболізму [179].

На сьогоднішній день відомо три ізоформи PPAR рецепторів

приймаючих активну участь в патогенезі цукрового діабету, ожиріння, дисліпідемії та запаленні. Це PPAR α , PPAR β/δ і PPAR γ , які кодуються різними генами та відрізняються по розповсюдженості в тканинах, функціям і специфічності лігандів. [180].

Так рецептори PPAR α експресуються головним чином в тканинах з високим рівнем катаболізму жирних кислот. Значна їх експресія виявлена в нирках, наднирковій і жировій тканинах (особливо в бурому жирі) і більшості типів клітин, представлених в судинній системі, включаючи ендотеліальні, гладком'язові клітини і макрофаги. PPAR γ найбільш широко поширені в білій та бурій жировій тканині, макрофагах, ендотелії судин, товстій кишці і селезінці. PPAR γ має дві ізоформи PPAR γ 1 і PPAR γ 2, що відрізняються наявністю в останньої 30 додаткових амінокислот в N-терміналі [176]. PPAR γ 2 експресуються майже виключно в жировій тканині, тоді як PPAR γ 1 знаходяться у всіх інших тканинах. Основне місце дії PPAR γ - жирова тканина і макрофаги [181]. Фізіологічна роль їх полягає в контролі над адипогенезом і кругообігом ЖК. При надмірному харчуванні PPAR γ стимулюють утворення нових адипозитів і направляють надлишок ЖК в підшкірну, метаболічно малоактивну жирову тканину. Тим самим вони знижують вміст нативних і окислених ЖК в м'язовій тканині і зменшують ліпотоксичність, що призводить до відновлення чутливості до інсуліну [182]. Також PPAR γ пригнічує продукцію жировою тканиною, макрофагами і іншими клітинами імунної системи прозапальних цитокінів: TNF- α , ІЛ-6, резистину та інших прозапальних цитокінів. Отже, PPAR γ експресуються у всіх клітинах імунної системи [183].

В свою чергу PPAR β/δ на відміну від PPAR α і γ , що мають обмежені зони розподілу в тканинах, широко поширені і є найбільш важливим представником сімейства PPAR в м'язовій тканині, де забезпечують споживання м'язами ВЖК, і таким чином відіграють важливу роль в метаболізмі жирних кислот, жировому обміні і енергетичному гомеостазі. Другим специфічним для PPAR β/δ місцем є шкіра, в якій ці рецептори

здійснюють протизапальну роль і беруть участь в загоєнні і відновленні шкіри після травм. PPAR β/δ , як і PPAR- α і - γ , експресовані в клітинах імунної системи, ендотелії судин, гладком'язових клітинах судин і, таким чином, беруть участь в патогенезі атеросклерозу та системного запалення [184, 185].

Таким чином, PPAR α здатні впливати на метаболізм і транспорт ліпідів, окислення ЖК, гомеостаз глюкози та протизапальні ефекти, що досягається завдяки пригніченню прозапальних цитокінів, молекул адгезії білків екстрацелюлярного матриксу або стимуляцією продукції протизапальних молекул. Тож, PPAR α знижують вироблення прозапальних цитокінів, що обмежує запальні реакції і атерогенез. Активація PPAR α в печінці сприяє катаболізму жирів в організмі (тобто їх утилізації). ПНЖК знижують експресію генів, залучених в синтез холестерину і жирних кислот. Особливо корисні для організму омега-3-жирні кислоти, якими багаті риб'ячий жир, лляна олія і волоські горіхи. Риб'ячий жир знижує рівень холестерину в крові і печінці, омега-3-жирні кислоти мають протизапальну дію, так як функціонують в якості субстратів для синтезу протизапального простагландину E₃, протектину і резолвіну, що беруть участь в розсмоктуванні запалення і захисті клітин. Крім того, омега-3-жирні кислоти змінюють ацетилювання гістонів і таким чином пригнічують дію транскрипційного фактора NF- κ B на гени імунної відповіді і апоптозу, які він регулює [40]. В свою чергу, агоністи PPAR γ здатні зменшувати експресію CD36, що супроводжується зменшенням захоплення окислених ліпопротеїдів (ЛП) і гальмуванням розвитку атеросклерозу; пригніченням утворення прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин - альфа (TNF α), інтерлейкінів -6, -1 β і -2 (IL-6, IL-1 β , IL-2) шляхом пригнічення транскрипції фактора NF- κ B, посиленням продукції синтезу оксиду азоту, желатинази B1 та скавенджер рецептора A [186]. PPAR γ рецептори пригнічують зв'язування моноцитів з молекулами адгезії, що знаходяться на поверхні ендотелію, проникнення макрофагів в субінтимальний простір; експресію ендотелієм молекул адгезії; транскрипцію гена тромбосансинтази; рецептора

тромбоксану; тромбоцитозалежного і базального чинників росту фібробластів, відіграючи важливу роль в процесах атерогенезу. Стимуляція PPAR_γ дозволяє знизити рівень тригліцеридів, виявляючи антипроліферативну дію і покращуючи функцію ендотелію. Агоністи PPAR-_γ мають властивість підсилювати продукцію адипонектину, але в той же час сама їх активність залежить від рівня секреції адипонектину. В свою чергу адипонектин нівелює негативні ефекти лептину, ІЛ-6 і ФНП-α, PAI-1 і ангіотензину II [187].

Тож, PPARs є головними регуляторами метаболізму глюкози, жирних кислот і ліпопротеїдів, балансу енергії, проліферації і диференціювання клітин, запалення і атеросклерозу. Будь-які порушення регуляції цих метаболічних шляхів можуть призвести до розвитку ожиріння, діабету, серцево-судинних захворювань, системного запалення та аутоімунних захворювань.

Отже, PPAR рецептори здійснюють негативний регуляторний вплив на перебіг запального процесу та впливають на функцію Т-лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, дендритних та тучних клітин [40].

Таким чином, PPAR рецептори приймають вирішальну роль у виникненні СЗ - загальної ланки імунопатогенезу псоріазу та ожиріння, тож можуть бути використані у якості потенційних мішеней при виборі ефективного, патогенетично обумовленого методу лікування цих коморбідних станів.

1.8. Сучасні засоби терапії псоріазу та ожиріння

Якщо поглянути на висипання під мікроскопом, видно, що уражена псоріазом шкіра запалена й товстіша, ніж звичайна, через різке потовщення епідермісу (гіперкератозу). Запалення спричиняють Т-лімфоцити (різновид лейкоцитів), які накопичуються у вогнищах захворювання й «атакують» саму шкіру. Хронічне запалення змушує шкірні клітини, так звані кератиноцити, ділитися й проходити клітинний цикл у 4-5 разів швидше, ніж у нормі. Швидке нагромадження кератиноцитів, у свою чергу, призводить до утворення товстих лусочок. Згодом у глибоких шарах шкіри виникають нові кровоносні судини, які живлять псоріатичні бляшки, що активно розвиваються. Через новоутворені судини шкіра може залишатися червоною навіть після лікування. Поки що не зрозуміло, чому при псоріазі (як і при інших аутоімунних захворюваннях) в шкірі активізуються Т-лімфоцити, але цей процес, розпочавшись один раз, триває все життя. Як інактивувати або «відключити» саме ці Т-лімфоцити, не пошкодивши імунну систему в цілому й не спричинивши серйозних побічних ефектів, - одна з найважливіших проблем при лікуванні псоріазу і для її вирішення сьогодні проводяться активні імунологічні дослідження [188, 189].

Лікування псоріазу як системного захворювання спрямоване, по-перше, на гальмування Т-клітинної активації та/або екстравазації, по-друге, блокаду цитокінів та їх рецепторів, моноклональних антитіл до цитокінів їх рецепторів, по-третє, гальмування проліферації кератиноцитів [190, 191, 192].

Незалежно від стадії і клінічної форми хворі на псоріаз повинні дотримуватися визначених рекомендацій по харчуванню та догляду за шкірою [193, 194, 195, 196]. Лікувальне харчування є важливою складовою комплексної терапії в зв'язку з наявністю «синдрому негерметичного кишечника» і метаболічних розладів. В більшості випадків загострення мають легкий або помірний характер (висипання займають менше 10 % поверхні тіла)

і підлягають, як правило, лікуванню з використанням засобів зовнішньої терапії. При помірному і тяжкому перебігу хвороби (PASI більше 10) проводиться комплексне лікування із застосуванням фототерапії, імуносупресорів, системних ретиноїдів, біологічної терапії [197, 198, 199, 200, 201].

Загальноновизнаним є призначення засобів місцевого лікування з урахуванням стадії, тяжкості захворювання та локалізації осередків ураження. Поряд з традиційними мазями, що містять саліцилову кислоту, сірку, дьоготь, нафталан, іхтіол, сечовину, активно застосовуються топічні глюкокортикостероїди, що належать до патогенетичної терапії першої лінії при легкому або середньотяжкому ураженні шкіри. При виборі топічної терапії важливий індивідуальний підхід, від якого буде залежати комплаєнтність хворого на псоріаз. Так, у зв'язку з косметичною неприємністю лікування 40% пацієнтів не дотримуються режиму призначення [69]. Ефективність топічних кортикостероїдних препаратів при лікуванні псоріазу заснована на вираженій протизапальній та імуномодулюючій дії, пов'язаній з механізмом гормонорецепторного комплексу, який проникає в ядро клітини мішені шкіри і збільшує експресію генів, що кодують синтез пептидів, які пригнічують активність фосфоліпази. Цей механізм призводить до зниження утворення медіаторів запалення з фосфоліпідів. Більш ефективними є комбіновані кортикостероїдні мазі і креми з саліциловою кислотою. Місцеві кортикостероїдні препарати не показані для тривалого безперервного лікування і припускають комбіновані і ротаційні схеми. Це пов'язано з тим, що тривале застосування може призвести до розвитку побічних ефектів, таких як атрофія шкіри, гіпертрихоз, телеангіектазії, стероїдні акне та пригнічення функції надниркових залоз [202].

Синтетичні аналоги вітаміну Д3 добре зарекомендували себе в якості високоефективних антипсоріатичних засобів. Найбільш відомий з цієї групи кальципотріол. Принцип дії препарату заснований на кератопластичному ефекті вітаміну Д3: він гальмує проліферацію кератиноцитів та моделює

епідермальне диференціювання, а також має імуномодулюючий ефект, зокрема зменшуючи експресію ІЛ-2 і ИНФ- γ [203]. Кальціпотріол має кумулятивну дію, в зв'язку з чим терапевтичний ефект спостерігається через 1-2 тижні від початку лікування. На відміну від топічних стероїдів можливе тривале застосування даної групи препаратів. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту можливо комбіноване призначення кальціпотріола і топічних стероїдів. Дія місцевих інгібіторів кальциневрину (такролімус і пімекролімус) пов'язано з блокуванням сигнальної трансдукції Т-лімфоцитів за допомогою інгібування кальциневрину. Слід відмітити, що ця група препаратів не володіє такими побічними ефектами, як топічні стероїди, тому їх використовують у лікуванні хворих з переважною локалізацією псоріатичних висипань в ділянці обличчя [204]. При відсутності клінічного ефекту від монотерапії топічними засобами або їх комбінаціями розглядається можливість інших видів лікування.

Розглядаючи системну терапію, слід відмітити, що системні глюкокортикоїди в таблетуванні формі застосовуються вкрай рідко у зв'язку з численними побічними ефектами. Однак в якості препарату «швидкої допомоги» для стабілізації псоріатичного процесу при прогресуючій стадії, еритродермії доцільне використання пролонгованих системних глюкокортикоїдів для внутрішньом'язового введення у вигляді коротких курсів. Подібний підхід до терапії дозволяє уникнути несприятливих побічних ефектів [205].

Треба відмітити, що вже більше 40 років при лікуванні псоріазу застосовується метотрексат. Механізм його дії пов'язаний з пригніченням дигідрофолатредуктази, що перетворює дигідрофолієву кислоту в тетрагідрофолієву і є донором одноуглеродних груп в синтезі пуринових нуклеотидів і тимідилату, необхідних для синтезу ДНК. У зв'язку з цим одночасне призначення фолієвої кислоти допомагає уникнути метаболічної анемії [206]. В свою чергу, циклоспорин А – циклічний поліпептид, виділений

з гриба *Tolypocladium inflatum* gams, володіє імуносупресивною дією за допомогою придушення активності Т-клітин і зниження їх антигенної чутливості за рахунок інтерлейкінового механізму. Препарат має високу ефективність при лікуванні поширеного торпідного перебігу псоріазу та псоріатичної еритродермії [207, 208]. З 1997 року для лікування рефрактерних форм псоріазу використовуються ароматичні ретиноїди другого покоління, основою хімічної формули яких є ацитретин. Препарат гальмує проліферацію клітин епідермісу, нормалізує процес зроговіння кератиноцитів та має імуномодуючу дію. Ефективність засобу залежить від дози: більш високі дози приводять до більш швидкого регресу псоріатичних висипань [209].

Останнім часом з'явилася нова група біологічних препаратів, до яких відносять рекомбінантні білкові субстанції, синтезовані біотехнологічним шляхом з живих клітин тварин, рослин і мікроорганізмів. Показанням до призначення біологічних препаратів є важкі форми псоріазу, резистентні до іншої системної терапії [210, 211]. Лікування середньо-і важких форм псоріазу проводять з урахуванням коморбідних станів, таких як метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, неалкогольна жирова хвороба печінки, та дисліпідемія. За даними статистичних досліджень, подібні коморбідні стану при псоріазі спостерігаються частіше, ніж у загальній популяції [212]. Таким чином, при лікуванні псоріазу необхідно враховувати ризик побічних ефектів від проведеної системної терапії відповідно коморбідних станів, що виявляються індивідуально у кожного хворого. Так, деякі фармакологічні препарати можуть негативно вплинути на серцево-судинні та метаболічні супутні захворювання.

Зв'язок між псоріазом і серцево-судинними та метаболічними розладами має важливі клінічні наслідки. По-перше, системна терапія псоріазу може негативно вплинути на перебіг супутніх метаболічних захворювань, особливо в разі безперервного і тривалого лікування. Зокрема, метотрексат слід призначати з обережністю при ожирінні, цукровому діабеті, неалкогольний жирової хвороби печінки в зв'язку з підвищенням ризику фіброзу печінки

[213]. Циклоспорин А може викликати появу або погіршити перебіг артеріальної гіпертензії, підвищити інсулінорезистентність і вплинути на метаболізм жирних кислот та володіє нефротоксичністю. Ацитретин сприяє гіпертригліцеридемії та гіперхолестеринемії [214]. Таким чином, хворі на псоріатичну хворобу потребують комплексного обстеження та персоніфікованого комплексного лікування з урахуванням усіх наявних коморбідностей.

В свою чергу, треба відмітити, що особливе місце в лікуванні псоріазу відводиться фототерапії. Позитивний ефект ультрафіолету на шкіру, уражену псоріазом, пов'язаний з виборчим пригніченням Т-клітинної ланки імунітету. За даними літератури, виділяють наступні напрямки дії фототерапії: протизапальну, імуносупресивну та антипроліферативну [215]. Фотоімунологічний вплив пов'язано з глибиною проникнення ультрафіолетових променів. УФБ-промені впливають на епідермальні кератиноцити і клітини Лангерганса, УФА-промені проникають в більш глибокі шари шкіри та впливають на дермальні фібробласти, дендритні клітини і клітини імунної системи. Позитивний ефект ультрафіолетового випромінювання обумовлений апоптозом Т-клітин, зниженням кількості клітин Лангерганса, зміною продукції цитокінів, факторів росту (EGF, VEGF), молекул адгезії і нейропептидів [216]. Застосування фототерапії доцільно при поширеному шкірному процесі. При лікуванні псоріазу використовується ПУВА-терапія одночасне застосування довгохвильових ультрафіолетових променів УФА 320-400 нм і фотосенсибілізатора 8-метоксипсоралена. ПУВА-терапія є одним з найбільш ефективних методів лікування псоріазу, її призначення доцільно при поширеному вульгарному і ексудативному псоріазі, тяжкому перебігу захворювання та вираженій інфільтрації псоріатичних висипань. Лікування проводиться за методикою 3 або 4-разового опромінення на тиждень, в середньому курс становить 20-30 процедур [217]. На сьогоднішній день селективна фототерапія, комбінація середньохвильового випромінювання (280-320 нм) поступилася своїми позиціями і призначається

все рідше для лікування псоріазу. Показанням для її застосування є псоріаз з слабковираженою інфільтрацією псоріатичних бляшок. Вузькохвильова УФБ-терапія з піком ремісії на довжині хвилі 311 нм за високою терапевтичною ефективністю можна порівняти з ПУВА-терапією, але на відміну від неї не вимагає застосування фотосенсибілізатора. Проводиться за методикою 3-5-разового опромінення на тиждень курсом 20-30 процедур.

При лікуванні обмеженого бляшкового псоріазу зі стаціонарною стадією перебігу високої ефективності набув метод з використанням ексимерного лазера, який дозволяє доставляти монохроматичне світло високої інтенсивності довжиною хвилі 308 нм тільки на уражену ділянку шкірного покриву [218].

Широко використовуються в лікуванні звичайного псоріазу і додаткові методи – вітаміни групи В, аскорбінова кислота, фолієва кислота, вітаміни А, Е, РР, седативні засоби, гепатопротектори [219, 220, 221].

Існує думка, згідно з якою інгібітори гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази – статини можуть застосовуватися в терапії хворих на хронічні запальні захворювання шкіри, в тому числі і псоріазу [222]. Сьогодні не викликає сумнівів наявність у статинів неліпідних, плейотропних ефектів. Органопротективні ефекти статинів (у першу чергу сприятливий вплив на функцію ендотелію та медіатори запалення, антитромботична і антипроліферативна дія) розвиваються значно швидше, ніж знижується рівень ХС крові. У літературі представлені результати застосування статинів (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) у хворих на псоріаз [223].

Всі хворі на псоріаз підлягають диспансерному спостереженню, в процесі якого вирішуються питання консультування іншими фахівцями, підтримуючої терапії, курортного лікування.

Проте не завжди можливо досягти бажаної ефективності, незважаючи на різноманітність методів лікування, хворих на псоріаз без призначення засобів

корекції супутньої патології [224].

Зв'язок між псоріазом і ожирінням давно є предметом дискусії. За даними літератури, в останні роки збільшився відсоток хворих на псоріаз з надмірною масою тіла. Існує все більше доказів того, що прогресуюча втрата маси тіла може призводити до значного поліпшення в перебігу псоріазу. Мабуть, самим прямим доказом того, що ожиріння може бути пов'язано з псоріазом, є те, що баріатрична хірургія може призводити до швидкої регресії псоріатичних висипань. У літературі є опис випадку повного регресу важкого перебігу псоріазу після проведення операції по зменшенню обсягу шлунка. В свою чергу, ожиріння розглядається, як серйозна проблема в сучасному світі, при якому надлишковий накопичений жир у тілі несприятливо впливає на стан здоров'я, призводячи до зменшення середньої тривалості життя та/або збільшення проблем зі здоров'ям. За даними літератури, в останні роки збільшився відсоток хворих з цим захворюванням. Людину вважають хворою на ожиріння, якщо індекс маси тіла (ІМТ) – показник, який можна обрахувати розділивши вагу людини у кілограмах на зведений у квадрат зріст людини в метрах), перевищує 30 кг/м². Результати досліджень останніх років свідчать проте, що ожиріння здатне впливати на фізіологічні процеси, що протікають в шкірі, включаючи вплив на її бар'єрну функцію, функціонування сальних, потових залоз, лімфатичну і колагенову структури, загоєння ран, мікроциркуляцію та підшкірно - жирову клітковину. Н. Loffler і співавтори, використовуючи метод біоінженерії, виявили кореляцію між ожирінням і бар'єрною функцією шкіри. Так, у хворих на ожиріння спостерігалось значне збільшення трансепідермальної втрати води в порівнянні з контрольною групою. Встановлено, що у пацієнтів з ожирінням зазвичай суха шкіра і порушений епідермальний бар'єр. Таким чином, при ожирінні змінюється ряд фізіологічних функцій шкіри, що може викликати різні шкірні захворювання і погіршувати перебіг існуючих дерматозів [225]. Тому під час лікування псоріазу та в період ремісії, для попередження виникнення загострення псоріатичної хвороби, велике значення має місцеве застосування емолієнтів,

або пом'якшуючих засобів. Використання хворими цих засобів сприяє пом'якшенню шкіри, зменшенню лущення, сухості та підсиленню гідратації шкірних покривів, особливо після ультрафіолетового опромінення. Таким чином, застосування емолієнтів зменшує або попереджає виникнення відчуття свербіння та печіння, які виникають у хворих на псоріаз, попереджаючи пошкодження шкіри, що з'являються внаслідок розчухів та в більшості випадків є причиною виникнення загострень псоріатичної хвороби і появи позитивного симптому Кебнера. Найбільший ефект досягається при нанесенні емолієнтів на вологу шкіру після контакту з водою (ванна, душ) [226].

Основні підходи до лікування ожиріння включають: 1) заходи, направлені на зниження маси тіла (медикаментозні та немедикаментозні); 2) препарати, які підвищують чутливість тканин до інсуліну (тіозолідиндіони, бігуаніди).

Враховуючи те, що ожиріння є захворюванням способу життя, тому і починати лікування необхідно зі зміни способу життя, яке включає дієту (правильне харчування), розширення фізичних навантажень і зменшення або усунення стресових ситуацій. Успіх лікування багато в чому залежить від того, наскільки пацієнт залучений в програму терапії, від його знань про своє захворювання, мотивації, поведінки, навчання принципам самоконтролю, тобто від компетентності пацієнта.

Метою дієти є усунення постпрандіальної гіперглікемії, гіперглікемії натще і зниження надмірної маси тіла, оскільки ожиріння сприяє виникненню системного запалення. Так обмеження в їжі кількості продуктів з насиченими жирними кислотами і збільшення поліненасиченими – підвищують чутливість тканин до інсуліну. При цьому спостерігається зниження АТ і поліпшення ліпідограми. Так, за даними Дж. Джадд і співавторів (1989), обмеження насиченого жиру в їжі з 37 до 25 % від загальної калорійності протягом 3 тижнів призводить до вірогідного зменшення артеріального тиску. З'явилися дані про зниження АТ і атерогенності плазми у хворих есенціальною гіпертензією при включенні в дієту поліненасичених омега-3-жирних кислот,

що містяться в жирі риби [227, 228, 229, 230].

Другим важливим чинником лікування є розширення фізичної активності. Фізичні навантаження не тільки позитивно впливають на показники глікемії, сприяючи утилізації глюкози м'язами, але і покращують жировий обмін, сприятливо впливають на серцево-судинну систему, викликають позитивні емоції і допомагають протистояти стресовим ситуаціям, призводять до зниження ІР та гіперінсулінемії. Фізичні навантаження повинні бути індивідуалізовані з урахуванням віку хворого, ускладнень ожиріння і супутніх захворювань. Пацієнтам із ожирінням достатньо 30-45 хвилин щоденної ходьби. Заохочується систематичне 2-3 рази на тиждень фізичне навантаження, яке відповідає можливостям пацієнта, його бажанням і стилю життя. Дієта та фізичні навантаження – це два наріжних камені, що лежать в основі лікування ожиріння [231].

Але, на жаль, багато хворих, особливо літнього віку, не завжди дотримуються дієти і не в змозі істотно розширити режим фізичних навантажень.

Тому, якщо за допомогою правильного харчування і фізичних вправ не вдається досягти хороших чи задовільних показників компенсації вуглеводного та ліпідного обмінів, хворим з ожирінням необхідно призначити медикаментозне лікування.

Патогенетична терапія, тобто вплив на патофізіологічні механізми, що лежать в основі розвитку ожиріння, є найбільш раціональним підходом до лікування.

Досліджуючи коморбідність псоріатичної хвороби та ожиріння, враховуючи сучасні дані ролі системного запалення, що лежить в основі розвитку цих захворювань, вивчаючи молекулярні механізми їх розвитку та беручи до ваги вирішальну роль у розвитку даної коморбідності, прозапальних ядерних транскрипційних факторів (ЯТФ), перш за все NFκB, активуючого протеїну-1, і протизапальної активності інших ЯТФ – рецепторів, які активуються PPAR_γ. Ми зробили висновки, що патогенетично обумовленим

препаратом вибору для лікування коморбідності псоріатичної хвороби та ожиріння, на нашу думку, є тiazолідиндіони (піоглітазон). На сьогоднішній день, в літературі накопичено велику кількість проспективних спостережень, що вказують на позитивний ефект піоглітазону при наявності ознак системного запалення. Механізмом дії зазначеного препарату, є вплив на пригнічення хронічного системного уповільненого запалення з низькою активністю. Тож, піоглітазон (ПГ) – агоніст PPAR- γ протидіє запаленню і є засобом, що знижує резистентність гепатоцитів, м'язової і жирової тканини до інсуліну. Даний препарат показав свою ефективність і безпеку в багатьох багатоцентрових клінічних дослідженнях. Всі автори наведених робіт вважають, що протизапальний ефект ПГ пов'язаним з його активуючим впливом на ЯТФ PPAR- γ . Піоглітазон з високою афінністю зв'язується з рецепторами PPAR- γ 1, PPAR- γ 2, PPAR- δ , будучи його потужним активатором та впливає на ряд генів, які покращують чутливість до інсуліну. Встановлено, що піоглітазон стимулює підвищення рівня експресії GLUT-1, 4, активує глюкокіназу, сигнальні шляхи інсулінового рецептора / чутливість до інсуліну (стимулює фосфорилування тирозину інсулінового рецептора IRS-1 та IRS-2), пригнічує активність сигнальних шляхів рецепторів інсуліну і NF κ B через мітоген активування протеїнкінази і стимулює пострецепторний ефект і чутливість до інсуліну (пригнічує ФНО- α , резистин, підвищує адипонектин), пригнічує продукцію глюкози печінкою і глюконеогенез, ремоделює жирову тканину в якості ефективного стимулятора диференціювання адипоцитів [232]. Результати багатьох досліджень доводять, що тiazолідиндіони знижують концентрацію вч-СРБ у хворих з ожирінням, пригнічують продукцію прозапальних цитокінів в макрофагах інгібуючи ядерний транскрипційний фактор NF κ B та істотно знижують СРБ після 6-26 тижнів лікування в порівнянні з вихідним рівнем [233].

Хоча в ряді досліджень була кореляція між зниженням рівня СРБ і інсулінорезистентністю, в двох дослідженнях з піоглітазоном такої кореляції не спостерігалось. Припускають, що ці події можуть бути незалежними.

Піоглітазон ефективний щодо зниження ризику серцево-судинної смерті і інфаркту міокарду. Макрофаги жирової тканини вносять істотний внесок в продукцію ІЛ-6, що є індуктором СРБ. Піоглітазон пригнічує продукцію прозапальних цитокінів в макрофагах. На субклітинному рівні піоглітазон інгібує ядерний транскрипційний фактор NF-κB [96, 232, 233].

Незважаючи на успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу псоріазу та ожиріння та наявності великого арсеналу засобів лікування, проблема взаємозв'язку цих захворювань та перспективи їх корекції на сьогодні є актуальними та потребують подальшого дослідження.

Основні наукові результати цього розділу опубліковані в працях автора:

1. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко //Актуальні проблеми сучасної медицини. 2019. Т. 19, № 2. Р. 224-229.
2. Ємченко Я.О. Роль локального запалення в імунопатогенезі псоріазу / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2019. Т. 19, № 1 (65). Р. 109-114.
3. Ємченко Я.О. Аспекти формування персоніфікованого підходу до лікування коморбідності псоріатичної хвороби / Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. 2019. Т. 2, №2 (151). Р. 34-38.
4. Ємченко Я.О. Доцільність застосування піоглітазону в комплексному лікуванні псоріазу у хворих з надлишковою масою тіла / Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. 2019. Т. 2, №2 (150). Р. 18-21.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Обґрунтування програми дослідження

Для вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 286 хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням, що знаходились на стаціонарному лікуванні в Полтавському обласному клінічному шкірно-венерологічному диспансері. Встановлення клінічного діагнозу вульгарний псоріаз та обсяг діагностичних заходів для хворих здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Псоріаз, включаючи псоріатичні артропатії» (наказ МОЗ України №762 2018 року). Ретельно збирали скарги хворого, анамнез життя та захворювання, дані про стан здоров'я батьків та близьких родичів для встановлення спадковості, з'ясовували тривалість даного захворювання, з чим пов'язує виникнення перших висипів, залежність висипань від пори року, для встановлення сезонності захворювання, кількість рецидивів псоріазу за рік, коли виник останній рецидив захворювання, чим лікувався та вплив попереднього лікування на перебіг захворювання. Проводили дерматологічний огляд пацієнтів з визначенням клінічних проявів та постановкою дерматологічних проб.

Оцінювали тяжкість перебігу псоріазу використовуючи розрахунки індексів PASI (Psoriasis Area and Severity Index), що відображає площу ураженої псоріазом шкіри, вираженість інфільтрації, гіперемії та лущення (Додаток А.2.4).

Оцінювали вплив шкірних висипів на якість життя пацієнтів використовуючи опитувальники для розрахунку DLQI (Dermatology Life Quality Index)-Індекс оцінки якості життя дерматологічних хворих (Додаток Б.2.4).

При визначенні циркадного ритму аналізували дані анкет визначення хронотипу працездатності людини використовували міжнародній тест Хорна-Остберг в модифікації С.І. Степанової (1986) (Додаток В.2.4).

Усі загальноклінічні методи дослідження проводили на базі лабораторії Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру. Додаткові лабораторні аналізи виконували на базі науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету.

Проведення дослідження було схвалено рішенням Комісії з біоетики та етичних питань Української медичної стоматологічної академії (протокол №192 засідання комісії з етичних питань та біоетики від 24.03.2021 р.) (натепер – Полтавський державний медичний університет). Всі пацієнти підписали інформаційну згоду на участь в дослідженні.

2.2. Принципи формування дослідних груп

Перший етап дослідження включав прескринінг з метою відбору пацієнтів для подальшого обстеження. Для виділення когорти дослідження на етапі прескринінгу проводився відбір серед 286 хворих псоріазом, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Полтавському обласному клінічному шкірно-венерологічному диспансері. Шляхом аналізу медичних

карт стаціонарних хворих, збору анамнестичних даних пацієнтів, заповнення хворими опитувальників, проведення оцінки дерматологічного статусу хворих, визначення індексів PASI та DLQI (ДЯЖ), визначення антропометричних даних та розрахунку індексу маси тіла (ІМТ), були відібрані пацієнти з розповсюдженим вульгарним псоріазом середнього ступеня тяжкості, стаціонарною стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, віком від 35 до 65 років. В критерії відбору на етапі прескринінгу також включали спроможність пацієнтів до участі в проведенні дослідження та відсутність застосування місцевої терапії протягом останніх 3 місяців.

На наступному етапі скринінгу відібраним пацієнтам з розповсюдженим вульгарним псоріазом середнього ступеня важкості, стаціонарною стадією перебігу та супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня були проведені клініко-лабораторні дослідження - загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням холестерину та тригліцеридів, глюкоза крові. Кількісне визначення рівня показників системного запалення (ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ) проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА). Імуногістохімічне дослідження поляризації M1/M2 макрофагів здійснювали за допомогою проведення панч-біопсії ураженої псоріазом шкіри.

На основі отриманих результатів з когорти досліджуваних були відібрані 80 хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік від 35 до 65 років;
- основне захворювання: розповсюджений псоріаз, середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу;
- наявність аліментарного ожиріння I-II ступеня;
- інформаційна згода пацієнта на участь у проведенні дослідження;
- відсутність лікування з моменту останнього загострення псоріатичної

хвороби;

Критерії виключення хворих з дослідження:

– відмова від основних методів обстеження та виконання режиму лікування;

– вагітність;

– лактація;

– наявність супутніх хронічних та на момент обстеження будь-яких гострих захворювань, які можуть вплинути на перебіг основного захворювання та його лікування;

– наявність у хворих будь-яких інфекційних захворювань, які можуть впливати на перебіг основного захворювання та його лікування;

– хворі з клінічними ознаками стаціонарної, стаціонарно-регресивної та регресивної стадії захворювання, так як динаміка клінічної картини при проведенні терапії в цьому випадку буде недостатньо вираженою;

– тяжкі форми псоріатичної хвороби (еритродермія, псоріатична артропатія, хворі з псоріатичним ураженням нігтьових пластин);

– особи, які мають протипоказання та підвищену чутливість до призначення піоглітазону, або будь-якого з компонентів, що входить до складу препарату;

– хворі, які вживають наркотичні речовини;

– вік хворих молодше 35 та старше 65 років.

Отримані анамнестичні, клінічні, лабораторні й інструментальні дані реєструвалися у власно розробленій обліково-статистичній карті тематичного хворого. Усім опитуваним хворим була надана гарантія конфіденційності інформації, яка збиралася. Методика проведення опитування була розроблена у відповідності з вимогами сучасної клінічної епідеміології. Перевірка анкет проводилася безпосередньо після проведення інтерв'ю з метою визначення інформації, якої бракує, або непослідовності даних. Заповнені карти підлягали ретельному аналізу і доповнювалися відомостями з первинної документації медичних карт (ф-112) стаціонарного хворого.

Фіксували характер лікування хворих. У всіх обстежених пацієнтів на момент проведення дослідження були відсутні будь-які інші гострі та хронічні захворювання не пов'язані з основною патологією.

Під час знаходження в стаціонарі хворим проводилось дослідження стану вуглеводного, ліпідного обмінів, показників системного запалення шляхом дослідження рівня вч-СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-33 методом ІФА в сироватці крові та поляризації М1/М2 макрофагів в біоптатах ураженої шкіри та призначали комплексну терапію псоріазу згідно з протоколом.

Всі пацієнти методом простої рандомізації в залежності від курсу проведеної терапії були поділені на чотири групи: одну контрольну, до складу якої входили хворі, що отримували лікування псоріазу згідно з протоколом (дієта, седативні, дезінтоксикаційні, антигістамінні засоби, гепатопротектори, вітаміни та місцеву терапію); три основні групи, в яких хворі додатково отримували піоглітазон у різних дозах препарату (по 15; 30 та 45 мг на добу протягом 26 тижнів).

Рандомізовані контрольовані випробування проводяться з середини ХХ століття і є основою доказової медицини. Рандомізоване контрольоване дослідження найбільш оптимальне для оцінки ефективності лікування та має низьку ймовірність виникнення систематичної помилки. Для достовірності дослідження були зведені до мінімуму систематичні помилки і враховані можливі випадкові помилки. Для попередження систематичної помилки проводили рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, а для усунення випадкових помилок застосовували адекватний статистичний метод обробки отриманих результатів, для обробки малих вибірок використовували непараметричний метод – U-тест Манна-Уїтні.

Для оцінки ефективності включення препарату піоглітазон у схеми традиційної терапії, хворим на розповсюджений вульгарний псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня проводилися дослідження динаміки основних показників, які відображають тяжкість та активність псоріазу, поляризацію М1/М2 макрофагів, вираженість ожиріння, рівень

показників системного запалення до та під час лікування.

У створених підгрупах були розраховані середні показники (вч-СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-33), що характеризують вираженість запального процесу, поляризацію М1/М2 макрофагів, тяжкість перебігу псоріазу за показником індексу PASI, DLQI та показників порушень ліпідного обміну. Імовірність похибки різниці розраховувалась як в середині кожної підгрупи, порівнюючи значення конкретного показника до та після лікування, так і між групами.

Схема формування груп спостереження, дизайн обстеження та індивідуалізація лікування хворих на псоріаз з супутнім ожирінням I-II ступеня в залежності від дози піоглітазону представлена на рис. 2.2.1.

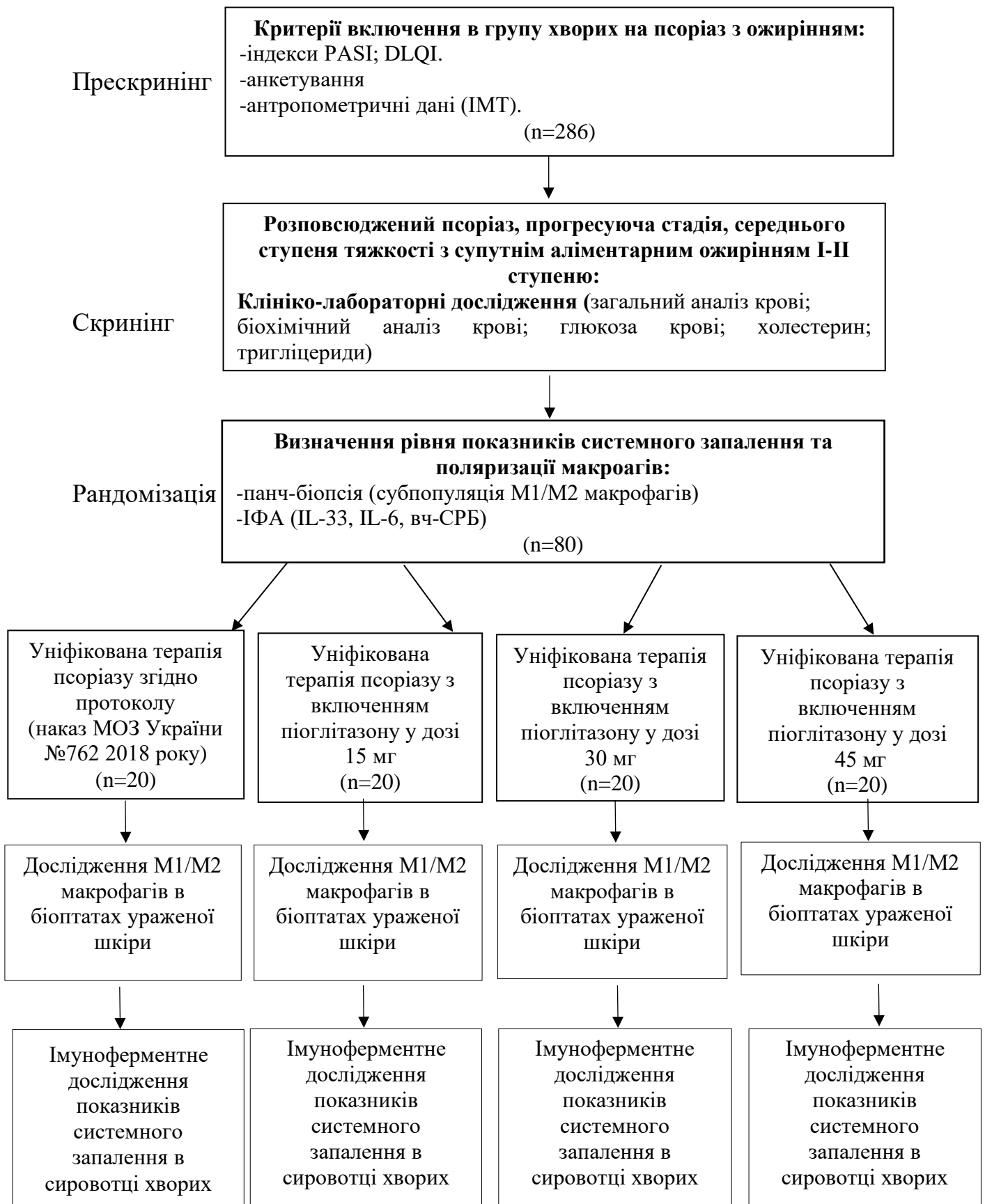


Рисунок 2.2.1. Дизайн обстеження та лікування хворих на псоріаз з ожирінням I-II ступеня в залежності від дози піоглітазону

2.3. Методи клінічного обстеження дерматологічного статусу

Діагноз псоріазу встановлювався хворим на підставі візуальної оцінки шкірно-патологічного процесу, так як характер шкірних висипань, їх динаміка і специфіка залишаються основними критеріями форми і стадії дерматозу [234], аналізу скарг, які пред'являли хворі. Враховували наявність висипань на шкірі та їх локалізацію. Суб'єктивні відчуття, що супроводжують висипання: свербіж, відчуття стягування шкіри, печіння, поколювання, болючості в суглобах, її локалізацію, характер та тривалість висипів.

При аналізі перебігу псоріатичного процесу з'ясовувалася тривалість захворювання; вік появи перших висипань; причина, з якою хворі пов'язували початок захворювання (стрес, травма, вагітність, робота з професійними шкідливостями, інфекційні захворювання); сезонність і частота загострень. Фактори, що викликають чергове загострення (стреси, інфекції, професійні шкідливості, загострення хронічних соматичних захворювань, паління, зловживання алкоголем); тривалість цього загострення; ефективність попередніх курсів лікування.

Дані з анамнезу життя включали раніше перенесені захворювання; соціально-побутові особливості життя хворого; наявність даного дерматозу та інших шкірних захворювань у родичів першого ступеня споріднення, у непрямих родичів; можливі алергічні реакції на харчові продукти, хімічні речовини, медичні препарати.

Оцінювалися такі клінічні прояви шкірно-патологічного процесу на момент госпіталізації, як локалізація (тулуб, кінцівки, голова, шкірні складки, універсальний процес, наявність висипань на слизових оболонках та ураження нігтьових пластин); площа ураження; характер висипань (папульозні елементи, які зливаються в бляшки, папульозно-бляшкові елементи, еритема, еритродермія, гіперкератоз, лущення - крупно- і дрібнопластинчасті лусочки, які легко відторгаються або утворення лускокірок, плями депігментації,

екскоріації), а також специфічні симптоми: симптом Пильнова (ободок еритеми навколо морфологічного елемента, який свідчить про прогресування захворювання); симптом Кебнера (ізоморфна реакція, яка полягає в розвитку псоріатичних елементів на місці травми шкіри - ознака прогресуючої стадії захворювання); «псоріатична тріада Ауспітца» (почергова поява феноменів «стеаринової плями», «термінальної плівки» та «точкового крововиливу» при поскаблюванні псоріатичних елементів) характерна для прогресуючої стадії псоріазу; симптом Воронова (псевдоатрофічний ободок навколо псоріатичних елементів) свідчить про регрес процесу.

З метою оцінки ступеня тяжкості псоріазу використовували декілька оціночних систем, які включають визначення площі та характер ураження шкіри, рівень погіршення якості життя пацієнта.

Для визначення площі і оцінки тяжкості та ступеня ураження шкіри при середньому і тяжкому перебігу псоріазу використовувався міжнародний індекс Psoriasis Area and Severity Index (PASI) за способом Фредеріксона та Петерсона, що був розроблений у 1978 р., який дозволяє визначити не тільки площу ураження, але й оцінити тяжкість і ступінь ураження шкіри при середньому та тяжкому перебігу псоріазу (Додаток А.2.3).

PASI є індексом, об'єднуючим активність захворювання з оцінкою інтенсивності еритеми, інфільтрації, лущення та визначенням поширеності процесу в різних анатомічних ділянках. Значення індексу варіює від 0 до 72 балів, чим вище індекс, тим більш тяжкий перебіг псоріазу.

Для оцінки площі ураження тіла пацієнта умовно поділяється на чотири ділянки: ноги, тулуб (груди, живіт, спина), руки, голова. Кожна з цих 4 ділянок оцінюється окремо - від 0 до 6 балів залежно від ступеня ураження.

У подальшому для кожної окремої ділянки тіла людини оцінювали інтенсивність кожної з трьох клінічних ознак (еритема, лущення й інфільтрація). Інтенсивність оцінюється в одиницях від 0 (відсутність ознаки) до 4 (максимальний ступінь прояву).

Ваговий коефіцієнт області відповідає площі поверхні шкіри. Де площа

голови складає - 10% (0,1), тулуба - 30% (0,3), верхніх кінцівок – 20% (0,2), нижніх кінцівок - 40% (0,4) (табл. 2.3.1).

Таблиця 2.3.1.

Індекс PASI

Ділянка	Еритема	Лущення	Інфільтрація	Ступінь пошкодження	Питомий коефіцієнт	PASI
Голова	0-4	0-4	0-4	0-6	0,1	0-7,2
Верхні кінцівки	0-4	0-4	0-4	0-6	0,2	0-14,4
Тулуб	0-4	0-4	0-4	0-6	0,3	0-21,6
Нижні кінцівки	0-4	0-4	0-4	0-6	0,4	0-28,8
Загальне значення індексу PASI						0-72

З метою оцінки клінічної ефективності лікування хворих визначали відсоток редукції індексу PASI в результаті запропонованої терапії, який розраховується за наступною формулою:

$$\% \text{ редукції PASI} = (\text{PASI до лікування} - \text{PASI після лікування}) \times 100 / \text{PASI до лікування}.$$

Значне клінічне покращення реєструють при зниженні індексу PASI на 75 % і більше від вихідного значення; клінічне покращення відмічають при зниженні на 25-75 %, що характеризується значним зменшенням псоріатичних ділянок у розмірі, відмічається фрагментація бляшок, що розбиваються на дрібніші бляшки та папули; незначне клінічне покращення відмічаються при зниженні індексу PASI на 25 %.

Протягом останнього десятиріччя збільшився інтерес дослідників до вивчення якості життя (ЯЖ) пацієнта при хронічних захворюваннях, як нового інтегрального показника, що характеризує найбільш важливі функції особистості. Поняття «якість життя» з'явилося в 1977 р. Варто зазначити, що практично всі шкірні захворювання мають негативні фізичні, психологічні та соціальні наслідки для хворих, спеціалісти все ще недостатньо володіють інформацією про те, як соматичні та несоматичні фактори прямо або опосередковано в сукупності впливають на ЯЖ пацієнта. Ці впливи можуть

включати в себе психологічні стреси, відчуття вини, ганьби, психологічний дискомфорт.

Деякі автори підкреслюють, що симптоми, пов'язані з захворюванням і його лікуванням, включаючи побічну дію лікарських засобів, перестали бути єдиними компонентами оцінки ЯЖ пацієнта. З'явилася необхідність точного виміру функціонального стану організму (працездатності, можливості виконання домашньої роботи, толерантності до фізичного навантаження); психічного стану, соціальної активності, задоволеності медичною допомогою, статевої (сексуальної, репродуктивної) функції, тобто всього, що включає поняття ЯЖ, пов'язаного зі здоров'ям. Функціональна здатність характеризується можливістю проявляти повсякденну активність, виконувати активну соціальну функцію, що поєднується з інтелектуальною діяльністю, емоційним статусом та економічною підтримкою. Рівні благополуччя, загального стану, задоволеності життям і тривожності, пов'язаної зі станом здоров'я, складають сутність суб'єктивного сприйняття пацієнтів. Основні симптоми захворювання характеризуються частотою, вираженістю та тривалістю проявів, емоційної реакції на ознаки дерматозу.

Взаємозв'язок цих факторів з тяжкістю псоріатичного процесу може призвести до помітного порушення емоційного стану, погіршення соціального благополуччя, зниження продуктивності на роботі й успішності під час навчання, а також драматичних подій в особистому житті та сексуальних відносинах.

Таким чином, останнім часом дослідниками все більше уваги приділяється оцінці впливу псоріазу на ЯЖ пацієнтів. Визначення показників якості життя у хворого є цінним і надійним показником його загального стану, дає змогу обрати оптимальне своєчасне лікування та вести моніторинг його ефективності. ВООЗ рекомендує визначати якість життя як індивідуальне співвідношення становища в суспільному житті в контексті його культури та систем цінностей з цілями та можливостями індивідуума, ступенем непристосованості.

Для визначення індексу оцінки якості життя дерматологічних хворих застосовували анкету-опитувальник DLQI, який був розроблений у 1992 р. Фінлеєм [235] та її русифікований варіант – дерматологічний індекс якості життя (ДЛЯЖ) [236] (Додаток Б.2.3). Цей опитувальник дає можливість оцінити якість життя пацієнтів з будь-яким шкірним захворюванням. Він містить 10 питань, що відображають найбільш загальні аспекти зміни якості життя, що вкрай рідко згадуються в повсякденній клінічній практиці (додаток Б.2.3).

З використанням даного опитувальника оцінка якості життя хворих проводилася за 6 основними параметрами: симптоми/самопочуття (питання 1-2), повсякденна активність (питання 3-4), дозвілля (питання 5-6), робота/навчання (питання 7), особисті відносини (питання 8-9), лікування (питання 10). Ступінь впливу захворювання на якість життя визначалася за чотирьохбальною шкалою Likert (0 - немає, 1 - небагато, 2 - помірно, 3 - дуже сильно). Сумарна кількість балів становить від 0 до 30:

- 0 - шкірне захворювання не впливає на життя пацієнта;
- 2-5 - захворювання має незначний вплив на життя пацієнта;
- 6-10 - захворювання має помірний вплив на життя пацієнта;
- 11-20 - захворювання має значний вплив на життя пацієнта;
- 21-30 - захворювання має надзвичайно значний вплив на життя пацієнта.

У практиці, частіше всього, для визначення ступеня тяжкості псоріазу використовують співставлення одержаних у конкретного пацієнта індексів показників PASI і DLQI [237].

Рішенням Європейського Конгресу 2009 року системи об'єктивної та суб'єктивної оцінки псоріазу поєднано для визначення ступеня тяжкості псоріазу шляхом співставлення одержаних у конкретного пацієнта індексів/показників PASI і DLQI [238]: а саме:

- легкий перебіг псоріазу: $PASI \leq 10$ і $DLQI \leq 10$;
- середньотяжкий та тяжкий перебіг псоріазу: $PASI > 10$ і $DLQI > 10$.

2.4. Методика визначення хронотипу працездатності людини

Хронотип - це специфічна організація роботи всього організму протягом дня. Багато тисяч років тому китайські вчені і лікарі створили доктрину ритму процесів, що відбуваються в організмі людини, порушення яких призводить до патології.

Було виявлено, що кожен орган нашого тіла має оптимальну точку найбільш інтенсивної діяльності та в цей час є найбільш вразливим. У сучасній формі теорія хронотипів була розроблена в 1970-х роках, коли було експериментально доведено, що хронотипи дійсно існують і проявляються незалежно від бажання людини [239]. Дослідники виділяють три основних хронотипи:

1. «Голуби» - люди денного типу. Їх щоденний ритм найбільш пристосований до звичайної зміни дня і ночі.

2. «Жайворонки» - це люди, у яких ритм рухається вперед, тобто мають синдром випереджаючої фази сну. Люди «жайворонки» сплять стільки ж часу, скільки й інші, але їх ритм засипання перемістився на більш ранній вечір. Вони хочуть рано спати, швидко засинають і встають дуже рано в ті ж ранкові години.

3. «Сови» - в ранковий час спостерігається сонний стан, який пов'язаний зі зниженням активності. Однак, такі люди добре переносять пізнє засинання і роботу в нічний час [240; 241].

«Сови» частіше, ніж «жайворонки», мають ризик до розвитку серцево-судинних захворювань. «Жайворонки» мають показники здоров'я кращі, ніж «сови», але вони важко переносять зміни в звичайному способі життя [242].

За статистичними даними в світі близько 40% сов, 25% жайворонків, інші - голуби. Однак ті, хто може називати себе чистою совою або чистим голубом, становлять усього близько 3%. Більшість людей мають змішаний тип.

При визначенні циркадного ритму була використана методика визначення хронотипу працездатності людини Хорна-Остберг в модифікації С.І. Степанової [243] (Додаток В.2.4), яка представляє собою опитувальник, що складається з 23 питань. Учасникам дослідження пропонувалось відповісти на кожне питання, після чого відповідям присвоювалися відповідні бали, які підсумовувалися в загальний бал та проводили оцінку отриманих результатів.

Хворі, що набрали понад 92 балів - мали чітко виражений ранковий тип, який відповідав хронотипу «жайворонок». Хворі, що набрали 77-91 балів мали слабо виражений ранковий тип та хворі, що набрали 58-76 балів мали аритмічний тип. Всі вони відповідали хронотипу «голуб». Хворі, що набрали 42-57 балів мали слабо виражений вечірній тип та хворі, що набрали нижче 41 балів мали чітко виражений вечірній тип, який відповідав хронотипу «сова».

2.5. Методика визначення ожиріння

Для визначення ступеня ожиріння у обстежених хворих розраховували ІМТ для кожного пацієнта. Для цього проводили антропометричні дослідження, вимірюючи зріст з точністю до 0,5 см за допомогою вертикального ростоміру в положенні стоячи руки опущені уздовж тулуба, без взуття, лопатки, сідниці й п'яти повинні торкатися вертикальної планки, а голову фіксували у положенні, коли нижній край очної западини й верхній край козелка вушної раковини перебували на одній горизонтальній лінії. Також здійснювали вимірювання маси тіла з точністю до 100 г на стандартизованих важільних вагах вранці натщесерце без верхнього одягу і взуття. На основі отриманих показників розраховували ІМТ [233] за формулою Кетле:

$IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$.

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) розроблена наступна інтерпретація показників ІМТ:

- 16 і менше - виражений дефіцит маси тіла;
- 16-17,9 - недостатня маса тіла;
- 18-24,9 - нормальна маса тіла;
- 25-29,9 - надлишкова маса тіла;
- 30-34,9 - ожиріння I ступеня;
- 35-39,9 - ожиріння II ступеня;
- 40 і більше - ожиріння III ступеня

Збирали анамнестичні дослідження з приводу ожиріння, визначаючи сімейний анамнез (спадкова схильність до ожиріння) та соціальний анамнез (особливості способу життя та харчові звички).

2.6. Загальноклінічні лабораторні методи дослідження

Загальний стан здоров'я хворих оцінювали за показниками загальноклінічного та біохімічного аналізів крові. Усі загальноклінічні методи дослідження проводили на базі лабораторії Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру.

Забір капілярної крові проводився зранку натще, за загальноприйнятою методикою. Забір венозної крові проводився зранку натще, з ліктьової вени за допомогою сухої силіконової голки без шприцу вільною течією в об'ємі 3-5 мл крові, яку відбирали в суху скляну центрифужну пробірку для отримання сироватки.

Клінічний та біохімічний аналізи крові виконували за загальноприйнятими стандартними методиками [245]. Клітинний склад капілярної крові відображали в абсолютній кількості на одиницю об'єму,

лейкоцитарну формулу виражали в процентах від загальної кількості лейкоцитів.

За норму вважали референтні показники рекомендовані інструкцією ТС тест-систем виробника, яким стандартизація дослідження проводилась на 100 000 чоловік за вимогами ВООЗ.

Доступність літератури, яка описує вказані методики, що були використані без модифікацій, звільнює від докладного опису методів досліджень (табл. 2.1).

Таблиця 2.6.1.

Методи досліджень

Показники	Субстрат	Метод визначення	Нормальні значення
1	2	3	4
Гемоглобін, г/л	Кров капілярна	Гемоглобінціанідний з використанням ацетонциангидрина	Чоловіки – 130-160 Жінки – 120-140
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	Кров капілярна	Підрахунку в лічильній камері	Чоловіки – 4,5-5,0 Жінки – 4,0-4,5
Кольоровий показник	Кров капілярна	Розрахунковий метод	0,85-1,1
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Кров капілярна	Підрахунку в лічильній камері	4,0-9,0
ШОЕ, мм/годину	Кров капілярна	Мікрометод Панченкова	2-15
Лейкоцитарна формула, %	Кров капілярна	Метод диференційного визначення у мазку	Еозинофіли – 0,5-5,0 Базофіли – 0-1,0 Паличкоядерні – 1,0-6,0 Сегментоядерні – 47,0-72,0 Лімфоцити – 19,0-37,0 Моноцити – 3,0-10,0

Продовження таблиці 2.6.1.

Загальний білок, г/л	Кров венозна	Біуретова реакція	64,0-83,0
ЗХС, мкмоль/л	Кров венозна	Метод Ілька заснований на реакції Ліберман-Бурхард	3,0-6,2
Сечовина, ммоль/л	Кров венозна	По кольоровій реакції з діацетилмонооксидом	2,5-8,3
Креатинін, мкмоль/л	Кров венозна	По кольоровій реакції Яффе (метод Поппера)	50,0-120,0
Білірубін, мкмоль/л	Кров венозна	Ієндрашика, Клеггорна та Грофа	8,0-21,0
АСТ та АЛТ, (од/л)	Кров венозна	Динитрофенілгідразинний метод (метод Райтмана та Френкеля)	АСТ чоловіки – 5,0-41,0 АСТ жінки – 5,0-31,0 АЛТ чоловіки – 5,0-41,0 АЛТ жінки – 5,0-31,0

Дослідження ліпідного обміну проводили шляхом оцінки рівня загального холестерину (ЗХ) і тригліцеридів (ТГ) з використанням стандартних тест-систем фірми «Ольвекс Діагностикум» (Росія) ферментативним методом на автоаналізаторі «A25 BioSystems» (Країна Іспанія).

Концентрацію холестерину в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за співвідношенням ТГ / 22,5. Дисліпідемію діагностували, коли рівень ЗХ перевищував 5,2 ммоль/л, тригліцеридів - вище 1,7 ммоль/л, ХСЛПВЩ менше 1,0 ммоль/л. Оцінка параметрів проводилась згідно з критеріями Національної освітньої програми США по холестерину.

2.7. Методика проведення панч-біопсії

Усі хворі, яким проводили панч-біопсію не використовували місцеву терапію у місці забору матеріалу. Протипоказанням до проведення процедури було порушення згортання крові, алергія на супутні лікарські препарати та вагітність.

Первинний біопсійний матеріал, отриманий шляхом панч-біопсії (punch-біопсії), яку проводили з використанням спеціального трубчатого скальпеля (Dermo-punch) діаметром 3 мм. Dermo-punch має вигляді ручки, на кінці якої знаходиться лезо у вигляді циліндра. Методика дозволяє через невеликий доступ отримувати зразки тканин, які містять всі шари шкіри, а саме епідерміс, дерму і підшкірно-жирову клітковину.

Панч-біопсію проводили під місцевою анестезією з використанням 2% розчину лідокаїну гідрохлорид, перед використанням якого обов'язково проводили пробу на чутливість. Після отримання негативного результату на чутливість до лідокаїну гідрохлориду, проводили обробку шкіри в місці планування проведення панч-біопсії антисептичними засобами (спочатку використовували розчин етилового спирту - 96%, а потім хлоргексидин) та проводили знеболення місця біопсії.

Через 15 хвилин, після знеболення, одною рукою фіксували шкіру в місці проведення біопсії, а іншою притискали до шкіри Dermo-punch і обертальними рухами великого та вказівного пальця прокручували його в товщу шкіри на потрібну глибину, тим самим зрізуючи всі шари шкіри (епідерміс, дерму, гіподерму). Після цього витягували Dermo-punch, а утворений стовпчастий шматочок матеріалу діаметром 3 міліметри підтягували пінцетом і підсікали на рівні жирової клітковини біля основи спеціальними ножицями. Після цього висушували операційне поле марлевими тампонами, обробляли антисептичними засобами, накладали на місце проведення біопсії стерильний пластир та надавали хворому рекомендації

щодо догляду за шкірою після проведеної процедури.

Хворим рекомендувалось не знімати пластир на протязі одної доби та уникати намокання та розтягування місця проведення панч-біопсії протягом двох діб.

Отриманий у такий спосіб матеріал занурювали в 10% розчин нейтрально забуференого формаліну на 24 години з метою фіксації тканини і доставки на патоморфологічне дослідження. Після фіксації і проводки за стандартною методикою, матеріал заливали парафіном з подальшим виготовленням парафінових блоків для проведення на наступному етапі імуногістохімічного (ІГХ) дослідження. Парафінові блоки зберігали у темному прохолодному місці.

2.8. Морфологічні методи дослідження

Парафінові зрізи товщиною 4-5 мкм, що були отримані з парафінових блоків на мікротомі Micron HM-340, були депарафіновані і забарвлені гематоксиліном еозином. Використовували світловий мікроскоп Leica DMLS з використанням об'єктивів $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$ для оцінки ступеня важкості перебігу псоріазу, наявності достатньої кількості матеріалу і його якості для проведення подальшого імуногістохімічного дослідження.

2.9. Імуногістохімічні методи дослідження

Імуногістохімічне дослідження проводили за допомогою стрептавідин-пероксидазного методу. Парафінові зрізи, товщиною 3 мкм, депарафінували, дегідратували, відновлювали антигени у цитратному буфері у мікрохвильовій печі, блокували ендogenous пероксидазу. Після чого зрізи інкубували при температурі 4°C протягом ночі з моноклональними антитілами миші анти-CD68 (клон PG-M1, REF PD M065-S, Diagnostic BioSystems, США) та анти-CD163 (клон 10D6, REF Mob460-01 (Antibody Diluent, Dako, США). Далі зрізи обробляли у два кроки детекторною системою Mouse/Rabbit PolyVue™ HRP/DAB Detection System (Diagnostic BioSystems, США), з візуалізацією реакції хромогеном, дозобарвлювали ядра гематоксиліном Майєра і заключали під покривне скло. Буфер Antibody Diluent замість первинних антитіл використовували як негативний контроль, тканини лімфовузлів – як позитивний.

Кількісні показники отримували шляхом підрахунку імунопозитивних CD68⁺ і CD163⁺ клітин на все поле зору великого збільшення об.×40 дермального відділу і враховували всі отримані числові дані, не розраховуючи середнє арифметичне. Співвідношення CD68⁺/CD163⁺ вивчали шляхом порівняння їх кількісних показників непараметричним методом для залежних перемінних. Мікрофотографії отримували за допомогою мікроскопу ZEISS Axio Lab.A1, Carl Zeiss MicroImaging GmbH (зб. ×200, ×400).

2.10. Методика визначення показників системного запалення

Визначення показників системного запалення проводилось на базі науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету м. Полтави.

В сироватці крові хворих визначали вміст прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-33), та вч-СРБ. Забір венозної крові здійснювали зранку натщесерце з ліктьової вени у вакуумні пробірки BD Vacutainer® PLUS для отримання сироватки із розділювальним гелем – SST II™. Після зсідання крові її центрифугували при кімнатній температурі при 3000 об./хв протягом 10-15 хв. До лабораторії зразки сироватки крові пацієнтів доставляли впродовж однієї години від моменту взяття, де вони накопичувалися і зберігалися до проведення досліджень при температурі нижче мінус 20 °С не більше 3 місяців.

Концентрацію вч-СРБ, ІЛ-33, ІЛ-6 визначали за принципом твердофазного «сендвич»-варіантного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (АТ «ВЕКТОР-БЕСТ», Росія), «СРБ-ИФА-БЕСТ (высокочувствительный)» (АТ «ВЕКТОР-БЕСТ», Росія), «Human IL-33 ELISA Kit User Guide» (eBioscience™/Affymetrix, США) згідно рекомендованих методик виробників. Дослідження проводились на багатоканальному імуноферментному спектрофотометрі з вертикальним скануванням «STATFAX» (США).

Визначення концентрації ІЛ-6 проводили за принципом трьохстадійного твердофазного «сендвич»-варіантного імуноферментного аналізу з застосуванням моно- і поліклональних антитіл.

Для визначення кількісного показника рівня ІЛ-6 досліджувани та контрольні зразки сироватки крові вносили у лунки, на стінках яких були іммобілізовані моноклональні антитіла до ІЛ-6. На першій стадії аналізу ІЛ-6,

що міститься у зразках, зв'язується з іммобілізованими антитілами. Після відмивання лунок від незв'язаного ІЛ-6 до них вносився кон'югат №1 (поліклональні антитіла до ІЛ-6 людини з біотином) і на цій стадії аналізу зв'язаний ІЛ-6 взаємодіяв при інкубації з доданими антитілами. На третій стадії уже зв'язаний кон'югат №1 взаємодіє при інкубації з кон'югатом №2 (стрептавидин із пероксидазою хрону).

Кількість зв'язаного кон'югату №2 визначали кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрону – перекису водню і хромогену – тетраметилбензидина. Розчин всередині лунки забарвлювався у блакитний колір різної інтенсивності, в залежності від концентрації ІЛ-6 у зразку. Після зупинки реакції стоп-реагентом забарвлення у лунках змінювалося на жовтий колір. Інтенсивність жовтого забарвлення була пропорційна концентрації ІЛ-6 у зразку. За рекомендацією виробника у здорових донорів концентрація ІЛ-6 не повинна перевищувати 10 пг/мл.

Визначення високочутливої концентрації СРБ здійснювали за принципом одностадійного «сендвич»-варіанту твердофазного імуоферментного аналізу з застосуванням моноклональних антитіл до СРБ.

Досліджувані та контрольні зразки сироватки крові разом із кон'югатом моноклональних антитіл до СРБ із пероксидазою хрону вносили до лунок, на зовнішній поверхні стінок яких нанесені іммобілізовані моноклональні антитіла до СРБ. Під час інкубації відбувалося їх зв'язування, а залишок незв'язаного кон'югату видаляли. Далі у лунки вносили розчин тетраметилбензидина плюс, який після інкубації набував блакитного забарвлення. Зупиняли реакцію стоп-реагентом, після якого колір розчину у лунках ставав жовтим. Ступінь забарвлення була пропорційна концентрації СРБ у аналізованому зразку. У здорових донорів концентрація вч-СРБ становить 0,068-8,200 мг/л.

Кількісне виявлення ІЛ-33 здійснювали наступним чином: зразки сироватки крові разом із контрольними зразками вносили у лунки, на внутрішніх стінках яких адсорбовані антитіла проти людського ІЛ-33. Після

інкубації незв'язані біологічні компоненти видалялися під час промивання лунок.

На наступному етапі до мікролунок вносили біотин-кон'юговане антитіло проти людського ІЛ-33, яке зв'язувалося з людським ІЛ-33, захопленим першим антитілом. Після інкубації незв'язані біотин-кон'юговані антитіла видалялися під час промивання. До промитих лунок вносили стрептавідин-HRP, який зв'язувався з біотин-кон'югованими антитілами проти людського ІЛ-33. Після інкубації незв'язаний стрептавідин-HRP видалявся під час етапу промивання лунок і вносився розчин субстрату.

Кількість кольорового продукту, що утворилась, пропорційна кількості людського ІЛ-33, присутнього у зразку. Реакцію зупиняли додаванням кислоти. Інтенсивність жовтого забарвлення була пропорційна концентрації ІЛ-33 у зразку. За норму вважали показники у сироватці крові рекомендовані інструкцією виробника – 0,2-500,0 пг/мл.

2.11. Схема, що застосовувалася при лікуванні хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ ступеня

За час знаходження в стаціонарі (3 тижні) хворі обох груп отримували уніфіковану терапію псоріазу згідно локального протоколу надання медичної допомоги хворим [246], що включала: діету № 15 (гіпоалергенна дієта з виключенням жирного, смаженого, копченого, гострого, екстрактивних блюд, алкоголю), седативні засоби (настоянка пустиннику, яку хворі приймали перед вживанням їжі по 30-50 крапель 3 рази на день), дезінтоксикаційні засоби

(розчин реосорбілакту 200,0 в/в крапельно 1 раз на день №10), антигістамінні засоби (дезлоратадин по 1 таблетці (5 мг) 1 раз на добу), гепатопротектори (ессенціальні фосфоліпіди 5,0, розведені кров'ю пацієнта у співвідношенні 1:1, вводили внутрішньовенно струменево повільно 1 раз на добу №10), вітаміни (аевіт по 1 капсулі 1 раз на добу, 30-40 діб), місцево (3% саліцилова мазь 2 рази на добу та мазь бетасалік 2 рази на добу на відкриті ділянки тіла).

Хворі другої, третьої та четвертої груп додатково приймали препарат піоглітазон по 15, 30 та 45 мг для зменшення запалення на локальному та системному рівні.

Таблетки піоглітазону хворі приймали по 15, 30 та 45 мг один раз на добу, незалежно від вживання їжі, цілими, не подрібнюючи та не розжовуючи їх протягом 26 тижнів.

Наприкінці стаціонарного етапу лікування всі хворі отримали рекомендації з приводу дієтотерапії, а хворі другої, третьої та четвертої груп продовжували приймати препарат піоглітазон відповідно по 15, 30 та 45 мг один раз на добу.

2.12. Статистичні методи дослідження

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили на IBM-комп'ютері, процесор Intel Pentium-4.1 із застосуванням пакетів прикладних програм «Біостат», «SPSS-10.0» і «GraphPad Prism 5». Відмінність результатів в дослідних групах вважалася достовірною при ймовірності похибки альтернативної гіпотези $p < 0,05$. Середні дані в групах обстеження наведені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення, m – похибка середнього значення.

Для оцінки різниці між даними в групах з нормальним розподілом використовували t-критерій Стьюдента. При інших видах розподілу для

оцінки достовірності різниці між обстеженими групами використовували критерій Уїлкінсона-Манна-Уїтні (u) та Т-тест для попарно зв'язаних варіант.

Для оцінки кореляційного взаємозв'язку між показниками в дослідних групах використовували коефіцієнти кореляції, підраховані методами Пірсона (r) та Спірмена (R) відповідно для параметричних та непараметричних показників. У випадку, якщо хоча б один з показників був непараметричним, використовувалося ранжування.

Графічні ілюстрації побудовані за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office. 2000.

РОЗДІЛ 3
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. КЛІНІЧНА
ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ПСОРІАЗ

3.1. Аналіз та оцінка анамнестичних даних хворих, які склали групи спостереження

Всього було обстежено 286 хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням. Когорта хворих, відібраних для участі в подальшому дослідженні, включала в себе 80 дорослих осіб хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадію перебігу, середнього ступеня тяжкості з ожирінням I-II ступеня. Клінічне обстеження усіх пацієнтів проводили згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Псоріаз, включаючи псоріатичні артропатії» (наказ МОЗ України №762 2018 року) який передбачав аналіз скарг, анамнезів захворювання, життя, загального і локального статусів. Когорту дослідження склали 29 (36%) - осіб жіночої статі та 51 (64%) - особи чоловічої статі, віком від 40 до 60 років (середній вік хворих склав $52,05 \pm 8,12$ роки) (табл.3.1.1).

Таблиця 3.1.1.

Розподіл хворих з когорти дослідження за статтю та віком

Показник			Хворі когорти дослідження
			n=80
Стать	Жіноча	Абсолютне число	28
		%	35%
	Чоловіча	Абсолютне число	52
		%	65%
Середній вік		M±m	52,05±8,12

Як видно з таблиці кількість осіб чоловічої статі, що склали когорту дослідження, майже в 2 рази більша кількості осіб жіночої статі. Це відповідає даним інших дослідників про те, що псоріазом хворіють як чоловіки, так і жінки, однак у дорослому віці захворюваність на цей дерматоз дещо вища у пацієнтів чоловічої статі.

Середня тривалість захворювання на псоріаз у даних хворих становила $(18,5 \pm 1,85)$ роки (коливалася від 4 до 45 років). Дебют псоріазу даного захворювання припав на вік від 15 до 47 років. З анамнезу захворювання відомо, що на спадковість по псоріазу вказували 24 (30%) особи, при цьому на спадковість по материнській лінії вказувало 10 (12,5%) осіб, а по батьковій лінії у 14 (17,5%) осіб хворих на псоріаз. Також встановлено наявність надлишкової ваги серед найближчих родичів у 22 (27,5%) хворих на псоріаз із ожирінням I-II ступеня. Більшість хворих дебют псоріатичної хвороби пов'язували з перенесеним нервовим потрясінням – це 72 (90%) особи, тоді як лише 2 (2,5 %) хворих відмічали появу перших висипань після переохолодження, 5 (6,25 %) – після перенесеної травми та 1 (1,25 %) хворий після перенесення інфекційних захворювань.

Пацієнти відмічали, що захворювання починалося з появи невеликої кількості папул яскраво-червоного кольору з лущенням білого кольору на поверхні. Згодом висипання збільшувались у розмірах зливаючись між собою утворювали інфільтровані бляшки великих розмірів, неправильної форми з чіткими межами, що підвищувались над рівнем шкіри та вкривались товстим шаром сріблясто-білих лусочок з периферичним вінчиком росту червоного або жовто-червоного кольору.

Первинна локалізація псоріатичного процесу в 57% хворих виявлялась в ділянці ліктєвих або колінних суглобів де шкіра була більш підтверджена тертю та опору, пацієнти відмічали підвищену сухість шкіри в цих ділянках. Більшість пацієнтів не приділяли цим висипанням значної уваги. У 12% хворих перші прояви псоріазу спостерігались на волосистій частині голови та

на початку захворювання сприймалися пацієнтами за звичайну лупу. При цьому хворі відмічали, що волосся ставало тоншим та втрачало блиск. При цьому хворі не завжди вчасно звертались за лікарською допомогою для визначення діагнозу, а займалися самолікуванням.

Шкідливі звички виявлено у 45 (56,25%) хворих, причому 39 (48,75%) осіб курили, а 6 (7,5%) з них вживали алкоголь. При встановленні сезонності псоріатичної хвороби було відмічено, що 33 (41,25%) хворих мали осінньо-зимовий тип псоріазу, 11 (13,75%) - весняно-літній та 36 (45%) – змішаний тип псоріазу при якому загострення з'являлось незалежно від пори року.

З анамнезу захворювання відомо, що всі пацієнти неодноразово отримували традиційне лікування з приводу псоріазу в амбулаторних умовах та стаціонарі. Хворі на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня відмічали незадоволеність від проведеної терапії через тривалість лікування та короткочасні періоди ремісії до 3-х місяців з епізодами загострення 3-4 рази на рік, а деякі з них взагалі не відмічали повного регресу псоріатичних висипань та вказували на наявність постійних (так званих «чергових») бляшок. При визначенні кількості рецидивів псоріазу за рік, встановлено, що рецидив захворювання спостерігався 1 раз на рік у 2 (2,5%) хворих, 2 рази на рік у 11 (13,75%) хворих, 3 рази на рік у 45 (56,25%) хворих та 4 рази на рік у 22 (27,5%) хворих (табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.2.

Анамнестичні дані хворих з приводу псоріатичної хвороби

Показник		Значення, абс./(%)
Середня тривалість захворювання (роки)		18,5±1,85
Дебют захворювання (роки)		15 - 47
Спадковість (особи)	материнська лінія	10 (12,5%)
	батьківська лінія	14 (17,5%)
Фактори провокуючі дебют захворювання (особи)	стрес	72(90%)
	переохолодження	2 (2,5%)
	травми	5 (6,25%)
	інфекційні захворювання	1 (1,25%)
Сезонність захворювання (особи)	осінньо-зимовий тип	33 (41,25%)
	весняно-літній тип	11 (13,75%)
	змішаний тип	36 (45%)
Кількість рецидивів за рік (особи)	1 раз	2 (2,5%)
	2 рази	11 (13,75%)
	3 рази	45 (56,25%)
	4 рази	22 (27,5%)
Шкідливі звички (особи)	палили	39 (48,75%)
	вживали алкоголь	6 (7,5%)

При дослідженні анамнезу захворювання визначали тригерні фактори, що сприяли загостренню псоріатичного процесу. Серед виявлених тригерних факторів 58 (72,5%) пацієнтів вказували на вплив психоемоційного стресу, 6 (7,5%) пацієнтів – на сезонні коливання, 3 (3,75%) пацієнти – на інфекційні фактори (перенесення вірусної, бактеріальної інфекції), 5 (6,25%) пацієнтів – на шкідливі звички (вживання алкоголю та тютюну), 2 (2,5%) пацієнти – на перенесені травми й операції і 6 (7,5%) пацієнтів не змогли вказати на провокуючі фактори загострення захворювання (рис. 3.1).

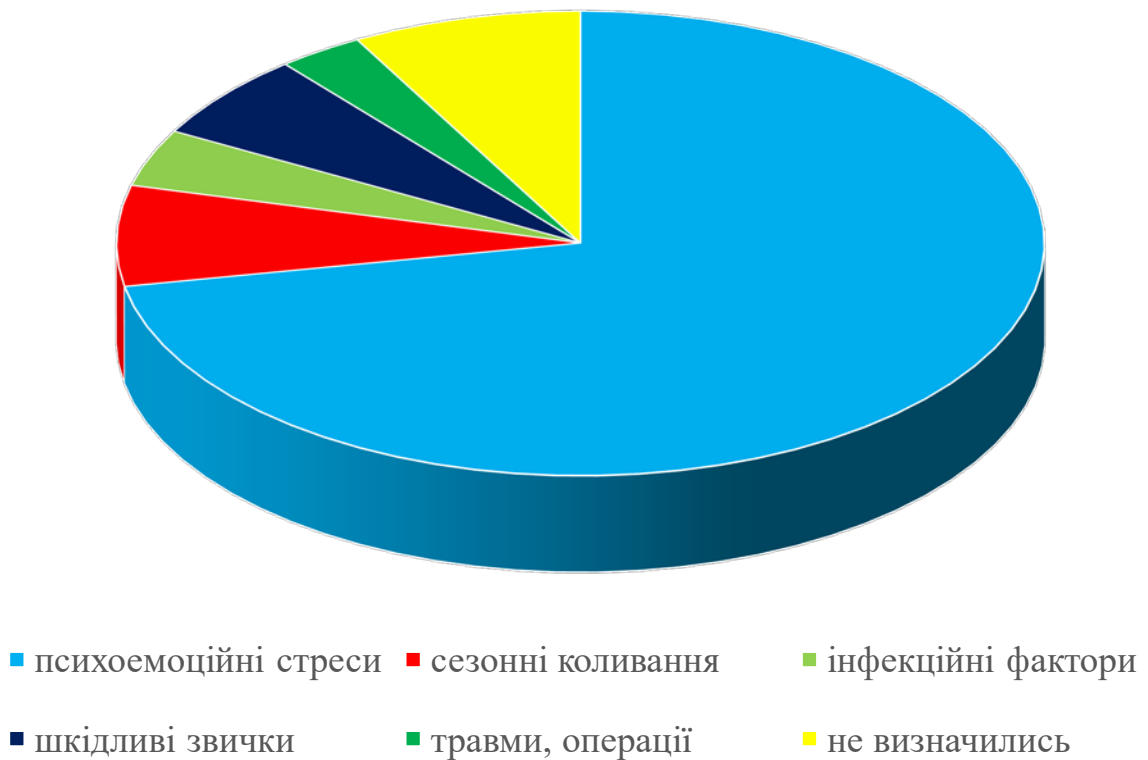


Рис. 3.1.1. Тригерні фактори загострення псоріазу

Оцінюючи тригерні фактори було встановлено, що у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступення велике значення у розвитку рецидиву захворювання мали психотравмуючі фактори.

3.2. Особливості клінічного перебігу псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

Діагноз розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадію перебігу, середнього ступеня тяжкості встановлювався на підставі наявності при об'єктивному дослідженні позитивної тріади Ауспітца, яка характеризувалася тим, що при пошкрябуванні висипки на її поверхні спостерігалось легке відділення лусочок, які нагадували крихти стеарину (феномен стеаринової плями), під якими оголювалася гладенька блискуча еритематозна плівка (феномен термінальної плівки), при подальшому пошкрябуванні виступали крапельки крові (феномен кров'яної роси Полотебнова). Псоріатичне ураження шкіри мало поширений характер, усі хворі мали прогресуючу стадію перебігу захворювання. Патологічний процес в основному характеризувався симетричністю ураження, частіше локалізувався на верхніх та нижніх кінцівках, особливо на розгинальній поверхні колінних і ліктьових суглобів, тулубі, в ділянці живота, спини, на сідницях, у поперековій ділянці, де виявлялися папули рожево-червоного забарвлення розміром від шпилькової головки до монети в діаметрі. Папули мали тенденцію до злиття, утворюючи бляшки великих розмірів, неправильної округлої форми з сріблясто-білими лусочками на поверхні та периферичним вінчиком росту червоного кольору. У хворих відзначався позитивний феномен Кебнера (ізоморфна реакція шкіри), на місцях механічного подразнення шкіри спостерігалася висипка. Хворі відмічали підвищену сухість шкіри та скаржилися на відчуття свербіжу та печіння.

На етапі скринінгу для виявлення особливостей клінічного перебігу псоріазу, поєднаного з аліментарним ожирінням I-II ступеня, в якості контролю для порівняння досліджуваних показників була відібрана група хворих, яка складалася із 20 осіб відповідного віку (8 - жінок та 12 - чоловіків),

хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з нормальною масою тіла.

На основі клінічної картини псоріатичного ураження розраховували індекс PASI, який відображає площу, інтенсивність забарвлення, інфільтрацію та лущення псоріатичних висипань. Аналізуючи отримані результати, було встановлено, що середньогруповий показник індексу PASI у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня становив $(21,8 \pm 1,4)$, а у хворих на псоріаз з нормальною масою тіла - $(15,2 \pm 1,2)$ (табл. 3.2.1).

Треба відмітити, що усі хворі в обох групах дослідження скаржились на порушення сну, відчуття занепокоєння та тривоги, що призводило до погіршення якості життя пацієнтів. Для дослідження впливу захворювання на якість життя пацієнта розраховувався дерматологічний індекс якості життя (ДІЯЖ). Аналізуючи отримані результати дослідження, було встановлено, що у хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня показник ДІЯЖ становив $(20,3 \pm 0,5)$ бали, тоді як у хворих з нормальною масою тіла – $(14,5 \pm 0,4)$ бали (табл. 3.2.1).

З анамнезу захворювання відомо, що всі пацієнти неодноразово отримували традиційне лікування з приводу псоріазу в амбулаторних умовах та стаціонарі. Хворі на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня відмічали незадоволеність від проведеної терапії через тривалість лікування та короткочасні періоди ремісії до 3-х місяців з епізодами загострення у більшості хворих 3-4 рази на рік, а деякі з них взагалі не відмічали повного регресу псоріатичних висипань та вказували на наявність постійних (так званих «чергових») бляшок, тоді як хворі на псоріаз без ожиріння були задоволені проведеним лікуванням, більшість відмічали сезонність захворювання з рецидивом псоріазу 1-2, іноді 3 рази на рік (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.1.

Показники тяжкості перебігу псоріазу досліджуваних хворих ($M \pm m$)

Показник	Значення	
	Основна група хворих (n=80)	Контрольна група хворих (n=20)
Індекс PASI (бали)	21,8±1,4*	15,2±1,2
Показник ДІЯЖ (бали)	20,3±0,6*	14,5±0,7

Примітка: статистичну обробку проводили методом Вілкоксона-Манна-Уїтні

*- $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою хворих

Таблиця 3.2.2.

Кількість рецидивів псоріазу у досліджуваних хворих

Кількість рецидивів псоріазу:	Основна група хворих (n=80)	Контрольна група хворих (n=20)
1 раз на рік	2	6
2 раз на рік	11	12
3 раз на рік	45	2
4 раз на рік	22	0
Відмінність показників між групами хворих	$p=0,01$	

Примітка: статистичну обробку проводили за допомогою критерію Хі-квадрат Пірсона

Аналізуючи отримані результати індексу PASI встановлено, що середньогрупові показники в обох групах хворих відповідають середньому ступеню тяжкості перебігу псоріазу. Але треба відмітити, що середньогруповий показник індексу PASI в групі хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня на 30,3% ($p < 0,05$) вищий порівняно з групою хворих на псоріаз з нормальною масою тіла. Відмінність показників індексу PASI залежала від вираженості інфільтрації та гіперемії, тоді як площа

та інтенсивність лущення псоріатичних висипань була приблизно однаковою. Так, у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня псоріатичні висипання мали більш виражене застійно-червоне забарвлення, виражену інфільтрацію зі схильністю у більшості хворих до ексудації з товстим нашаруванням щільних сріблясто-білих лусочок, тоді як у хворих без ожиріння висипання мали рожевий колір з менш вираженими явищами інфільтрації та лущенням.

Аналіз отриманих результатів ДІЯЖ свідчить про виражений вплив захворювання на якість життя пацієнтів в обох групах. Але треба відмітити, що середньогруповий показник ДІЯЖ в групі хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня на 28,6% ($p < 0,05$) вищий порівняно з групою хворих на псоріаз з нормальною масою тіла.

Аналізуючи кількість рецидивів псоріазу протягом року в обох групах хворих відмічено, що достовірно вища кількість загострень відмічалася у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня порівняно з групою хворих на псоріаз з нормальною масою тіла.

Отримані результати свідчать про те, що для хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня характерний більш тяжкий перебіг псоріазу за показниками індексів PASI, ДІЯЖ та кількістю рецидивів псоріазу порівняно з хворими на псоріаз з нормальною масою тіла. Слід зазначити, що хворі на псоріаз з нормальною масою тіла та хворі на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня отримували лише загальну протипсоріатичну терапію, при цьому не враховувалися коморбідні стани, що могло впливати на недостатню ефективність лікування.

3.3. Особливості клініко-лабораторних показників у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

З метою оцінки особливостей метаболічних порушень у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня ми провели дослідження загального та біохімічного аналізів крові. Отримані показники порівнювали з групою контролю, яка складалася із 20 хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з нормальною масою тіла.

В біохімічному аналізі крові визначали рівень загального білка, білкових фракцій, активність трансамінази (АлАТ), активність аспаргінової трансамінази (АсАТ), загального білірубину, тимолової проби, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), рівня глюкози крові. Дані дослідження пацієнтам проводилися до призначення терапії з метою визначення ліпідного обміну та оцінки функціонального стану печінки у хворих на псоріаз з ожирінням I-II ступеня.

При аналізі отриманих результатів клініко-лабораторних досліджень референтними вважали значення показників, визначених лабораторією Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, в якій і проводились дані дослідження. Результати дослідження загального клінічного та біохімічного аналізів крові наведені у таблиці 3.3.1 та 3.3.2

Дані загальноклінічного аналізу крові у обстежених хворих ($M \pm m$)

Показник	Значення	
	Основна група хворих (n=80)	Контрольна група хворих (n=20)
Гемоглобін, (г/л)	128,5±5,8	147,3±6,5
Еритроцити, (10^9 /л)	4,2±0,4	4,6±0,5
Кольоровий показник	0,93±0,09	1,2±0,1
Вміст лейкоцитів, (10^9 /л)	7,2±1,3	5,2±1,2
Нейтрофіли паличкоядерні, (%)	1,53±0,21	2,4±0,35
Нейтрофіли сегментоядерні, (%)	63,25±3,1	65,8±3,2
Еозинофіли, (%)	3,8±1,2	2,5±0,7
Базофіли, (%)	9,0±0,2	0,7±0,4
Лімфоцити, (%)	26,73±2,62	20,1±1,9
Моноцити, (%)	4,65±0,58	5,3±0,73
ШОЕ, (мм/год)	11,5±1,1 *	7,3±1,0

Примітка: статистичну обробку проводили методом Вілкоксона-Манна-Уїтні

* імовірність похибки різниць $p < 0,05$

Аналізуючи дані, представлені у табл. 3.3.1, можна зазначити, що всі показники загального аналізу крові знаходились в межах норми, як у хворих на псоріаз з ожирінням I-II ступеня, так і у хворих на псоріаз з нормальною масою тіла.

Дані біохімічного аналізу крові у обстежених хворих (M±m)

Показник	Значення	
	Основна група хворих (n=80)	Контрольна група хворих (n=20)
Загальний білок, г/л	61,7±2,4	68,3±2,8
Альбумін, г/л	45,3±2,6	46,5±2,5
Глобулін, г/л	26,8±2,3	24,7±2,5
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	1,7±0,19	1,83±0,17
Загальний білірубін, мкмоль/л	18,6±1,7	14,7±1,5
АЛТ, од/л	38,9±2,9	36,5±2,3
АСТ, од/л	39,6±2,7	36,3±2,4
Тимолова проба, ОД	1,4±0,15	1,3±0,17
ЗХС, ммоль/л	7,5±0,3*	5,2±0,2
ЛПВЩ ммоль/л	0,98±0,1	1,3±0,2
ЛПНЩ ммоль/л	3,95±0,25*	2,9±0,15
ТГ, ммоль/л	2,4±0,05*	1,5±0,08
Глюкоза, ммоль/л	6,05±0,7	5,5±0,5
Сечовина, ммоль/л	5,04±0,23	5,2±0,21
Креатинін, ммоль/л	87,95±6,7	89,2±6,3

Примітка: статистичну обробку проводили методом Вілкоксона-Манна-

Уїтні

* імовірність похибки різниць $p < 0,05$

При аналізі даних біохімічного аналізу крові у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II встановлено достовірні відмінності показників у порівнянні із хворими на псоріаз з нормальною масою тіла.

Так, у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня спостерігається підвищення показників глюкози на 10%, загального холестерину на 44,2%, тригліцеридів на 60% і ЛПНЩ на 36% та зниження показників ЛПВЩ на 4,6%, загального білка на 10,5% у порівнянні із хворими на псоріаз з нормальною масою тіла, що свідчить про порушення білоксинтезуючої функції печінки за рахунок зменшення показників загального білка та порушення ліпідного обміну з явищами дисліпопротидемії, що характеризується підвищенням вмісту рівня загального холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів, зниженням рівня ЛПВЩ.

Слід зазначити, що у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня спостерігалися більш суттєві порушення вищезазначених показників.

Таким чином, під час проведеного дослідження встановлено, що у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня спостерігається більш тяжкий перебіг дерматозу в порівнянні із хворими на псоріаз з нормальною масою тіла, що добре видно за показниками клінічної картини псоріазу, впливом захворювання на якість життя пацієнтів та кількістю рецидивів псоріазу.

3.4. Визначення ожиріння у хворих на псоріаз

Зростання поширеності ожиріння в останні десятиліття є актуальною медико-соціальною проблемою, що збільшує витрати на медичну допомогу, призводить до погіршення якості життя пацієнтів і є незалежним фактором ризику для багатьох хронічних неінфекційних хвороб та сприяє ускладненню їх перебігу.

Для розрахунку ІМТ всім хворим було проведено вимірювання ваги та росту. Для оцінки ступеня ожиріння у досліджуваних хворих визначали індекс маси тіла, що розраховували за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$. Ступінь ожиріння встановлювався згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ (2014 року) згідно з якими ІМТ, що дорівнює 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ свідчить про надлишкову вагу, ІМТ - 30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ відповідає ожирінню І ступеня, відповідно ІМТ- 35- 39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ відповідає ожирінню ІІ ступеня та ІМТ >40 $\text{кг}/\text{м}^2$ – відповідає ожирінню ІІІ ступеня.

При вимірюванні антропометричних показників на момент включення хворих у дослідження було відмічено, що показники маси тіла коливались від 90 до 132 кг, тоді як середньогрупове значення маси тіла становило $110,8 \pm 1,53$ кг. Вимірюючи зріст хворих було відмічено, що його показники коливались від 163 до 190 см, тоді як середньогруповий показник становив $170,5 \pm 1,3$ см (табл. 3.4.1).

Таблиця 3.4.1.

Середньогрупове значення антропометричних показників у хворих на псоріаз з ожирінням І-ІІ ступеня ($M \pm m$) (n=80)

Показник	Значення
Маса тіла (кг)	$110,8 \pm 1,53$
Зріст (см)	$170,5 \pm 1,3$
Індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$36,8 \pm 5,62$

Після персоніфікованого підрахунку ІМТ було встановлено, що показник ІМТ коливався від 33 до 39 кг/м², тоді як середньогруповий показник становив $36,8 \pm 5,62$ кг/м², що свідчить про наявність ожиріння у всіх дослідних хворих. При аналізі показників ІМТ у відповідності до класифікації ожиріння за ІМТ було встановлено, що ожиріння I ступеня мали 29 (36,25%) хворих, тоді як ожиріння II ступеня мали 51 (63,75%) хворий (рис. 3.6.1).

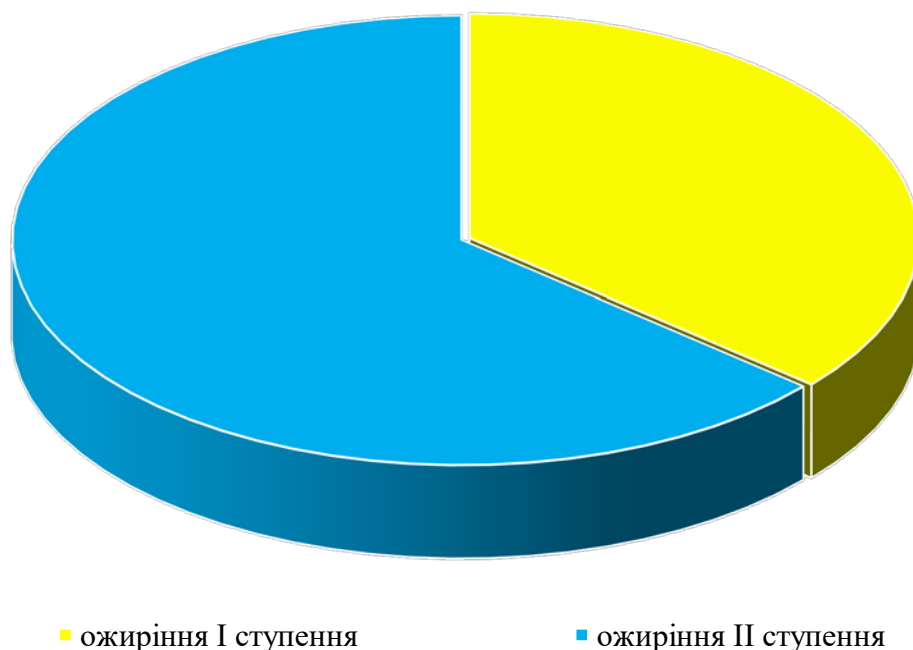


Рис. 3.4.1. Розподіл досліджуваних хворих по ступеню ожиріння

Для ілюстрації особливості перебігу псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня наводимо два клінічних приклади.

Приклад 1.

Клінічний випадок. Хворий А. 52 роки. Історія хвороби № 124, звернувся зі скаргами на висипання на шкірі голови, тулуба та кінцівок, відчуття свербіжу, печіння і стягнення шкіри в ділянках висипання.

Вважає себе хворим більше 23 років, коли вперше з'явилися вищезгадані висипання. Хворий початок захворювання та подальші загострення псоріазу

пов'язує з перенесенням нервового стресу та вказує на спадковість з приводу псоріазу по материнській лінії. Загострення псоріазу відмічає до 4-х разів на рік, які не залежать від пори року. На диспансерному спостереженні з приводу псоріазу перебуває з 1992 року. Неодноразово лікувався з приводу псоріазу амбулаторно та в стаціонарі. Останнім часом відмічає незадоволення від проведеного лікування та подовження тривалості рецидивів захворювання.

Хворий із перенесених захворювань в дитинстві вказує на кір, а в дорослому віці на часті гострі респіраторні захворювання. Туберкульоз, гепатит та венеричні захворювання заперечує. Із шкідливих звичок вказує на паління цигарок протягом 15 років. Алергійних реакцій на медикаменти та продукти харчування не відмічає.

Під час огляду спостерігалися множинні розповсюджені висипання на шкірі волосистої частини голови з переходом на шкіру обличчя, на шкірі тулуба, верхніх та нижніх кінцівках. Висипання представлені множинними папулами та бляшками з вираженим застійно-червоним забарвленням, набряклі з вираженою інфільтрацією, поверхня висипань вкрита товстим шаром щільних сріблясто-білих лусочок, по периферії папул та бляшок спостерігається зона гіперемії, яка ще не встигла покритися лусочками. Місцями спостерігаються ізоморфні висипання, які зливаються у вигляді смуги на місцях розчухів шкіри (позитивний симптом Кебнера). При пошкрябуванні псоріатичних папул визначалася позитивна псоріатична тріада.

Індекс PASI = 21,6 бали;

DLQI = 20 балів;

ІМТ = 37 кг/м²

Загальний аналіз крові: гемоглобін-125 г/л; еритроцити – $4,4 \times 10^9$ /л; кольоровий показник – 0,89; лейкоцити – $7,8 \times 10^9$ /л; нейтрофіли п/я - 1 %; нейтрофіли с/я – 51 %; еозинофіли – 6 %; базофіли – 10 %; лімфоцити – 26 %; моноцити – 5 %; ШОЕ – 11 мм/год;

Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 62 г/л; альбумін – 46 г/л;

глобулін – 25 г/л; загальний білірубін – 18,5 мкмоль/л; АЛТ – 37,5 од/л; АСТ – 39 од/л; тимолова проба – 1,4 ОД; ЗХС – 7,3 ммоль/л; ЛПВЩ – 0,95 ммоль/л; ЛПНЩ – 3,9 ммоль/л; ТГ -2,3 ммоль/л; глюкоза –5,8 ммоль/л; сечовина – 4,9 ммоль/л; креатинін – 89,5 ммоль/л.

На підставі скарг, даних анамнезу, клініко-лабораторного обстеження, був поставлений діагноз: «Розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуюча стадія перебігу, середній ступінь тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням II ступеня».

Приклад 2.

Клінічний випадок. Хвора Б. 45 роки. Історія хвороби № 174, звернулася зі скаргами на висипання на шкірі голови, тулуба та кінцівок, відчуття незначного свербіжу та сухості шкіри.

Вважає себе хворою біля 10 років, коли вперше з'явилися вищезгадані скарги. Початок захворювання пов'язує з нервовим потрясінням. Загострення псоріазу відмічає 2 рази на рік. На диспансерному спостереженні з приводу псоріазу перебуває з 2001 року. Неодноразово лікувалась з приводу псоріазу амбулаторно та в стаціонарі та відмічала задоволеність від проведеного лікування. Спадковість з приводу псоріатичної хвороби не обтяжена.

Із перенесених захворювань в дитинстві вказує на вітряну віспу. Туберкульоз, гепатит та венеричні захворювання заперечує. Шкідливі звички, алергійні реакції на медикаменти та продукти харчування заперечує.

Під час огляду спостерігалися множинні розповсюджені висипання на шкірі волосистої частини голови, тулуба, верхніх та нижніх кінцівках. Висипання представлені множинними папулами та бляшками рожевого кольору, помірно інфільтровані, поверхня висипань вкрита щільними сріблясто-білими лусочками, по периферії папул та бляшок спостерігається зона росту рожевого кольору, не вкрита лущенням. Місцями спостерігається ізоморфні висипання на місцях розчуху та травмування шкіри (позитивний симптом Кебнера). При пошкривуванні псоріатичних папул визначалася позитивна псоріатична триада.

Індекс PASI = 15,3 бали;

DLQI = 14 балів;

ІМТ = 24 кг/м²

Загальний аналіз крові: гемоглобін - 143 г/л; еритроцити – $4,6 \times 10^9$ /л; кольоровий показник – 1,0; лейкоцити – $5,3 \times 10^9$ /л; нейтрофіли п/я – 2 %; нейтрофіли с/я - 68 %; еозинофіли – 2 %; базофіли – 1 %; лімфоцити – 21 %; моноцити – 6 %; ШОЕ – 7,5 мм/год;

Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 69 г/л; альбумін – 47 г/л; глобулін - 25 г/л; загальний білірубін – 15,5 мкмоль/л; АЛТ – 36 од/л; АСТ – 38 од/л; тимолова проба – 1,2 ОД; ЗХС – 5,1 ммоль/л; ЛПВЩ – 1,4 ммоль/л; ЛПНЩ – 2,5 ммоль/л; ТГ – 1,2 ммоль/л; глюкоза – 5,2 ммоль/л; сечовина – 5,1 ммоль/л; креатинін – 89,8 ммоль/л.

На підставі скарг, даних анамнезу, клініко-лабораторного обстеження, був поставлений діагноз: «Розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуюча стадія перебігу, середній ступінь тяжкості».

3.5. Характеристика системного запалення у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

При дослідженні показників системного запалення розраховували середньогрупові показники вч-СРБ, ІЛ-33 та ІЛ-6 (табл. 3.5.1).

Таблиця 3.5.1.

Показники системного запалення у хворих на розповсюджений псоріаз середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня (M±m) (n=80)

Показник	Значення	Референсне значення
ІЛ-33, пг/мл	73,69±7,5	0-54,8
ІЛ-6, пг/мл	13,01±1,54	0-10
вч-СРБ, МО/л	13,99 ± 2,98	0,068-8,2

При аналізі отриманих результатів встановлено, що у всіх 80 хворих, склавших групу дослідження, спостерігалось підвищення рівня показника вч-СРБ, у 79 хворих спостерігалось підвищення рівня показника ІЛ-33 та у 78 хворих спостерігалось підвищення рівня показника ІЛ-6. Середньогруповий показник вч-СРБ у досліджуваних хворих становив (13,99 ± 2,98 МО/л), що на 70,6% вище верхньої межі показника референсного значення. Середньогруповий показник ІЛ-33 у досліджуваних хворих становив (73,69±7,5 пг/мл), що на 34,5% вище верхньої межі показника референсного значення. Середньогруповий показник ІЛ-6 (13,01±1,54 пг/мл), що на 30,1% вище верхньої межі показника референсного значення. Отримані результати дослідження свідчать про наявність системного запального процесу у всіх досліджених хворих.

3.6. Кореляційна залежність ІЛ-33 з показниками системного запалення, тяжкістю перебігу псоріазу та вираженістю ожиріння

З метою виявлення взаємозв'язків між показниками системного запалення, вираженістю клінічних проявів псоріазу та ожирінням було проведено парний кореляційний аналіз між досліджуваними показниками.

Досліджуючи коморбідність псоріатичної хвороби та ожиріння, ми провели кореляційний аналіз між індексом PASI та ІМТ. Результати дослідження показали сильний позитивний кореляційний зв'язок між індексом PASI та ІМТ ($r = + 0,79$; $p < 0,001$) (рис. 3.6.1).

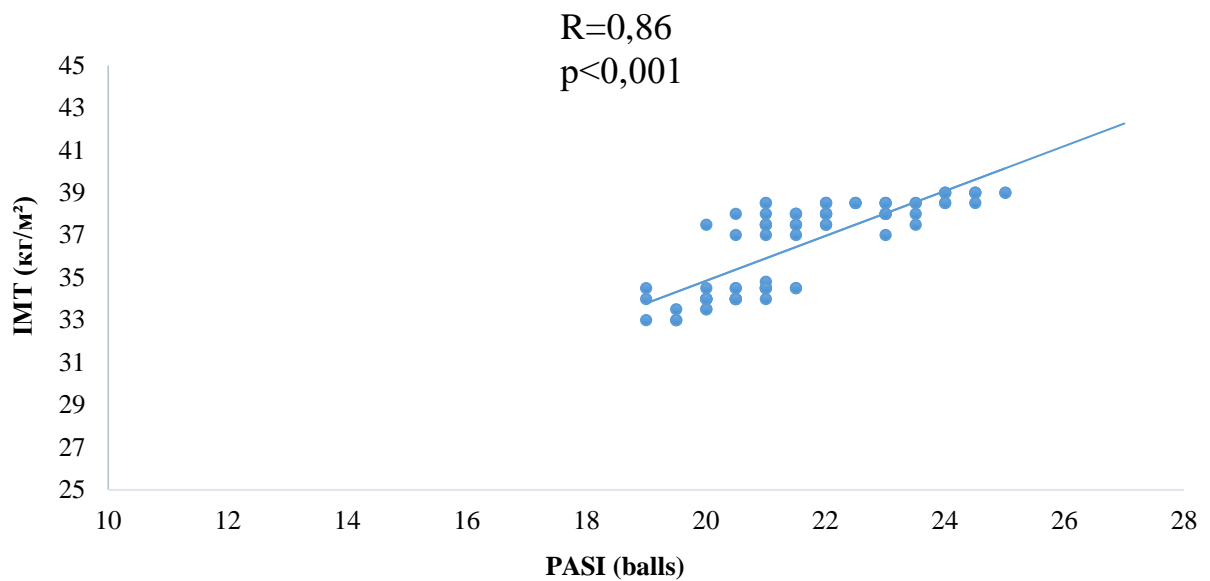


Рисунок 3.6.1. Кореляційний зв'язок між ІМТ та індексом PASI у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

Досліджуючи роль системного запалення в патогенезі псоріазу, ми провели парний кореляційний аналіз між індексом PASI та рівнем показників системного запалення (ІЛ-33, ІЛ-6, вч-СРБ) в сироватці крові. Результати проведеного кореляційного аналізу показали дуже сильний позитивний кореляційний зв'язок між індексом PASI та ІЛ-33 ($r = +0,91$; $p < 0,001$) (рис.

3.6.2).

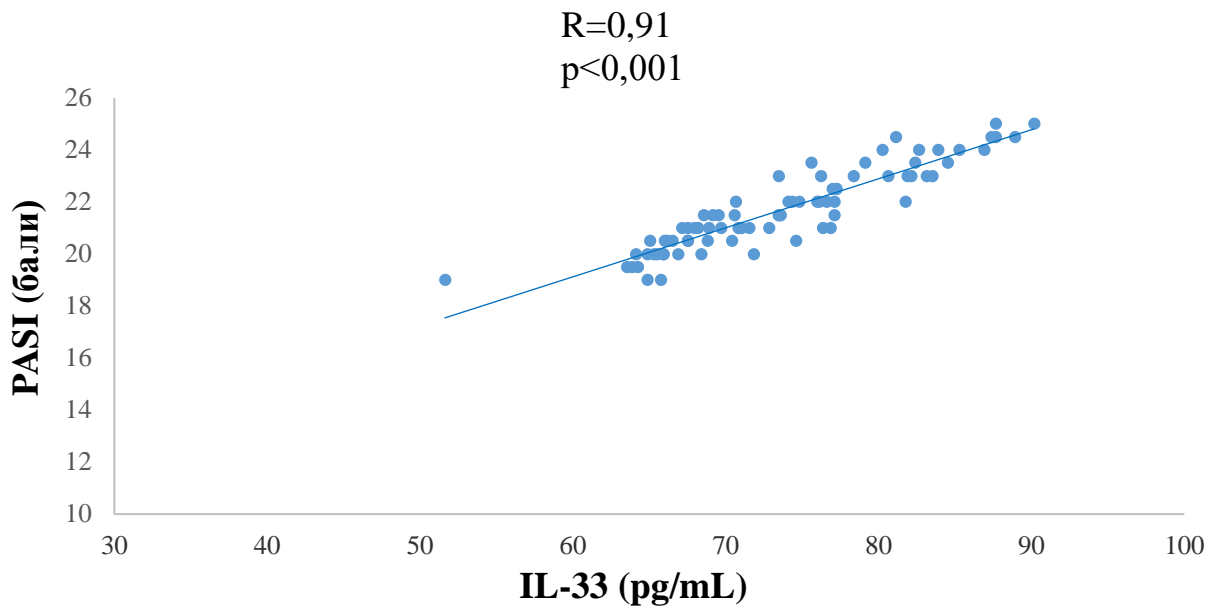


Рисунок 3.6.2. Кореляційний зв'язок між ІЛ-33 та індексом PASI у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

Сильний позитивний кореляційний зв'язок між індексом PASI та вч-СРБ ($r = +0,78$; $p<0,001$) (рис. 3.6.3), та помірний кореляційний зв'язок між індексом PASI та ІЛ-6 ($r = +0,69$; $p<0,001$) (рис. 3.6.4).

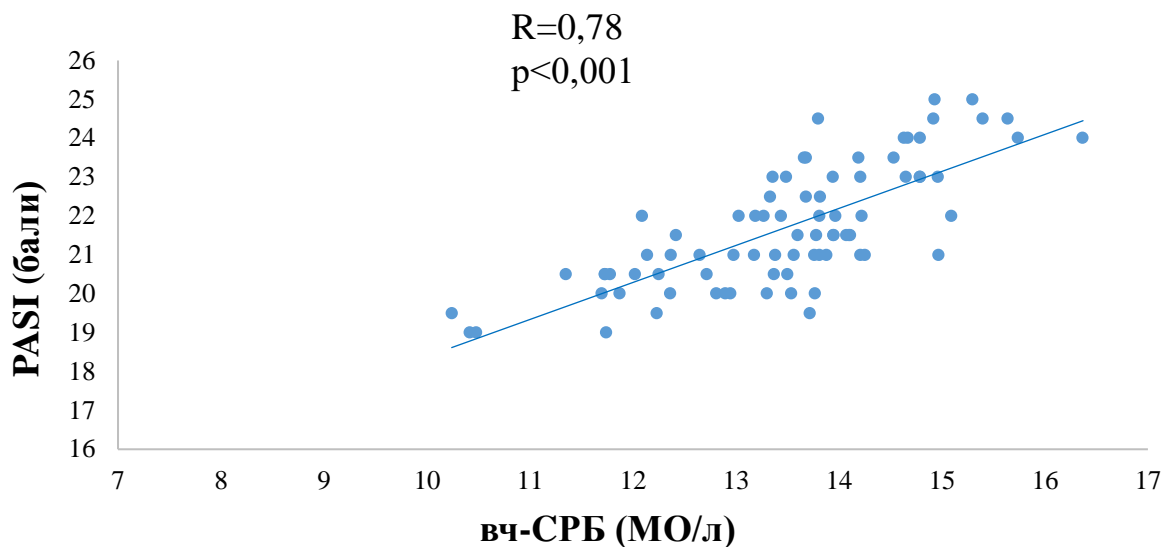


Рисунок 3.6.3. Кореляційний зв'язок між вч-СРБ та індексом PASI у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

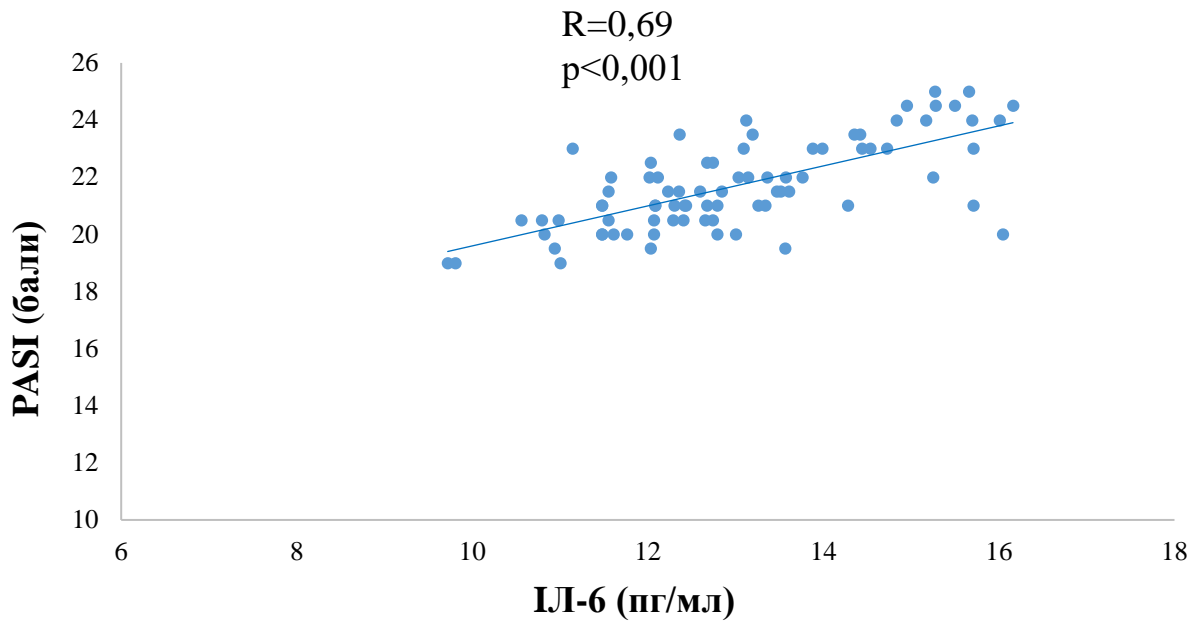


Рисунок 3.6.4. Кореляційний зв'язок між ІЛ-6 та індексом PASI у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

Досліджуючи роль системного запалення в патогенезі ожиріння, ми провели парний кореляційний аналіз між ІМТ та рівнем показників системного запалення (ІЛ-33, ІЛ-6, вч-СРБ) в сироватці крові. Результати проведеного кореляційного аналізу показали сильний позитивний кореляційний зв'язок між ІМТ та ІЛ-33 ($r = +0,86$; $p<0,001$) (рис. 3.6.5).

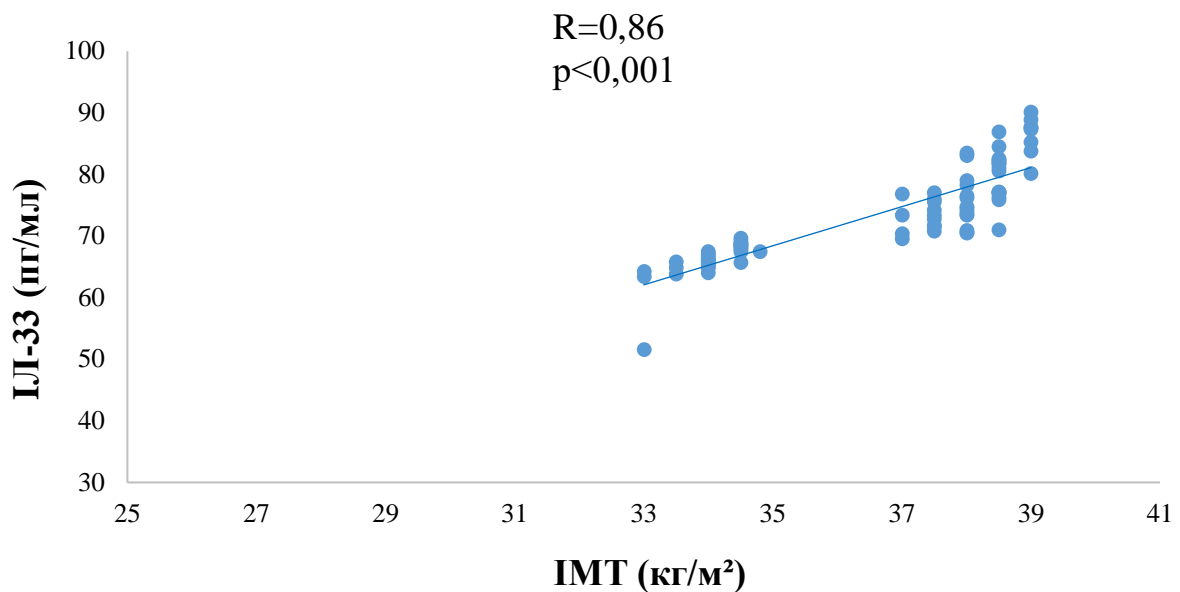


Рисунок 3.6.5 Кореляційний зв'язок між ІМТ та ІЛ-33 у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

Сильний позитивний кореляційний зв'язок між ІМТ та вч-СРБ ($r = +0,71$; $p < 0,001$) (рис. 3.6.6), та помірний позитивний кореляційний зв'язок між ІМТ та ІЛ-6 ($r = +0,59$; $p < 0,001$) (рис. 3.6.7).

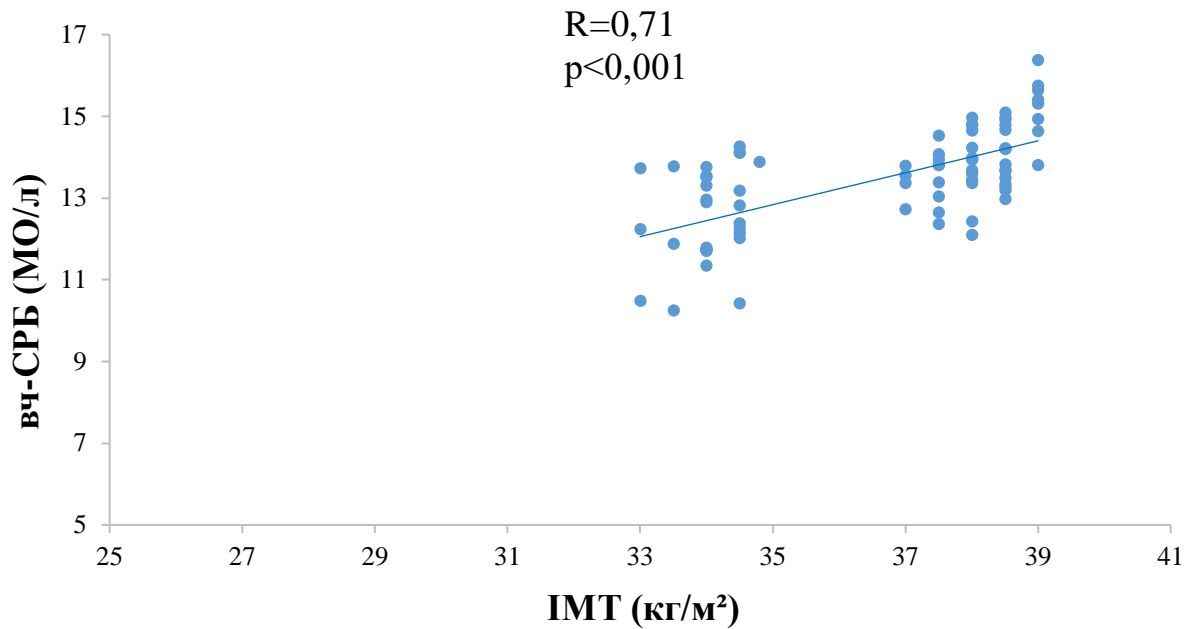


Рисунок 3.6.6. Кореляційний зв'язок між ІМТ та ІЛ-33 у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

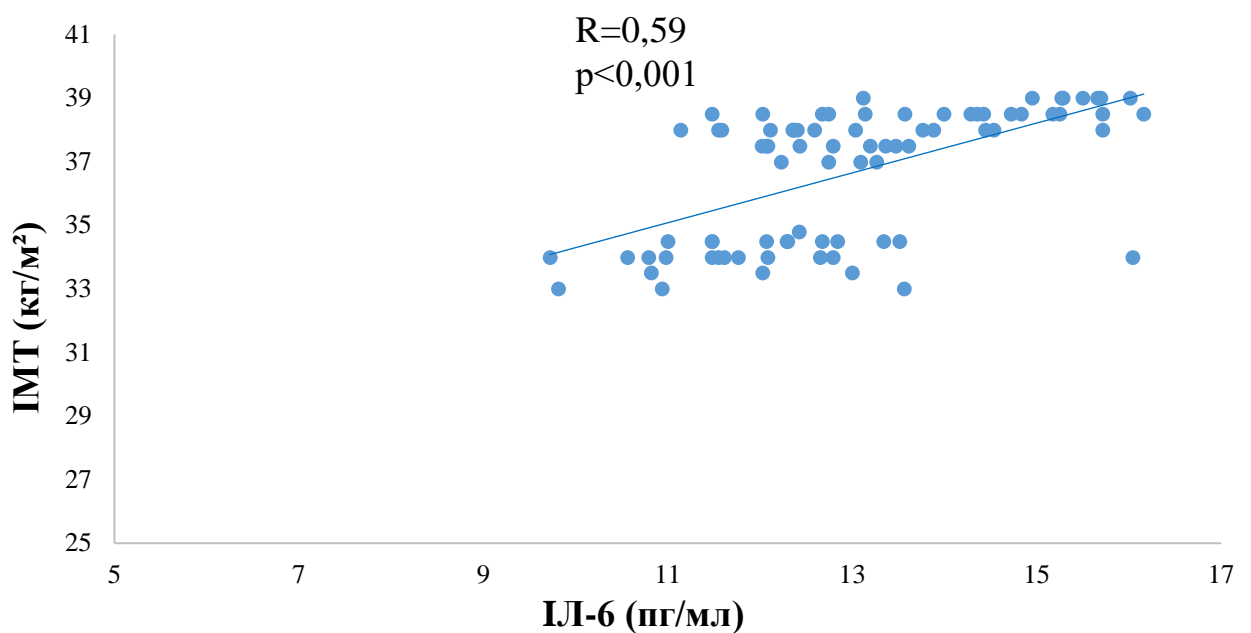


Рисунок 3.6.7. Кореляційний зв'язок між ІМТ та ІЛ-33 у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

Досліджуючи залежність показників системного запалення в сироватці крові хворих на псоріаз з супутнім ожирінням, ми провели кореляційний аналіз між ІЛ-33, вч-СРБ та ІЛ-6. Результати проведеного кореляційного аналізу показали сильний позитивний кореляційний зв'язок між ІЛ-33 та вч-СРБ ($r = +0,77$; $p < 0,001$) (рис. 3.6.8).

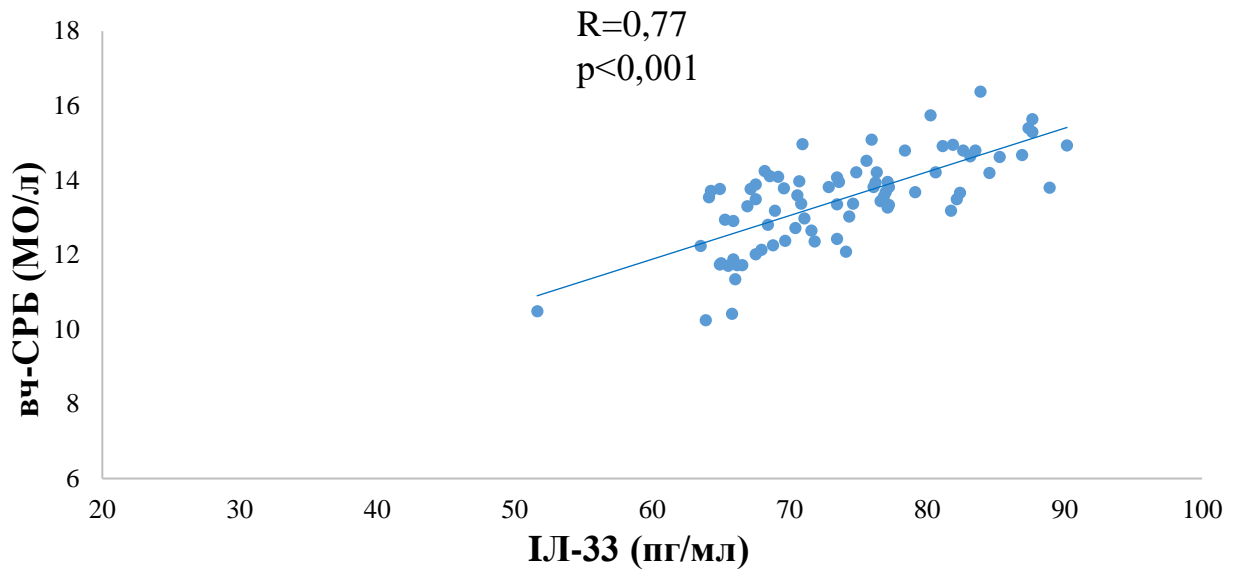


Рисунок 3.6.8. Кореляційний зв'язок між ІЛ-33 та вч-СРБ у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

Сильний позитивний кореляційний зв'язок між ІЛ-6 та вч-СРБ ($r = +0,76$; $p < 0,001$) (рис. 3.6.9) та помірний позитивний кореляційний зв'язок між ІЛ-33 та ІЛ-6 ($r = +0,69$; $p < 0,001$) (рис. 3.6.10).

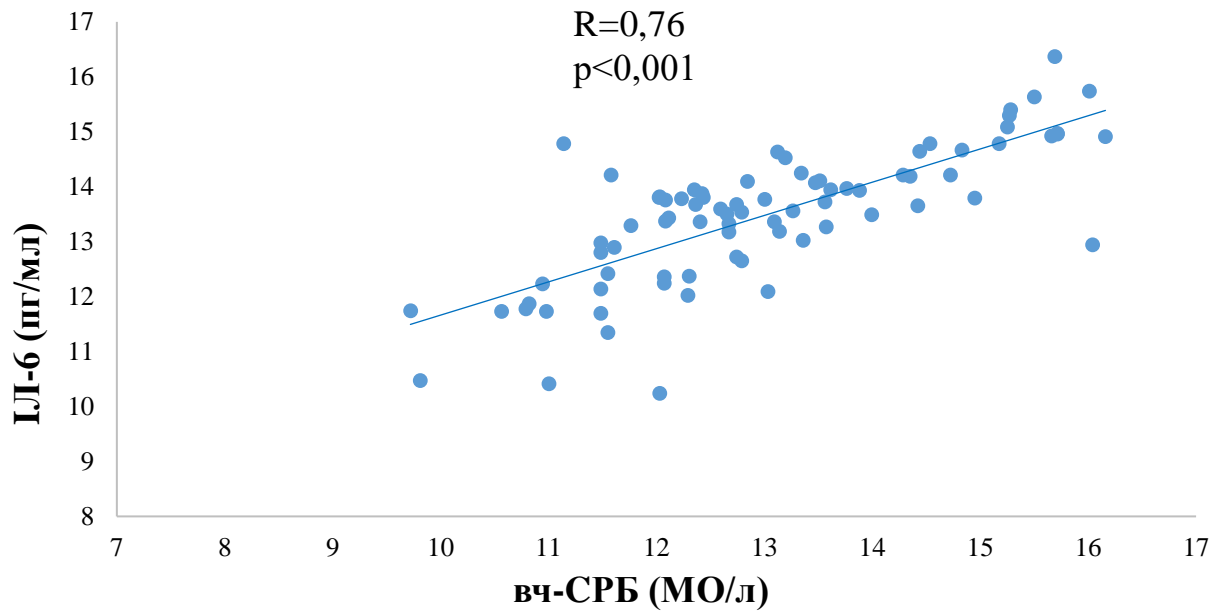


Рисунок 3.6.9. Кореляційний зв'язок між ІЛ-6 та вч-СРБ у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ ступеня

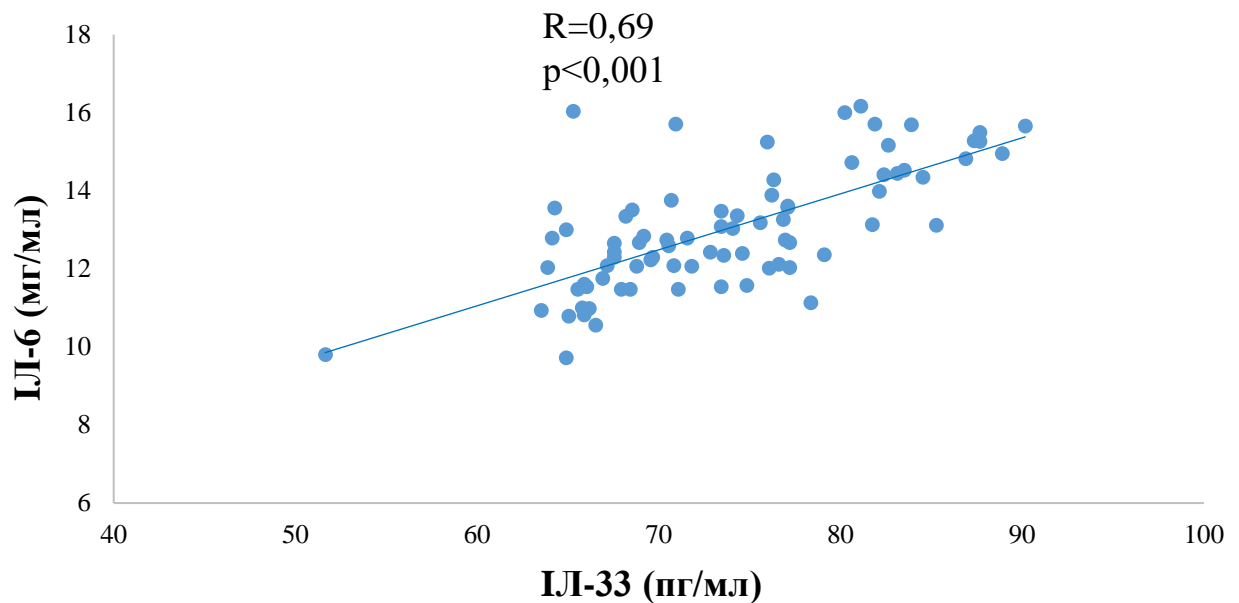


Рисунок 3.6.10. Кореляційний зв'язок між ІЛ-33 з ІЛ-6 у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ ступеня

Таким чином, у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ ступеня інтенсивність системного запалення пов'язана з тяжкістю перебігу псоріатичної хвороби та ступенем аліментарного ожиріння. Концентрація ІЛ-

33 в сироватці крові хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням може використовуватись як біомаркер тяжкості перебігу запального процесу.

3.7. Дослідження взаємозв'язку циркадного ритму з тяжкістю перебігу псоріазу та ожиріння

Циркадна система являє собою складну ієрархічну структуру, яка синхронізує всі фізіологічні процеси в організмі між собою і з ритмами навколишнього середовища. Потужними десинхронізаторами, впливаючими на роботу циркадної системи, є світлові імпульси, час прийому їжі, планові фізичні навантаження та соціальні фактори. З циркадною системою організму тісно взаємопов'язане поняття хронотипів хворих. Існує теоретичне обґрунтування можливої ролі порушень харчової поведінки і індивідуального хронотипу хворих в розвитку ожиріння та деяких аутоімунних захворювань. Тому з метою виявлення взаємозв'язків між хронотипом працездатності хворих та показниками впливу захворювання на якість життя пацієнтів (ДІЯЖ), вираженістю клінічних проявів псоріазу (PASI) та ожирінням (ІМТ) було проведено парний кореляційний аналіз між досліджуваними показниками.

Досліджуючи залежність ІМТ та циркадного ритму хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням, ми провели кореляційний аналіз між показниками ІМТ та хронотипом працездатності хворих. Результати проведеного кореляційного аналізу показали дуже високу негативну кореляційну залежність між цими показниками ($R = - 0,96399$; $p < 0,001$) (рис. 3.7.1).

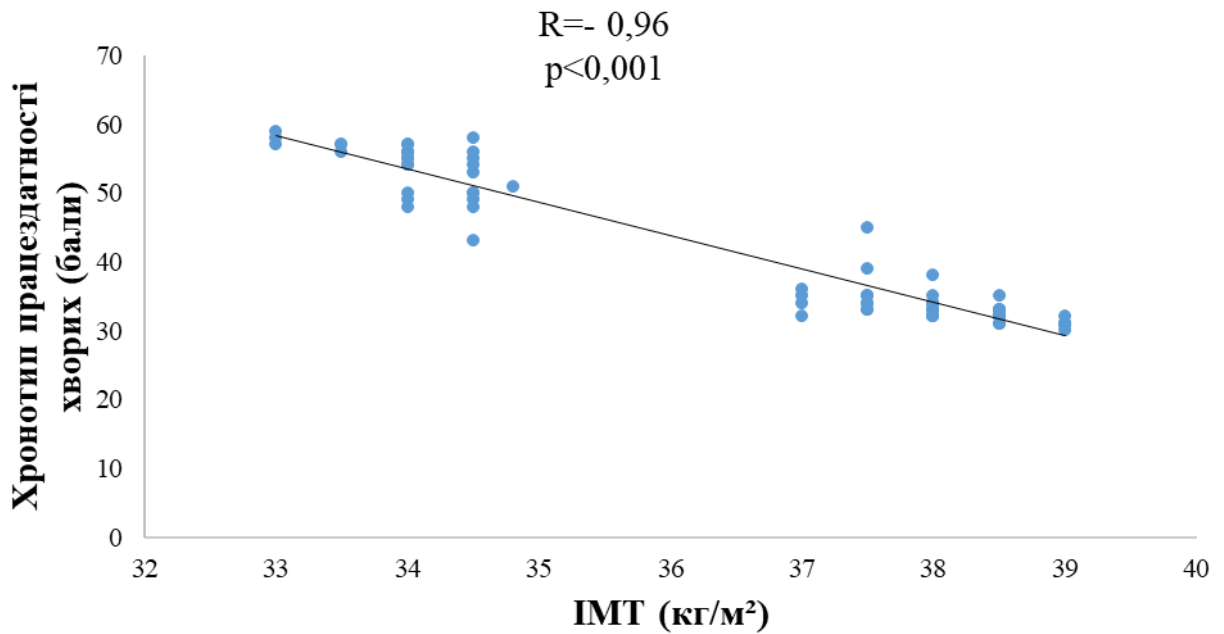


Рисунок 3.7.1. Кореляційна залежність між хронотипом та ІМТ у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

Досліджуючи залежність впливу циркадного ритму на якість життя у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням, ми провели кореляційний аналіз між показниками ДЯК та хронотипом працездатності хворих. Результати проведеного кореляційного аналізу показали високу негативну кореляційну залежність між цими показниками ($R = -0,87632$; $p < 0,001$) (рис. 3.7.2).

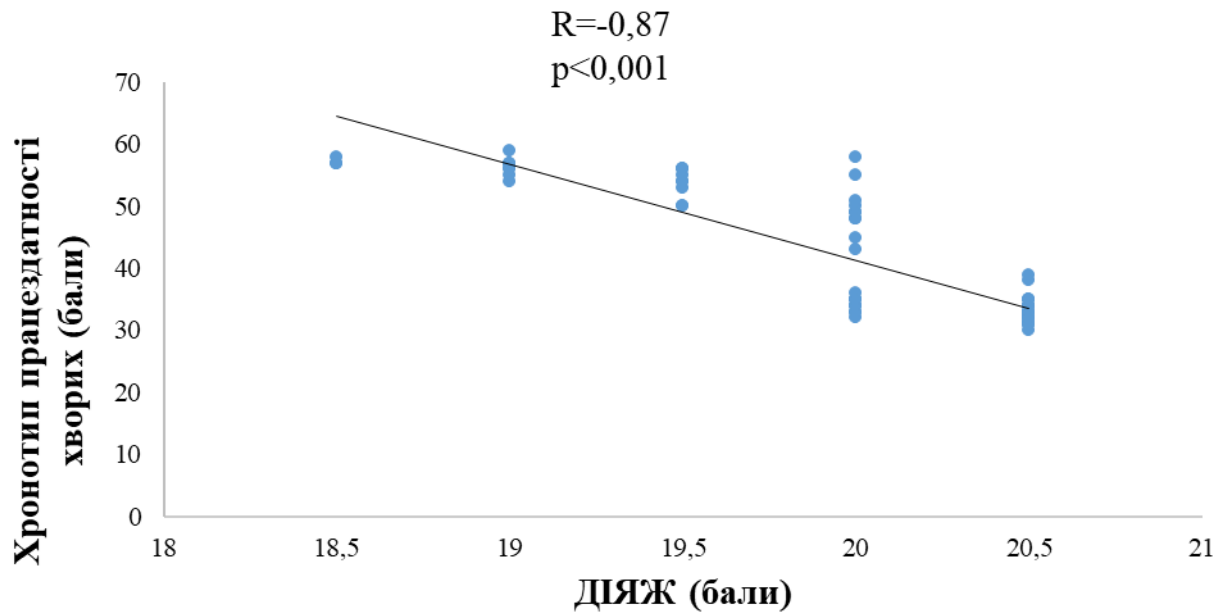


Рисунок 3.7.2. Кореляційна залежність між хронотипом та ДІЯЖ у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

Досліджуючи залежність впливу циркадного ритму на тяжкість перебігу псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням, ми провели кореляційний аналіз між показниками індексу PASI та хронотипом працездатності хворих. Результати проведеного кореляційного аналізу показали високу негативну кореляційну залежність між цими показниками ($R = -0,77374$; $p<0,001$) (рис. 3.7.3).

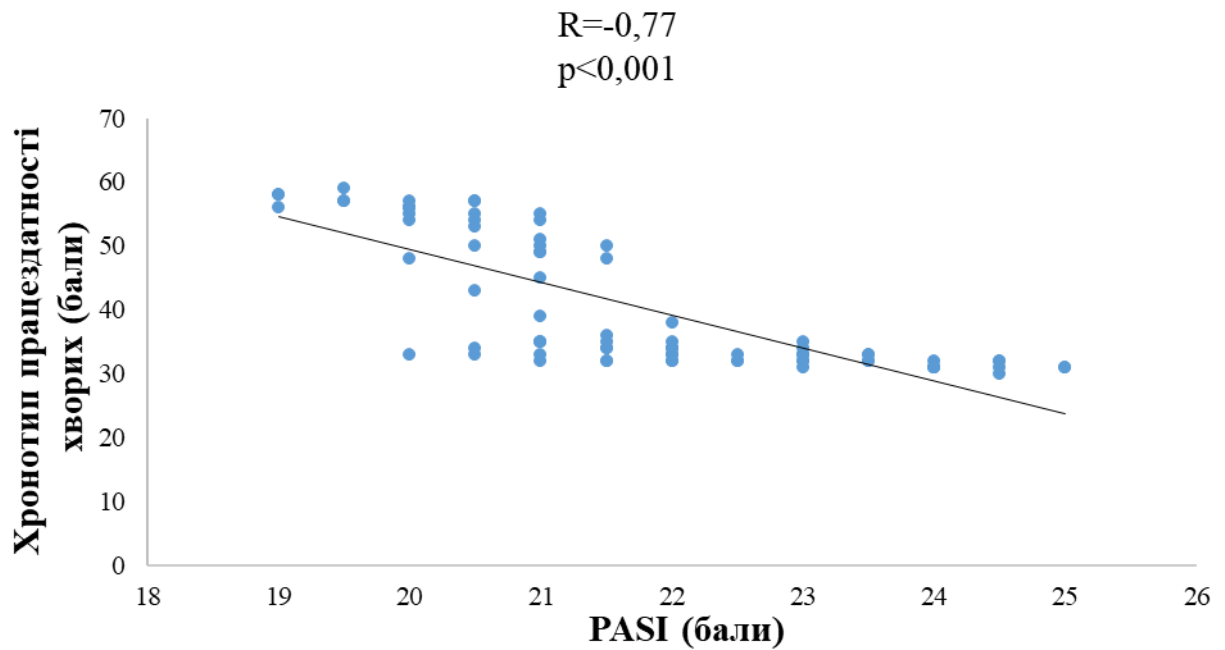


Рисунок 3.7.3. Кореляційна залежність між хронотипом та індексом PASI у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

Таким чином, тяжкість перебігу псоріазу, ступінь аліментарного ожиріння та вплив захворювання на якість життя пацієнта пов'язані зі змінами циркадного ритму досліджуваних хворих.

3.8. Дослідження взаємозв'язку циркадного ритму та показників системного запалення у хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням

Останнім часом у літературі все більше дискутуються питання ідентичних патогенетичних механізмів запальних процесів при псоріазі, ожирінні та порушенні циркадного ритму, що формують порочне коло на рівні імунної системи.

З метою виявлення взаємозв'язків циркадного ритму з показниками системного запалення у хворих на розповсюджений псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня проводили кореляційний аналіз між хронотипом працездатності хворих та рівнем показників системного запалення (ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ). Результати кореляційного аналізу між рівнем ІЛ-33 та хронотипом працездатності хворих показали високу негативну кореляційну залежність між досліджуваними показниками ($r = -0,822476$; $p < 0,001$) (рис. 3.8.1).

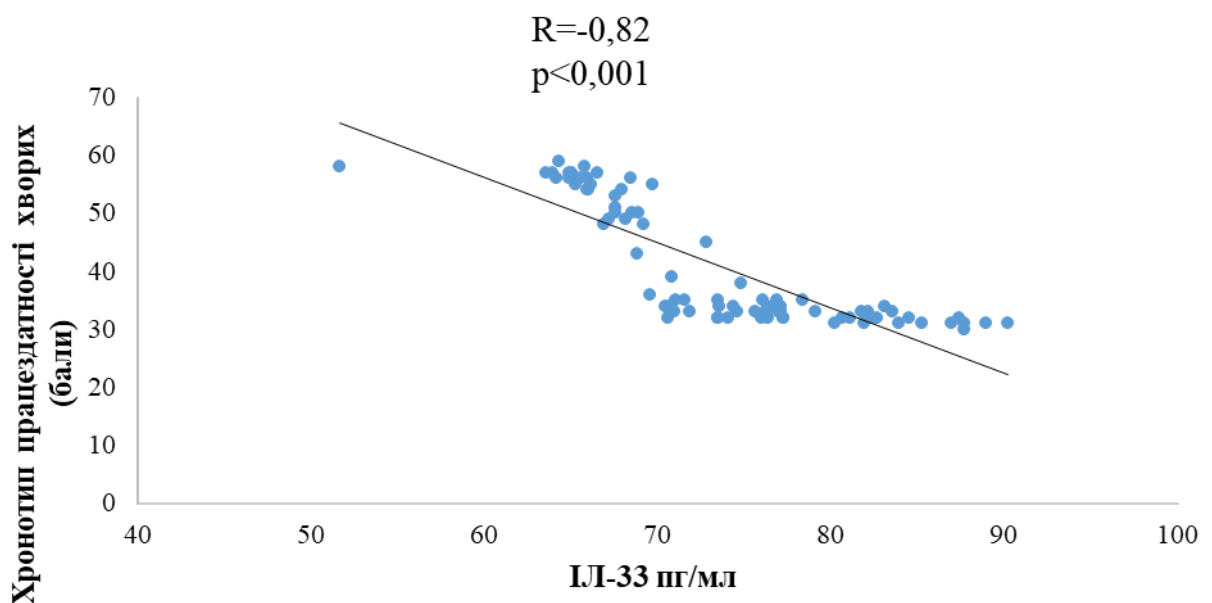


Рисунок 3.8.1. Кореляційна залежність між хронотипом працездатності хворих та ІЛ-33 у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

Результати кореляційного аналізу між рівнем ІЛ-6 та хронотипом працездатності хворих показали середню негативну кореляційну залежність між досліджуваними показниками ($r = -0,58775$; $p < 0,001$) (рис. 3.8.2).

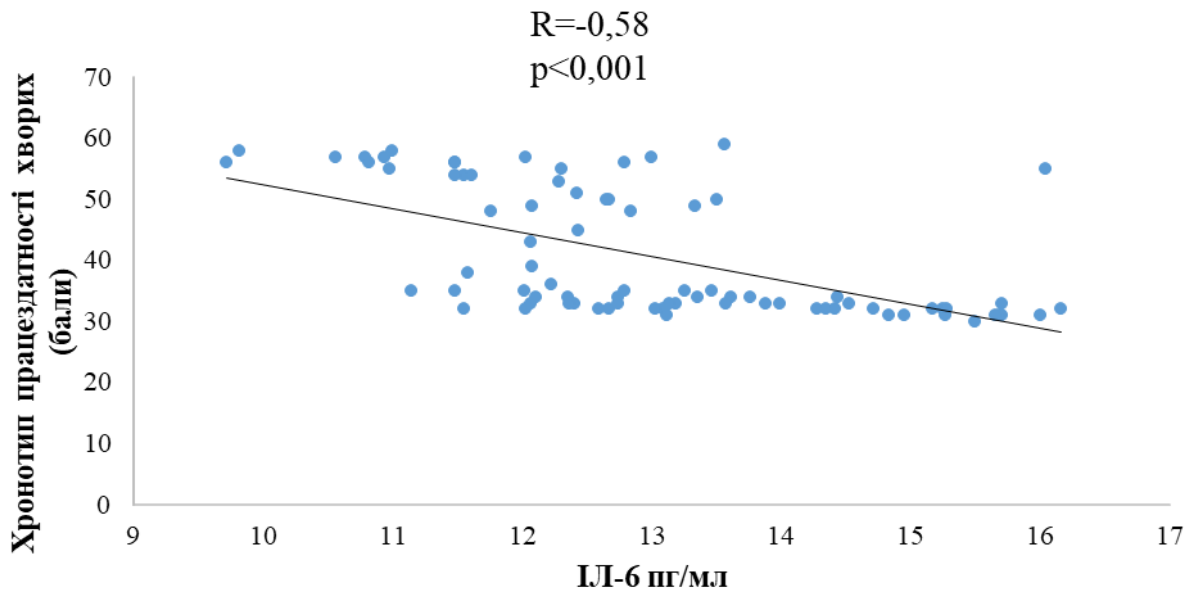


Рисунок 3.8.2. Кореляційна залежність між хронотипом працездатності хворих та ІЛ-6 у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

Результати кореляційного аналізу між рівнем вч-СРБ та хронотипом працездатності хворих показали середню негативну кореляційну залежність між досліджуваними показниками ($r = -0,652802$; $p < 0,001$) (рис. 3.8.3).

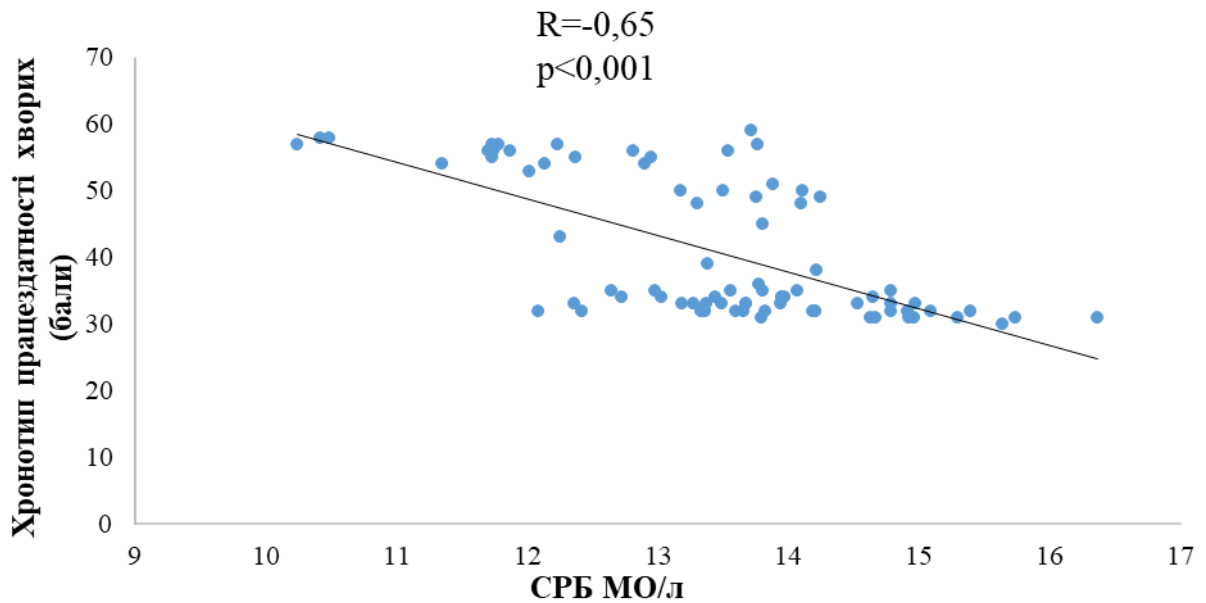


Рисунок 3.8.3. Кореляційна залежність між хронотипом працездатності хворих та ІЛ-6 у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня

Таким чином, враховуючи виражену розповсюдженість псоріазу серед населення, значну питому вагу у загальній структурі захворювань шкіри, високу частоту коморбідності з ожирінням, роль системного запалення та зміни циркадного ритму в патогенезі псоріазу та ожиріння, довготривалий рецидивуючий перебіг дерматозу та низьку ефективність терапії при коморбідності даних захворювань, актуальним є оптимізація терапевтичної тактики ведення хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням.

Основні наукові результати цього розділу опубліковані в працях автора:

1. Ємченко Я.О. Піоглітазон у лікуванні хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби та аліментарного ожиріння / ЯО Ємченко, КЄ Іщейкін, ІІ Кайдашев, ІГ Гайдучок // Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2021. № 1. С. 5-1.

2. Ємченко Я.О. Тіазолідиндіони у лікуванні хворих на розповсюджений

псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням / Я.О. Ємченко, К.Є. Іщейкін, І.П. Кайдашев // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020. Т. 20, № 4 (72). С. 30-34.

3. Yemchenko Ya.O. Application of pioglitazone in the comprehensive treatment of psoriatic patients with concomitant alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev // Проблеми екології та медицини. 2020. Т. 24, № 5-6. Р. 7-10.

4. Yemchenko Ya.O. PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+ Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev, V. I. Shynkevych // PPAR Research. 2020. Р. 35-41.

5. Yemchenko Ya.O. Features of the clinical course of psoriasis in patients with obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin // Проблеми екології та медицини. 2020. Т. 24, № 1-2. Р. 3-7.

6. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2019. Т. 19, № 2. Р. 224-229.

7. Ємченко Я.О. Роль локального запалення в імунопатогенезі псоріазу / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2019. Т. 19, № 1 (65). Р. 109-114.

8. Ємченко Я.О. Аспекти формування персоніфікованого підходу до лікування коморбідності псоріатичної хвороби / Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. 2019. Т. 2, №2 (151). Р. 34-38.

9. Ємченко Я.О. Доцільність застосування піоглітазону в комплексному лікуванні псоріазу у хворих з надлишковою масою тіла / Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. 2019. Т. 2, №2 (150). Р. 18-21.

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВКЛЮЧЕННЯ ПІОГЛІТАЗОНУ ДО КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ВУЛЬГАРНИЙ ПСОРИАЗ, ПРОГРЕСУЮЧОЮ СТАДІЄЮ ПЕРЕБІГУ, СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ З СУПУТНИМ АЛІМЕНТАРНИМ ОЖИРІННЯМ І-ІІ СТУПЕНЯ

Аліментарне ожиріння підсилює системне запалення у хворих на псоріаз та призводить до метаболічних порушень, ускладнюючи перебіг дерматозу, сприяючи погіршенню дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ) пацієнтів, частих загострень псоріатичної хвороби, що призводить до неефективності стандартних методів терапії. PPAR-активовані рецептори є об'єднуючою ланкою між ліпідами та запаленням тому, що ліпіди стимулюють хронічну форму запалення і являються лігандами, які активують PPAR. Тому PPAR γ можуть використовуватися в якості основної мішені при виборі лікування даної коморбідності [247]. На сьогоднішній день в літературі накопичено велику кількість проспективних спостережень, що вказують на позитивний ефект піоглітазону при наявності ознак системного запалення. Механізм дії даного препарату направлений на зниження хронічного системного запалення з низькою інтенсивністю. Піоглітазон показав свою ефективність і безпеку в багатьох багатоцентрових клінічних дослідженнях. Автори наведених робіт вважають, що протизапальний ефект піоглітазону пов'язаний з його активуючим впливом на ядерні транскрипційні фактори (ЯТФ) PPAR γ [248]. Результати багатьох досліджень доводять, що тiazолідінодіони знижують концентрацію вч-СРБ у хворих з ожирінням, пригнічують продукцію прозапальних цитокінів в макрофагах, інгібуючи ядерний транскрипційний фактор NF κ B, та істотно знижують рівень СРБ після

6-26 тижнів лікування відносно вихідного рівня [233].

Тому метою нашого дослідження було вивчення ефективність включення піоглітазону у комплексне лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня. Дослідження проводили, враховуючи дозу препарату та тривалість його застосування шляхом дослідження клінічних та імунологічних показників системного запалення.

Для оцінки ефективності проведеного лікування всіх хворих на розповсюджений псоріаз середнього ступеня тяжкості з ожирінням I-II ступеня після проведення повного обстеження, в залежності від курсу проведеної терапії, було поділено методом простої рандомізації за допомогою таблиці випадкових чисел на 4 групи по 20 чоловік, після чого розраховували окремо середньогрупові значення клініко-лабораторних та антропометричних показників для кожної з груп пацієнтів. Клінічні групи хворих були однорідні за клініко-функціональними параметрами, віком та статтю, що дало можливість порівнювати ефективність лікування. Статистична обробка клінічних даних хворих проводилася окремо для кожної групи. I група пацієнтів підлягала лікуванню за протоколом: дієта, седативні засоби (настоянка пустиннику, яку хворі приймали перед вживанням їжі по 30-50 крапель 3 рази на день), дезінтоксикаційні засоби (розчин реосорбілакту 200,0 в/в крапельно 1 раз на день №10), антигістамінні засоби (дезлоратадин 1 таблетка (5 мг) 1 раз на добу), гепатопротектори (ессенціальні фосфоліпіди 5,0, розведені кров'ю пацієнта у співвідношенні 1:1, 1 раз на добу №10), вітаміни (аевіт по 1 капсулі 1 раз на добу 30-40 діб; нейровітан по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 4 тижнів), місцево (1-2 % саліцилова мазь 2 рази на добу). Пацієнтам II, III та IV груп додатково до протоколу лікування призначали піоглітазон відповідно у дозі 15, 30 та 45 мг перорально один раз на добу протягом 26 тижнів.

До початку лікування в кожній групі хворих проводили дослідження клініко-лабораторних та антропометричних показників. Після визначення антропометричних показників та розрахунку ІМТ було встановлено, що в I контрольній групі хворих, яким було призначено стандартне лікування псоріазу, середньогруповий показник ІМТ до початку лікування становив $36,7 \pm 1,8$ кг/м². Згідно рекомендаціям експертів ВООЗ в I контрольній групі хворих ожиріння I ступеня діагностували у 7 хворих, а ожиріння II ступеня діагностували у 13 хворих. В II групі хворих, яким додатково до стандартної терапії псоріазу був призначений піоглітазон по 15 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник ІМТ до початку лікування становив $37,2 \pm 1,7$ кг/м². Згідно рекомендаціям експертів ВООЗ в II групі хворих ожиріння I ступеня діагностували у 8 хворих, а ожиріння II ступеня діагностували у 12 хворих. В III групі хворих, яким додатково до стандартної терапії був призначений піоглітазон по 30 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник ІМТ до початку лікування становив $36,5 \pm 2,2$ кг/м². Згідно рекомендаціям експертів ВООЗ в III групі хворих ожиріння I ступеня діагностували у 7 хворих, а ожиріння II ступеня діагностували у 13 хворих. В IV групі хворих, яким додатково до стандартної терапії був призначений піоглітазон по 45 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник ІМТ до початку лікування становив $36,1 \pm 2,2$ кг/м². Згідно рекомендаціям експертів ВООЗ в IV групі хворих ожиріння I ступеня діагностували у 7 хворих, а ожиріння II ступеня діагностували у 13 хворих (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Динаміка клініко-антропометричних показників під час проведеного лікування у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з аліментарним ожирінням I-II ступеню (M±m)

Показник/Значення	I група стандартне лікування	II група стандартне лікування + піоглітазон 15 мг	III група стандартне лікування+ піоглітазон 30 мг	IV група стандартне лікування+ піоглітазон 45 мг
ІМТ (кг/м²)				
До лікування	36,7±1,8	37,2±1,7	36,5±2,2	36,1±2,2
На 2 тиждень лік.	36,9±1,7	37,3±1,6	36,5±2,2	36,1±2,2
На 4 тиждень лік.	37,2±1,5	37,3±1,4	36,5 ±1,8	36,1±1,9
Через 26 тиждень лік.	38,5±1,6	37,2±1,5	36,4±1,4	36,05±1,5
PASI (бали)				
До лікування	21,8±1,4	21,6±1,5	21,6±1,4	21,8±1,6
На 2 тиждень лік.	19,2±1,5 *	10,37±1,2 *#	7,8±0,85 *#!	5,9±0,5 *#!§
На 4 тиждень лік.	16,7±1,5 *	5,9±0,8 *#	4,4±0,5 *#!	2,12±0,2 *#!§
Через 26 тиждень лік., під час рецидиву	25,4±1,75	18,6±1,3#	14,5±1,2 *#!	11,6±1,05 *#!
ДІЯЖ (бали)				
До лікування	20,2±0,7	20,3±0,6	20,35±0,7	20,35±0,5
На 2 тиждень лік.	19,6±0,4	13,1±0,5 *#	11,8±0,6 *#	10,7±0,4 *#!
На 4 тиждень лік.	17,5±0,5 *	6,5±0,5 *#	4,3±0,4 *#!	2,2±0,4 *#!§
Через 26 тиждень лік., під час рецидиву	21,75±0,6 *	17,25±0,6 *#	14,1±0,5 *#!	10,8±0,6 *#!§

Примітка: статистична обробка проведена методом Уїлкоксона- Манна- Уїтні

Тут і далі:

*- p1 <0,005 у порівнянні з показниками до лікування

#- p2<0,005 у порівнянні з I групою

!- $p_3 < 0,005$ у порівнянні з II групою

§- $p_4 < 0,005$ у порівнянні з III групою

Оцінюючи ступінь тяжкості перебігу псоріазу на основі клінічної картини псоріатичного ураження шкіри розраховували індекс PASI в кожній групі хворих. В I контрольній групі хворих, яким було призначено стандартне лікування псоріазу, середньогруповий показник індексу PASI до початку лікування становив $21,8 \pm 1,4$ бали. В II групі хворих, яким додатково до стандартної терапії псоріазу був призначений піоглітазон по 15 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник індексу PASI до початку лікування становив $21,6 \pm 1,5$ бали. В III групі хворих, яким додатково до стандартної терапії псоріазу був призначений піоглітазон по 30 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник індексу PASI до початку лікування становив $21,6 \pm 1,4$. В IV групі хворих, яким додатково до стандартної терапії псоріазу був призначений піоглітазон по 45 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник індексу PASI до початку лікування становив $21,8 \pm 1,6$ бали. Оцінюючи ступінь тяжкості перебігу псоріазу за показником впливу псоріатичних висипань на якість життя пацієнтів, розраховували середньогрупове значення ДІЯЖ пацієнтів в кожній групі хворих. В I контрольній групі хворих, яким було призначено стандартне лікування псоріазу, середньогруповий показник ДІЯЖ до початку лікування становив $20,2 \pm 0,7$ бали. В II групі хворих, яким додатково до стандартної терапії псоріазу був призначений піоглітазон по 15 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник ДІЯЖ до початку лікування становив $20,3 \pm 0,6$ бали. В III групі хворих, яким додатково до стандартної терапії псоріазу був призначений піоглітазон по 30 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник ДІЯЖ до початку лікування становив $20,35 \pm 0,7$ бали. В IV групі хворих, яким додатково до стандартної терапії псоріазу був призначений піоглітазон по 45 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник ДІЯЖ до початку лікування становив $20,35 \pm 0,5$ бали, що відповідає середньому ступеню тяжкості перебігу псоріазу в

досліджуваних групах хворих, що відповідає середньому ступеню тяжкості перебігу псоріазу в досліджуваних групах хворих (табл. 4.1).

В кожній групі хворих аналізували анамнестичні дані та оцінювали тяжкості перебігу псоріазу за кількістю рецидивів псоріазу за рік. За результатами дослідження встановлено, що в I контрольній групі хворих, яким було призначено стандартне лікування псоріазу, рецидив псоріазу 1 раз на рік не відмічався у жодного хворого, рецидив псоріазу 2 рази на рік відмічали 3 хворих, рецидив псоріазу 3 і більше рази на рік відмічали 17 хворих. В II групі хворих, яким додатково до стандартної терапії псоріазу був призначений піоглітазон по 15 мг на добу протягом 26 тижнів, рецидив псоріазу 1 раз на рік відмічав 1 хворий, рецидив псоріазу 2 рази на рік відмічали 3 хворих, рецидив псоріазу 3 і більше рази на рік відмічали 16 хворих. В III групі хворих, яким додатково до стандартної терапії псоріазу був призначений піоглітазон по 30 мг на добу протягом 26 тижнів, рецидив псоріазу 1 раз на рік не відмічалось у жодного хворого, рецидив псоріазу 2 рази на рік відмічали 2 хворих, рецидив псоріазу 3 і більше рази на рік відмічали 18 хворих. В IV групі хворих, яким додатково до стандартної терапії псоріазу був призначений піоглітазон по 45 мг на добу протягом 26 тижнів, рецидив псоріазу 1 раз на рік відмічав 1 хворий, рецидив псоріазу 2 рази на рік відмічали 3 хворих, рецидив псоріазу 3 і більше рази на рік відмічали 16 хворих (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

Ефективність проведеної терапії за кількістю шкірних проявів псоріазу після проведеного лікування та кількістю рецидивів псоріазу до та після проведеного лікування у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з аліментарним ожирінням I-II ступеню

Показник/Значення	I група стандартне лікування	II група стандартне лікування + піоглітазон 15 мг	III група стандартне лікування+ піоглітазон 30 мг	IV група стандартне лікування+ піоглітазон 45 мг
Кількість хворих з шкірними проявами на 26 тижень лік.	20	13	7	4
Кількість хворих без шкірних проявів на 26 тижень лік.	0	7	13	16
Кількість рецидивів псоріазу до лікування				
1 раз на рік	0	1	0	1
2 раз на рік	3	3	2	3
3 і більше разів на рік	17	16	18	16
Кількість рецидивів псоріазу після лікування				
1 раз на рік	0	6	13	16
2 раз на рік	0	13	7	4
3 і більше разів на рік	20	1	0	0
Імовірність похибки до та після лікування	p>0,05	p<0,01	p<0,01	p<0,01

Примітка: статистична обробка проведена методом Хі-квадрат Пірсона.

При дослідженні показників СЗ розраховували середньогрупові показники ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ до лікування для кожної групи хворих. В I контрольній групі хворих, яким було призначено стандартне лікування псоріазу, середньогруповий показник ІЛ-33 становив $73,63 \pm 6,5$ пг/мл, середньогруповий показник ІЛ-6 становив $12,9 \pm 1,45$ пг/мл, середньогруповий показник вч-СРБ становив $13,43 \pm 1,28$ МО/л.

В II групі хворих, яким додатково до стандартної терапії псоріазу був призначений піоглітазон по 15 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник ІЛ-33 становив $73,98 \pm 7,0$ пг/мл, середньогруповий показник ІЛ-6 становив $12,97 \pm 1,8$ пг/мл, середньогруповий показник вч-СРБ становив $13,26 \pm 1,5$ МО/л.

В III групі хворих, яким додатково до стандартної терапії псоріазу був призначений піоглітазон по 30 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник ІЛ-33 становив $73,33 \pm 7,8$ пг/мл, середньогруповий показник ІЛ-6 становив $13,04 \pm 1,4$ пг/мл, середньогруповий показник вч-СРБ становив $13,51 \pm 1,08$ МО/л.

В IV групі хворих, яким додатково до стандартної терапії псоріазу був призначений піоглітазон по 45 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник ІЛ-33 становив $73,81 \pm 8,53$ пг/мл, середньогруповий показник ІЛ-6 становив $13,13 \pm 1,48$ пг/мл, середньогруповий показник вч-СРБ становив $13,74 \pm 0,85$ МО/л.

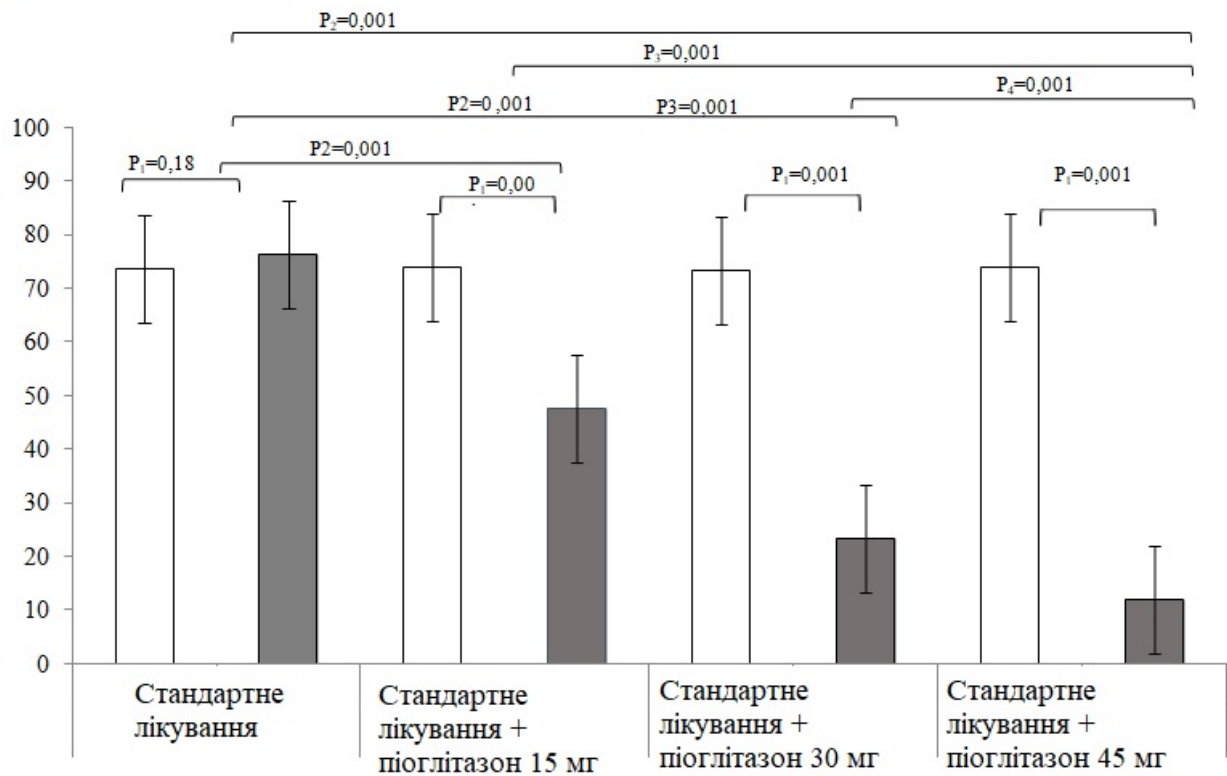
При аналізі отриманих результатів у всіх хворих до початку лікування спостерігалось підвищення відповідних показників. Отримані результати дослідження надали можливість судити про те, що для хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня характерна наявність системного запалення, яке проявляється підвищенням рівня показників ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ (рис. 4.1 А, Б, В).

При аналізі отриманих результатів на початку спостереження істотних відмінностей між дослідними групами хворих не спостерігалось.

Для визначення ефективності застосування різних доз піоглітазон у складі комплексного лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, визначали динаміку клініко-антропометричних показників на 0-й, 2-й, 4-й та 26-й тижень лікування та рівень показників СЗ на 0-й та 26-й тижень лікування (табл. 4.1, 4.2), (рис. 4.1

А, Б, В).

А



ІЛ-33

Вісь у – ІЛ-33 (пг/мл);

Вісь х – групи пацієнтів в залежності від курсу проведеної терапії:

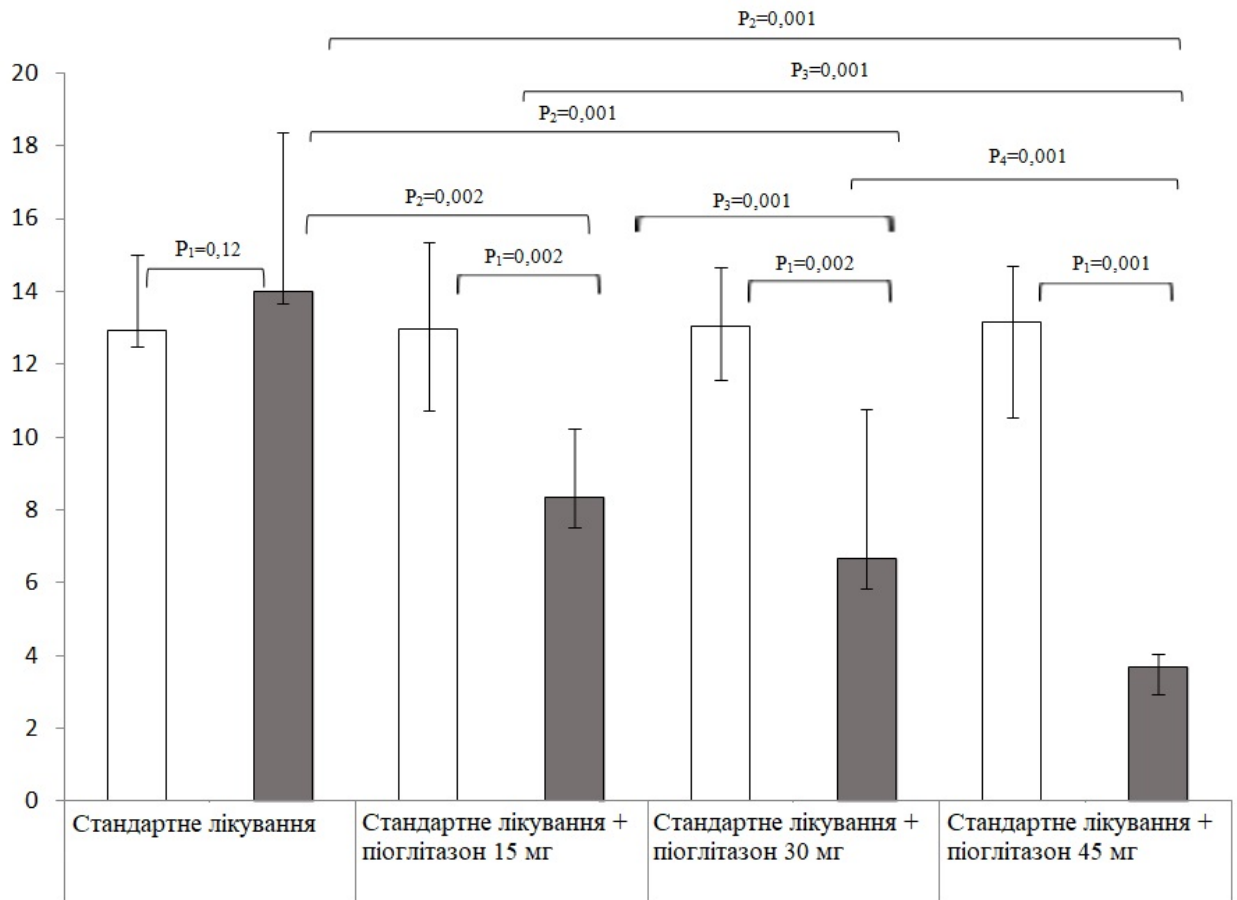
I- група хворих, які отримували лікування згідно протоколу;

II-група хворих, які отримували додатково до протоколу лікування отримували піоглітазон у дозі 15 мг;

III-група хворих, які отримували додатково до протоколу лікування отримували піоглітазон у дозі 30 мг;

IV-група хворих, які отримували додатково до протоколу лікування отримували піоглітазон у дозі 45 мг;

Б



ІЛ-6

Вісь у – ІЛ-33 (пг/мл);

Вісь х – групи пацієнтів в залежності від курсу проведеної терапії:

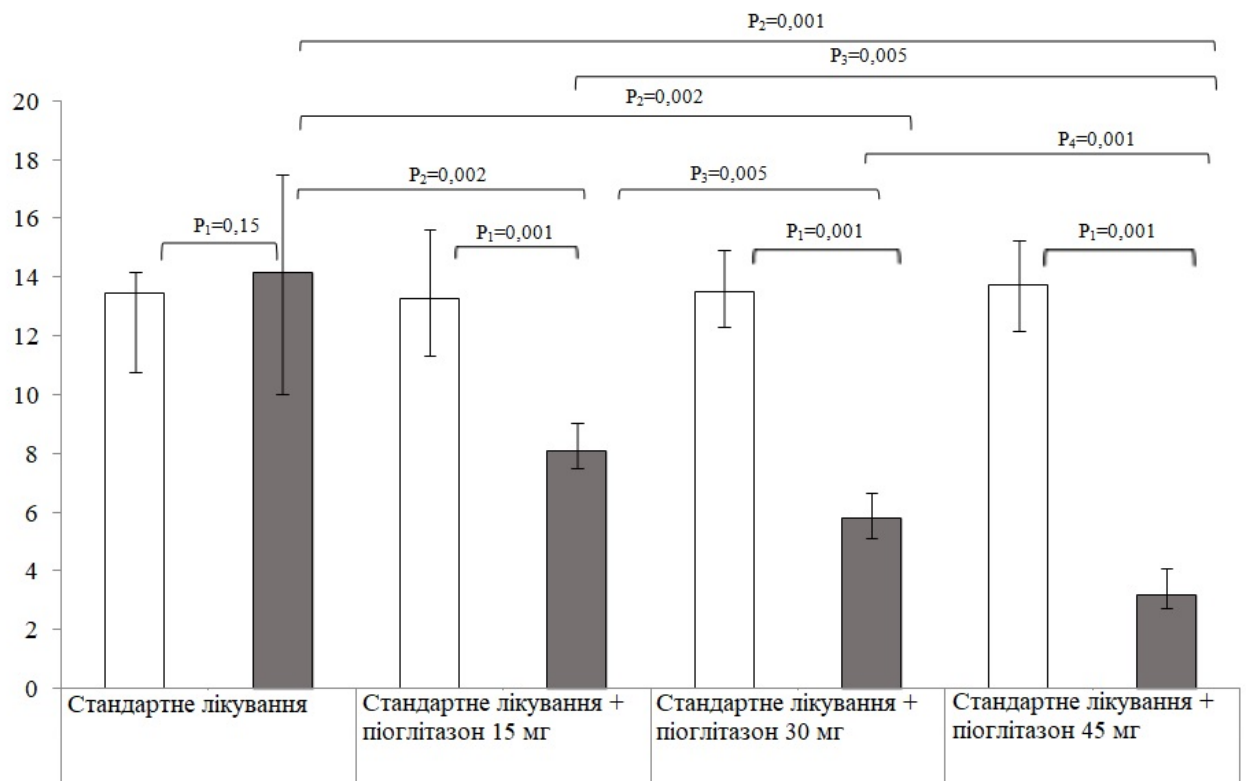
I- група хворих, які отримували лікування згідно протоколу;

II-група хворих, які отримували додатково до протоколу лікування отримували піоглітазон у дозі 15 мг;

III-група хворих, які отримували додатково до протоколу лікування отримували піоглітазон у дозі 30 мг;

IV-група хворих, які отримували додатково до протоколу лікування отримували піоглітазон у дозі 45 мг;

В



вч-СРБ

Вісь у – вч-СРБ (IU/L);

Вісь х – групи пацієнтів в залежності від курсу проведеної терапії:

I- група хворих, які отримували лікування згідно протоколу;

II-група хворих, які отримували додатково до протоколу лікування отримували піоглітазон у дозі 15 мг;

III-група хворих, які отримували додатково до протоколу лікування отримували піоглітазон у дозі 30 мг;

IV-група хворих, які отримували додатково до протоколу лікування отримували піоглітазон у дозі 45 мг;

A - ІЛ-33;

B – ІЛ -6;

C - вч-СРБ.

□ - до лікування;

■ - після лікування.

Рис. 4.1. Динаміка показників СЗ під час проведеного лікування у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з аліментарним ожирінням I-II ступеню

Примітка: статистична обробка проведена методом Уїлкоксона- Манна- Уїтні

При дослідженні ефективності лікування в I контрольній групі хворих, які отримували стандартне лікування, було відмічено статистично значиме зниження середньогрупового показника індексу PASI через 2 та 4 тижнів лікування та статистично значиме підвищення відповідного показника через 26 тижнів, під час наступного рецидиву псоріатичної хвороби. Через 2 тижні лікування в стаціонарі середньогруповий показник індексу PASI знизився на 11,9% з $(21,8 \pm 1,4)$ балів до $(19,2 \pm 1,5)$, через 4 тижні на 23,4% з $(21,8 \pm 1,4)$ балів до $(16,7 \pm 1,5)$ балів, а через 26 тижнів, під час наступного рецидиву псоріатичної хвороби підвищився до $25,4 \pm 1,75$, що на 3,6 бали (16,5%) вище ніж до початку лікування (табл. 4.1). Для визначення впливу псоріазу на якість життя пацієнтів досліджували ДІЯЖ. По результатам дослідження було встановлено, що в I контрольній групі хворих, які отримували стандартне лікування псоріазу, середньогруповий показник індексу ДІЯЖ за 2 тижні лікування в стаціонарі знизився на 3% з $20,2 \pm 0,7$ до $19,6 \pm 0,4$ балів, через 4 тижні на 13% з $20,2 \pm 0,7$ до $17,5 \pm 0,5$ балів та через 26 тижнів, під час наступного загострення підвищився до $21,75 \pm 0,6$, що на 1,5 бали (7,6%) вище ніж до початку лікування (табл. 4.1). При подальшому спостереженні за клінічною картиною псоріазу спостерігалось статистично значиме збільшення кількості рецидивів псоріазу за рік порівняно із попереднім роком. Так, рецидив псоріазу 1 раз на рік не відмічався у жодного хворого, рецидив псоріазу 2 рази на рік не відмічався у жодного хворого, рецидив псоріазу 3 і більше рази 20 хворих (табл. 4.2). Досліджуючи антропометричні показники та розраховуючи ІМТ, спостерігалось статистично незначиме підвищення показника на протязі всього періоду лікування. Так, за перші 2 тижні лікування середньогруповий показник ІМТ підвищився на 0,5% з $(36,7 \pm 1,8)$ кг/м² до $(36,9 \pm 1,7)$ кг/м², через 4 тижні на 1,4% з $(36,7 \pm 1,8)$ кг/м² до $(37,2 \pm 1,5)$ кг/м² та через 26 тижнів на 4,9% ($1,8$ кг/м²) з $(36,7 \pm 1,8)$ кг/м² до $(38,5 \pm 1,6)$ кг/м² у порівнянні з відповідним показником до лікування (табл. 4.1). При дослідженні показників СЗ через 26 тижнів лікування, спостерігалось статистично значиме підвищення усіх показників. Середньогруповий

показник ІЛ-33 підвищився з $(73,63 \pm 6,5$ пг/мл) до $(76,34 \pm 9,76$ пг/мл), що на 3,7% (2,71 пг/мл) вище ніж до лікування (рис. 4.1 А), середньогруповий показник ІЛ-6 підвищився з $(12,9 \pm 1,45$ пг/мл) до $(14,0 \pm 1,98$ пг/мл), що на 8,5% (1,1 пг/мл) вище ніж до лікування (рис. 4.1 Б), середньогруповий показник вч-СРБ підвищився з $(13,74 \pm 0,85$ МО/л) до $(14,16 \pm 1,89$ МО/л), що на 5,4% (0,73 МО/л) вище ніж до лікування (рис. 4.1 В).

Досліджуючи ефективність проведеного лікування в II групі хворих, які отримували додатково до стандартного лікування псоріазу піоглітазон по 15 мг на добу протягом 26 тижнів, було відмічено статистично значиме зниження середньогрупового показника індексу PASI протягом всього лікування. Через 2 тижні лікування в стаціонарі середньогруповий показник індексу PASI знизився на 52% з $(21,6 \pm 1,5$ балів) до $(10,37 \pm 1,2$ балів), через 4 тижні - на 73% з $(21,6 \pm 1,5$ балів) до $(5,9 \pm 0,8$ балів) та через 26 тижнів, під час наступного загострення, дорівнював $18,6 \pm 1,75$ бали, що на 3 бали (13,8%) нижче, ніж до початку лікування.

Середньогруповий показник ДІЯЖ за 2 тижні лікування в стаціонарі знизився на 35,5% з $(20,3 \pm 0,6)$ до $(13,1 \pm 0,5$ балів), через 4 тижні на 68% з $(20,3 \pm 0,6)$ до $(6,5 \pm 0,5$ балів) та через 26 тижнів, під час наступного загострення дорівнював $17,2 \pm 0,6$, що на 3 бали (15%) нижче ніж до початку лікування (табл. 4.1). При подальшому дослідженні спостерігалось зниження кількості рецидивів псоріазу за рік у порівнянні з попереднім роком. Так, рецидив псоріазу 1 раз на рік відмічали 6 хворих, рецидив псоріазу 2 рази на рік відмічали 13 хворих, рецидив псоріазу 3 і більше рази на рік відмічав 1 хворий (табл. 4.2).

При дослідженні антропометричних показників та розрахунку ІМТ не спостерігалось статистично значимих змін цього показника на протязі всього лікування (табл. 4.1).

При дослідженні показників СЗ через 26 тижнів лікування спостерігалось статистично значиме зниження усіх показників. Середньогруповий показник ІЛ-33 знизився з $(73,98 \pm 7,0$ пг/мл) до $(47,53 \pm 6,4$

пг/мл), що на 35,7% (26,45 пг/мл) нижче ніж до лікування (рис. 4.1 А), середньогруповий показник ІЛ-6 знизився з $(12,97 \pm 1,8$ пг/мл) до $(8,36 \pm 0,91$ пг/мл), що на 35,5% (4,61 пг/мл) нижче ніж до лікування (рис. 4.1 Б), середньогруповий показник вч-СРБ знизився з $(13,26 \pm 1,5$ МО/л) до $(8,06 \pm 0,89$ МО/л), що на 39,2% (5,2 МО/л) нижче ніж до лікування (рис. 4.1 В).

Порівнюючи ефективність проведеного лікування в II групі хворих, які додатково до стандартної терапії отримували піоглітазон по 15 мг на добу протягом 26 тижнів, відмічалось статистично значиме зниження індексу PASI, ДІЯЖ, кількості рецидивів псоріазу за рік та показників СЗ у порівнянні із контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу. Таким чином в II групі хворих, які додатково до стандартної терапії отримували піоглітазон по 15 мг на добу протягом 26 тижнів, через 2 тижні лікування індекс PASI знизився на 85%, через 4 тижні в 1,8 рази, через 26 тижнів лікування, під час наступного загострення псоріазу, на 36% порівняно з I контрольною групою, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу (табл. 4.1).

ДІЯЖ через 2 тижні лікування знизився на 49,6%, через 4 тижні в 2,7 рази, через 26 тижнів лікування, під час наступного загострення псоріазу, на 26% порівняно з I контрольною групою, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу (табл. 4.1).

Спостерігалось зниження частоти рецидивів псоріазу за рік у порівнянні із контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу (табл. 4.2).

Спостерігалось статистично значиме зниження СЗ за показниками: ІЛ-33 на 60,6%, ІЛ-6 на 76,4% та вч-СРБ на 36,5% порівняно з контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу (рис. 4.1 А, Б, В).

Досліджуючи ефективність проведеного лікування в III групі хворих, які отримували додатково до стандартного лікування псоріазу піоглітазон по 30 мг на добу протягом 26 тижнів, було відмічено статистично значиме зниження

середньогрупового показника індексу PASI протягом всього лікування. Через 2 тижні лікування в стаціонарі середньогруповий показник індексу PASI знизився на 64% з $(21,6 \pm 1,4)$ балів до $(7,8 \pm 1,2)$ балів, через 4 тижні на 79% з $(21,6 \pm 1,4)$ балів до $(4,4 \pm 0,5)$ балів та через 26 тижнів, під час наступного загострення дорівнював $14,5 \pm 1,2$ бали, що на 7,1 бали (32,8%) нижче, ніж до початку лікування (табл. 4.1).

Середньогруповий показник ДІЯЖ за 2 тижні лікування в стаціонарі знизився на 42% з $(20,35 \pm 0,7)$ до $(11,8 \pm 0,6)$ балів, через 4 тижні на 78,8% з $(20,35 \pm 0,7)$ до $(4,3 \pm 0,4)$ балів та через 26 тижнів, під час наступного загострення дорівнював $14,1 \pm 0,5$, що на 6,2 бали (30,7%) нижче ніж до початку лікування (табл. 4.2).

При подальшому дослідженні спостерігалось статистично значиме зниження кількості рецидивів псоріазу за рік у порівнянні з попереднім роком. Так, рецидив псоріазу 1 раз на рік відмічали 13 хворих, рецидив псоріазу 2 рази на рік не відмічали 7 хворих, рецидив псоріазу 3 і більше рази на рік не відмічалось у жодного хворого (табл. 4.2). При дослідженні антропометричних показників та розрахунку ІМТ не спостерігалось статистично значимих змін цього показника на протязі всього лікування.

При дослідженні показників СЗ через 26 тижнів лікування спостерігалось статистично значиме зниження усіх показників. Середньогруповий показник ІЛ-33 знизився з $(73,33 \pm 7,8)$ пг/мл до $(23,2 \pm 3,9)$ пг/мл, що на 68,4% ($61,33$ пг/мл) нижче ніж до лікування (рис. 4.1 А), середньогруповий показник ІЛ-6 знизився з $(13,04 \pm 1,48)$ пг/мл до $(6,64 \pm 1,4)$ пг/мл, що на 49,1% ($9,46$ пг/мл) нижче ніж до лікування (рис. 4.1 Б), середньогруповий показник вч-СРБ знизився з $(13,51 \pm 1,08)$ МО/л до $(5,8 \pm 0,74)$ МО/л, що на 57,1% ($5,2$ МО/л) нижче ніж до лікування (рис. 4.1 В).

Порівнюючи ефективність проведеного лікування з I-контрольною групою хворих, які отримували стандартне лікування псоріазу та II групою хворих, які отримували додатково до стандартного лікування псоріазу ІІІ по 15 мг на добу протягом 26 тижнів, спостерігалось статистично значиме

зниження усіх показників в досліджуваній групі. В досліджуваній групі хворих, які додатково до стандартної терапії отримували ПГ по 30 мг на добу протягом 26 тижнів відмічалось зниження індексу PASI через 2 тижні лікування на 32% порівняно з II групою хворих, які додатково отримували ПГ по 15 мг на добу та в 1,4 рази порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію псоріазу. Через 4 тижні лікування спостерігалось зниження індексу PASI на 34% порівняно з II групою хворих, які додатково отримували ПГ по 15 мг на добу та в 2,8 рази порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію псоріазу. При дослідженні відповідного показника через 26 тижнів лікування, під час наступного загострення псоріазу, спостерігалось зниження індексу PASI в досліджуваній групі хворих на 28% порівняно з II групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували ПГ по 15 мг на добу та на 36,5% порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу (табл. 4.1).

В досліджуваній групі хворих, які додатково до стандартної терапії отримували ПГ по 30 мг на добу протягом 26 тижнів відмічалось зниження ДІЯЖ через 2 тижні лікування на 11% порівняно з II групою хворих, які додатково отримували ПГ по 15 мг на добу на 66% порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію псоріазу. Через 4 тижні лікування спостерігалось зниження ДІЯЖ на 51% порівняно з II групою хворих, які додатково отримували ПГ по 15 мг на добу та в 4 рази порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію псоріазу. При дослідженні відповідного показника через 26 тижнів лікування, під час наступного загострення псоріазу, спостерігалось зниження ДІЯЖ в досліджуваній групі хворих на 22,3% порівняно з II групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували ПГ по 15 мг на добу та на 54% порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу (табл. 4.1).

Спостерігалось статистично значиме зниження частоти рецидивів

псоріазу за рік у порівнянні з II групою хворих, які додатково отримували ПГ по 15 мг на добу та з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу (табл. 4.2).

Порівнюючи показники СЗ спостерігалось статистично значиме зниження рівня середньогрупових показників ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ у порівнянні з II групою хворих, які додатково отримували ПГ по 15 мг на добу та з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу. ІЛ-33 знизився на 25% порівняно із II групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували ПГ по 15 мг на добу протягом 26 тижнів та в 1,1 рази порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію псоріазу (рис. 4.1 А). ІЛ-6 знизився на 26% порівняно з II групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували ПГ по 15 мг на добу та в 1,1 рази порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію псоріазу (рис. 4.1 Б). Вч-СРБ знизився на 39% порівняно з II групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували ПГ по 15 мг на добу та в 1,4 рази порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію псоріазу (рис. 4.1 В).

Досліджуючи ефективність проведеного лікування в IV групі хворих, які отримували додатково до стандартного лікування псоріазу ПГ по 45 мг на добу протягом 26 тижнів було відмічено статистично значиме зниження середньогрупового показника індексу PASI та ДІЯЖ протягом всього лікування. Через 2 тижні лікування в стаціонарі середньогруповий показник індексу PASI знизився на 73% з $(21,8 \pm 1,6)$ балів до $(5,9 \pm 0,5)$ балів, через 4 тижні - на 90,3% з $(21,8 \pm 1,6)$ балів до $(2,12 \pm 0,2)$ балів та через 26 тижнів, під час наступного загострення, дорівнював $11,6 \pm 1,05$ балів, що на 10,2 бали (46,8%) нижче ніж до початку лікування (табл. 4.1).

За 2 тижні лікування в стаціонарі середньогруповий показник ДІЯЖ знизився на 47,4% з $(20,35 \pm 0,5)$ до $(10,7 \pm 0,4)$ балів, через 4 тижні на 89,2% з $(20,35 \pm 0,5)$ до $(2,2 \pm 0,4)$ балів та через 26 тижнів, під час наступного

загострення дорівнював $10,8 \pm 0,6$, що на 9,5 бали (46,9%) нижче ніж до початку лікування (табл. 4.1).

При подальшому дослідженні спостерігалось статистично значиме зниження кількості рецидивів псоріазу за рік у порівнянні з попереднім роком. Так, рецидив псоріазу 1 раз на рік відмічали 16 хворих, рецидив псоріазу 2 рази на рік не відмічали 4 хворих, рецидив псоріазу 3 і більше рази на рік не відмічалось у жодного хворого (табл. 4.2).

Досліджуючи антропометричні показники та розраховуючи ІМТ не спостерігалось статистично значимих змін відповідного показника на протязі всього лікування.

При дослідженні показників СЗ через 26 тижнів лікування спостерігалось статистично значиме зниження усіх показників. Середньогруповий показник ІЛ-33 знизився з $(73,81 \pm 8,53)$ пг/мл до $(12 \pm 2,27)$ пг/мл, що на 83,7% ($26,28$ пг/мл) нижче ніж до лікування (рис. 4.1 А), середньогруповий показник ІЛ-6 знизився з $(13,13 \pm 1,48)$ пг/мл до $(3,67 \pm 0,74)$ пг/мл, що на 72% ($6,4$ пг/мл) нижче ніж до лікування (рис. 4.1 Б), середньогруповий показник вч-СРБ знизився з $(13,74 \pm 0,85)$ МО/л до $(3,19 \pm 0,54)$ МО/л, що на 76,8% ($10,32$ МО/л) нижче ніж до лікування (рис. 4.1 В).

Порівнюючи ефективність проведеного лікування з I-контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію псоріазу та II і III групами хворих, які додатково до стандартної терапії отримували ПГ по 15 мг та 30 мг на добу протягом 26 тижнів, спостерігалось статистично значиме зниження усіх показників в досліджуваній групі. В досліджуваній групі хворих, які додатково до стандартної терапії отримували піоглітазон по 45 мг на добу протягом 26 тижнів, спостерігалось зниження індексу PASI через 2 тижні лікування на 32% порівняно з III групою хворих, які додатково отримували піоглітазон по 30 мг на добу, на 75,7% порівняно з II групою хворих, які додатково отримували піоглітазон по 15 мг на добу та в 2,3 рази порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування

псоріазу. Через 4 тижні спостерігалось зниження індексу PASI в 1,1 рази порівняно з III групою хворих, які додатково отримували піоглітазон по 30 мг на добу, в 1,8 рази порівняно з II групою хворих, які додатково отримували піоглітазон по 15 мг на добу та в 6,9 рази порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу. Через 26 тижнів, під час наступного загострення псоріазу, спостерігалось зниження індексу PASI на 25% порівняно з III групою хворих, які додатково отримували піоглітазон по 30 мг на добу, на 60% порівняно з II групою хворих, які додатково отримували піоглітазон по 15 мг на добу та в 1,2 рази порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу(табл. 4.1).

В досліджуваній групі хворих, які додатково до стандартної терапії отримували піоглітазон по 45 мг на добу протягом 26 тижнів, спостерігалось зниження ДІЯЖ через 2 тижні лікування на 10,3% порівняно з III групою хворих, які додатково отримували піоглітазон по 30 мг на добу, на 22,4% порівняно з II групою хворих, які додатково отримували піоглітазон по 15 мг на добу та на 83% порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу. Через 4 тижні спостерігалось зниження ДІЯЖ на 95% рази порівняно з III групою хворих, які додатково отримували піоглітазон по 30 мг на добу, в 3 рази порівняно з II групою хворих, які додатково отримували піоглітазон по 15 мг на добу та в 8 раз порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу. Через 26 тижнів, під час наступного загострення псоріазу, спостерігалось зниження ДІЯЖ на 30,7% порівняно з III групою хворих, які додатково отримували піоглітазон по 30 мг на добу, на 60% порівняно з II групою хворих, які додатково отримували піоглітазон по 15 мг на добу та в 2 рази порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу.

Спостерігалось статистично значиме зниження частоти рецидивів псоріазу за рік у порівнянні з II та III групами хворих, які додатково

отримували ПГ по 15 мг та 30 мг на добу та з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу (табл. 4.1).

Порівнюючи показники СЗ, спостерігалось статистично значиме зниження рівня середньогрупових показників ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ у порівнянні з II та III групами хворих, які додатково отримували ПГ по 15 мг та 30 мг на добу та з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу. ІЛ-33 знизився в 1.9 рази порівняно з III групою хворих, які додатково отримували ПГ по 30 мг один раз на добу, в 3.9 рази порівняно з II групою хворих, які додатково отримували ПГ по 15 мг на добу та в 6,1 рази порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу (рис. 4.1 А). ІЛ-6 знизився в 1,8 рази порівняно з III групою хворих, які додатково отримували ПГ по 30 мг на добу, в 2,3 рази порівняно з II групою хворих, які додатково отримували ПГ по 15 мг на добу та в 3,8 рази порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію псоріазу (рис. 4.1 Б). Вч-СРБ знизився в 1,8 рази порівняно з III групою хворих, які додатково отримували ПГ по 30 мг на добу, в 2,5 рази порівняно з II групою хворих, які додатково отримували ПГ по 15 мг на добу та в 4,4 рази порівняно з I контрольною групою, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу (рис. 4.1 В).

Дослідження ефективності застосування піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня на локальному рівні проводили шляхом гістохімічного та імуногістохімічного дослідження M1 та M2 макрофагів ураженої псоріазом шкіри.

Біоптати ураженої псоріазом шкіри отримували шляхом панч-біопсії псоріатичних бляшок з ділянок шкіри нижніх кінцівок. Забір матеріалу проводили на початку лікування та на 28-й день лікування. На біоптатах шкіри проводили гістологічне дослідження зразків шкіри та поглиблене описове імуногістохімічне дослідження субпопуляцій M1/M2 макрофагів.

Патоморфологічна картина зразків ураженої псоріазом шкіри у всіх групах хворих до початку лікування мала типові для даного захворювання ознаки. В зразках шкіри були виявлені характерні зміни епідермісу: накопичення нейтрофільних гранулоцитів у паракератичному роговому шарі епідермісу або під ним (мікроабсцеси Мунро); потовщення епідермісу з проростанням подовжених та збільшених сосочків дерми (папіломатоз); розширені повнокровні капіляри у сосочках дерми оточені запальними інфільтратами різного ступеня щільності; набряк сосочкового та сітчастого шарів дерми; потоншення епідермісу над верхівками подовжених сосочків дерми, яке характерне для прогресуючої стадії псоріазу та клінічно проявляється точковою кровотечею при пошкрябуванні поверхні псоріатичної папули (симптом Ауспіца) (рис. 4.2); гіперкератоз; порушення процесів кератинізації у вигляді паракератозу та зникнення зернистого шару; регулярний акантоз, часто із зубчастими гребнями епідермісу; лімфогістоцитарні інфільтрати різної щільності розташовані субепідермально та в сосочках дерми (рис. 4.3, 4.4).

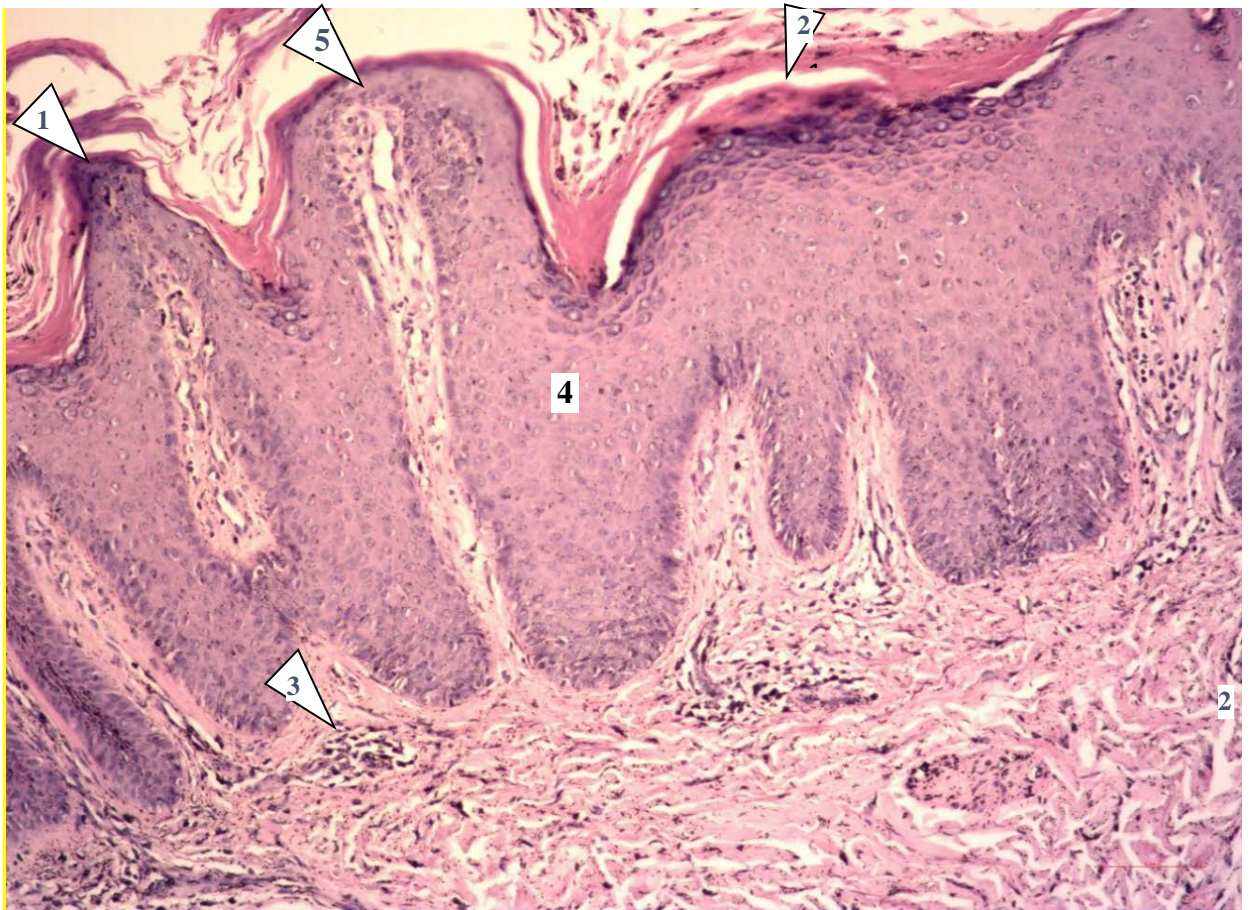


Рис. 4.2. Патоморфологія шкіри, ураженої псоріазом: мікроабсцеси Мунро (1), набряк (2), лімфогістіоцитарний інфільтрат (3), розширені та подовжені сосочки дерми – папіломатоз (4), потонщення епідермісу над верхівками подовжених сосочків дерми (5). Зabarвлення гематоксилін-еозин., зб.×400

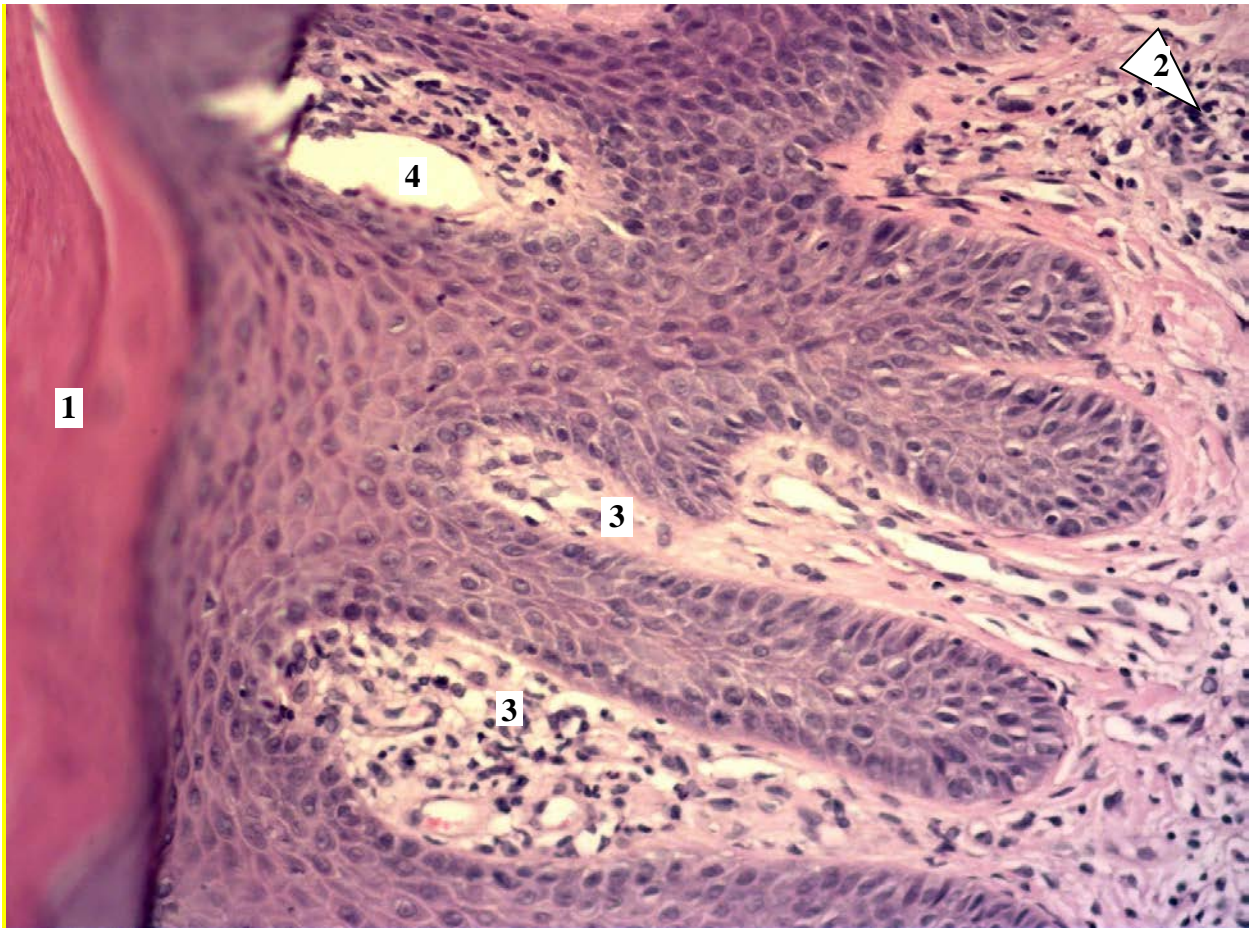


Рис. 4.3. Патоморфологія шкіри, ураженої псоріазом: гіперкератоз (1), лімфогістіоцитарний інфільтрат (2), розширені та подовжені сосочки дерми - папіломатоз (3), розширені капіляри у дермальних сосочках (4). Забарвлення гематоксилін-еозин., зб.×400.



Рис. 4.4. Патоморфологія шкіри, ураженої псоріазом: набряк (1), гіперкератоз (2), розширені та подовжені сосочки дерми - папіломатоз (3), розширені капіляри у дермальних сосочках (4), паракератоз (5). Забарвлення гематоксилін-еозин., зб.×400

Для дослідження субпопуляції M1/M2 макрофагів визначали CD68, що є біомаркером, функціонально важливим для M1 макрофагів, його несуть моноцити і тканинні макрофаги людини, також пухлинно-асоційовані макрофаги. CD163 вважається маркером M2 макрофагів [249]. Таким чином, ми трактували CD68+ клітини як морфологічний еквівалент M1 макрофагів, а CD163+ клітини як морфологічний еквівалент M2 макрофагів. При патології сприяти запаленню здатні M1 і M2 макрофаги. M1 макрофаги сприяють запаленню при ряді інфекцій, а M2 макрофаги – при алергіях та інвазії гельмінтами.

При псоріатичному ураженні шкіри, загальні характеристики CD68+, CD163+ полягали в наступному. Імунореактивність спостерігалася у вигляді коричневого зернистого забарвлення клітин, що виявляло їх різний розмір та особливості форми. CD68+ клітини (рис. 4.5) та CD163+ клітини (рис. 4.6) в ураженій псоріазом шкірі локалізувалися у дермальних сосочках і глибших відділах дерми, уздовж і навколо розширених поверхневих судин, а також у складі лімфогістіоцитарних інфільтратів. Найбільша кількість імунопозитивних клітин відмічена у сосочковому та сітчастому шарах дерми.

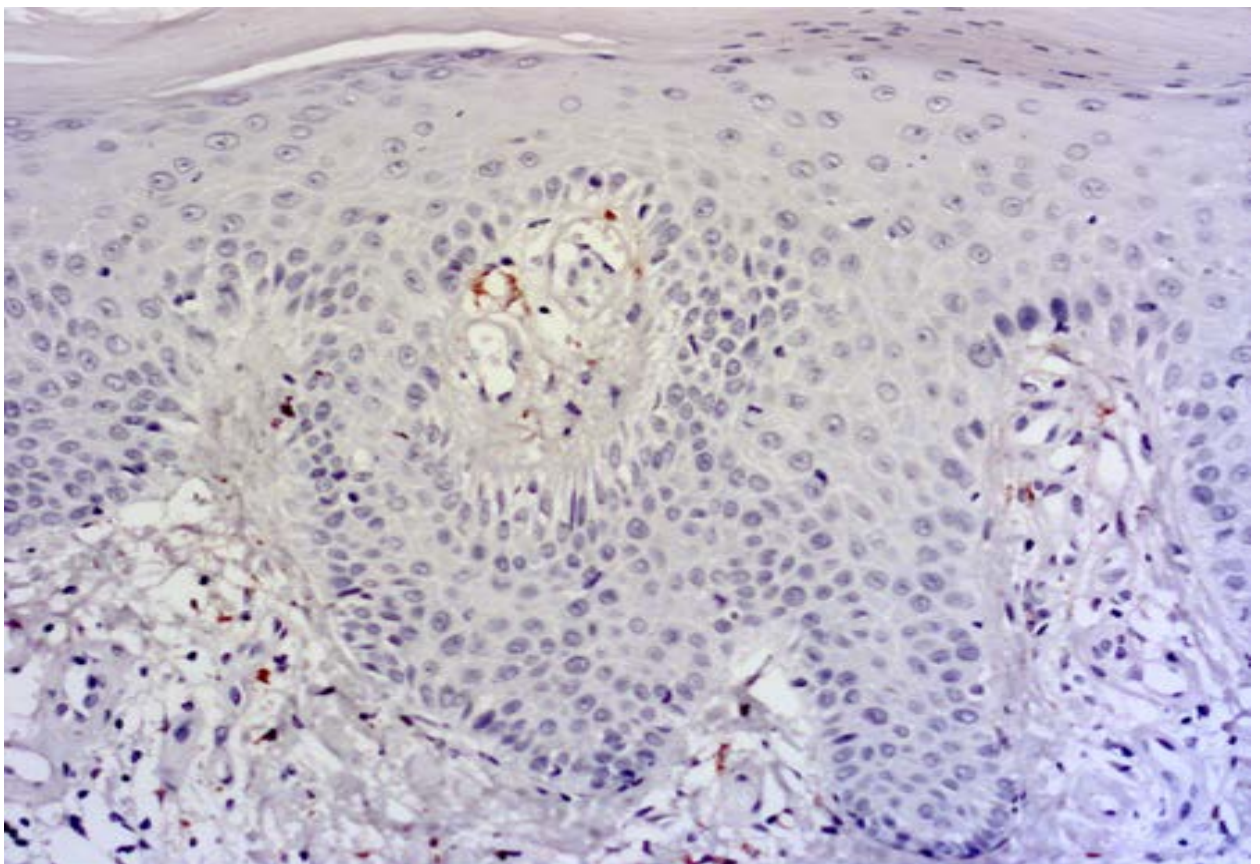


Рис. 4.5 CD68+ клітини у біоптаті псоріатичної бляшки до лікування. CD68+ клітини досить щільно представлені в сосочках дерми, оточують судини. Контрастування: гемалаун Майєра, зб.×400

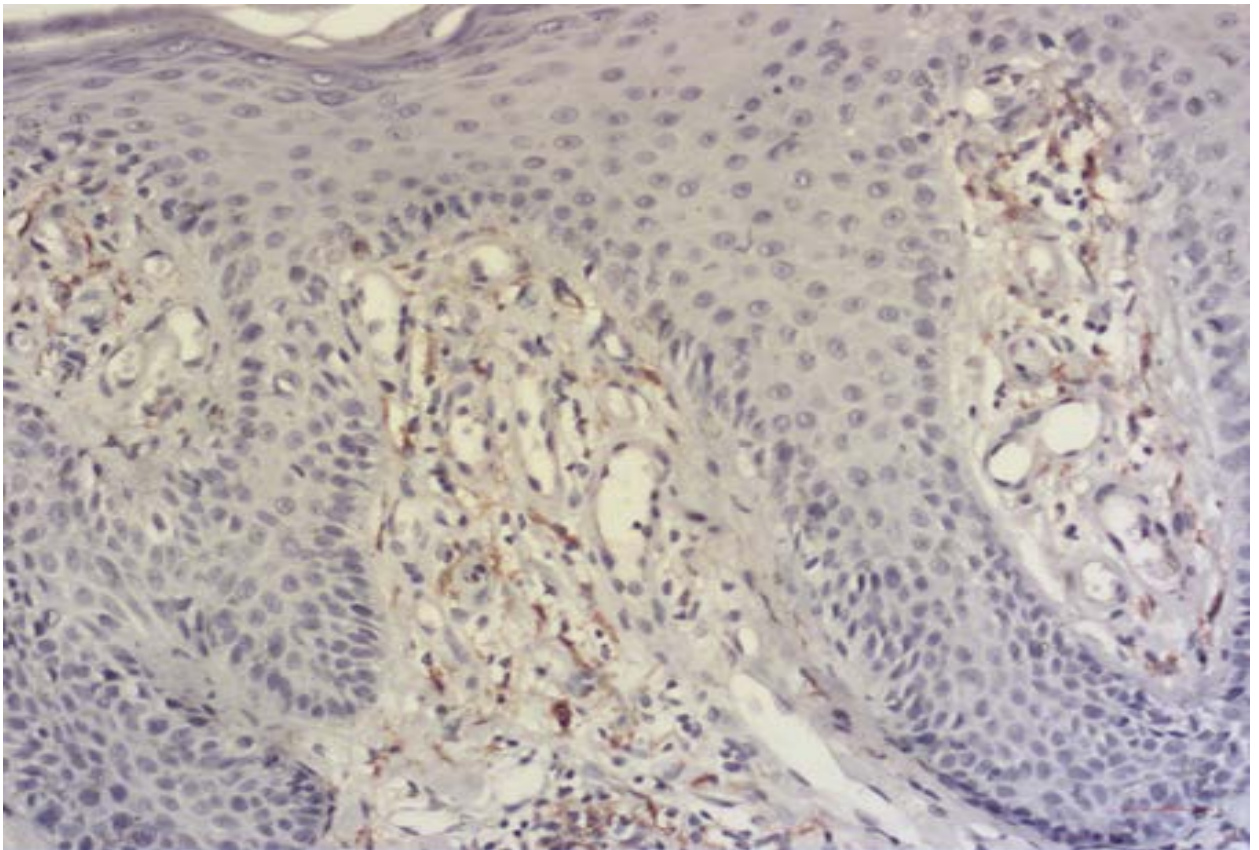


Рис. 4.6. Імуногістохімічне виявлення CD163+ клітин (А) та CD68+ клітини у біоптаті псоріатичної бляшки до лікування (Б). CD163+ та CD68+ клітини досить щільно представлені в сосочках дерми, оточують судини. Контрастування: гемалаун Майєра, зб.×400

Візуально переважали за чисельністю CD163+ клітини. Оцінка співвідношення CD68+/CD163+ клітин, отримана статистичним методом Т-тест для залежних перемінних, підтвердила достовірно більшу щільність інфільтрації саме CD163+ клітин ($p=0,0002$), порівняно з CD68+ клітинами (рис. 4.7), але достовірної кореляції між цими кількісними показниками у дослідженні не підтверджено.

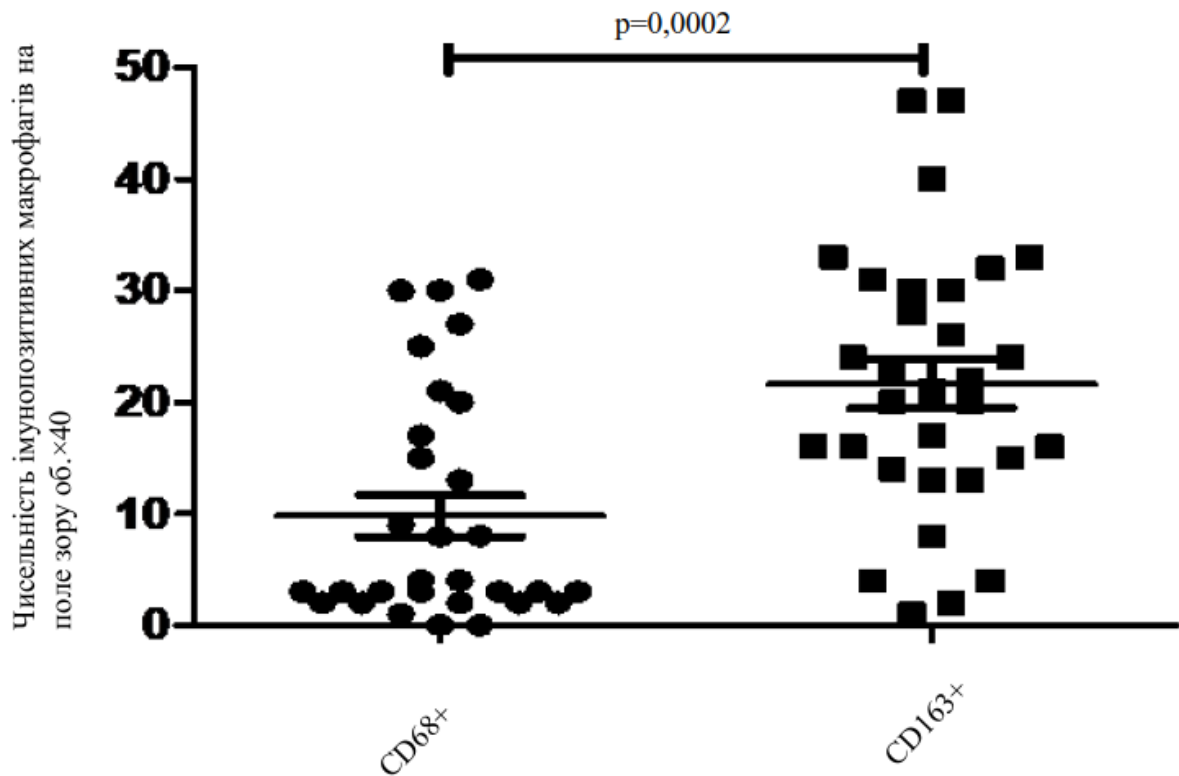


Рис. 4.7. Співвідношення CD68+/CD163+ клітин в ураженій псоріазом шкірі. Т-тест для залежних перемінних

Середня кількість CD68+ становила 10 клітин (на поле зору сосочкового та сітчастого шарів дерми), 95% конфіденційний інтервал (6 – 14), тоді як кількість CD163+ клітин становила 22 клітини, 95% конфіденційний інтервал (17 – 26).

Після лікування співвідношення субпопуляції макрофагів в II, III та IV групах хворих, які отримували додатково до лікування псоріазу піоглітазон по 15 мг, 30 мг та 45 мг відповідно, не змінилося, і CD163+ клітини переважали за кількістю над CD68+ клітинами ($p=0,0002$, Метод Вілкоксона) (рис. 4.8).

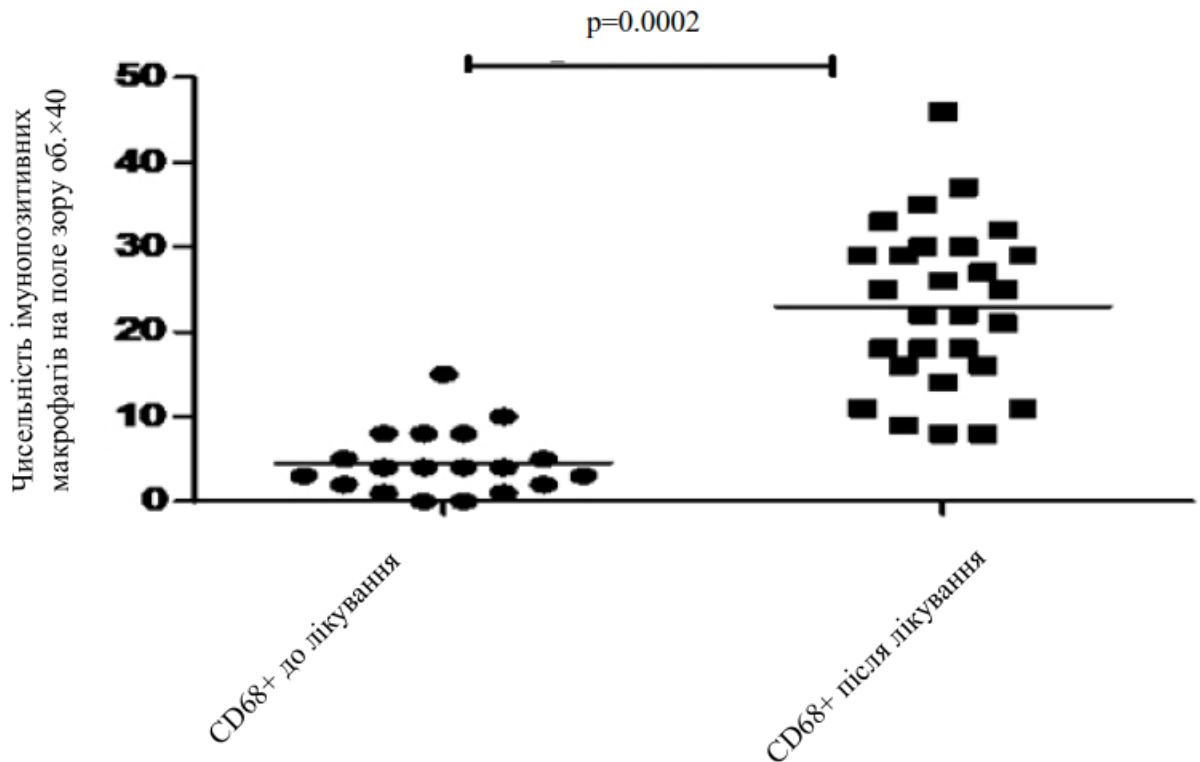
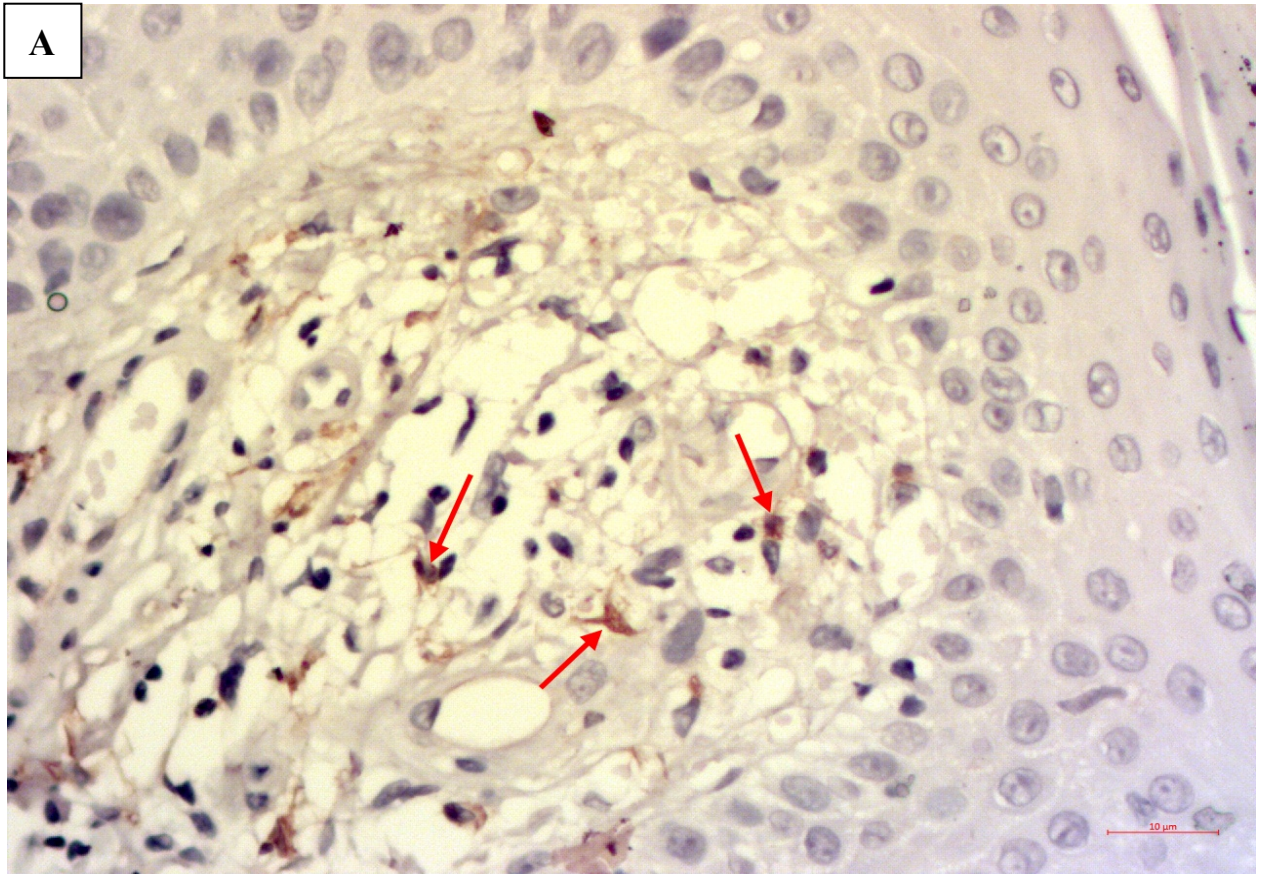


Рис. 4.8. Порівняння кількісних показників CD68+ та CD163+ клітин в ураженій псоріазом шкірі після лікування піоглітазоном у різних дозах. Знаковий ранговий критерій Вілкоксона для узгоджених пар

Численніші CD163+ клітини при псоріазі спостерігалися щонайменше у вигляді двох форм: дрібні з маленьким ядром, як у лімфоцита, та відносно крупні розгалужені клітини. Ці різновиди клітин збереглися і після лікування. Обидва типи клітин були локалізовані принципово в тих самих ділянках та мали різну форму в залежності від положення. Так, дещо крупніші клітини спостерігались на верхівках сосочків, тоді як дрібніші клітини спостерігались у складі лімфогістіоцитарних інфільтратів, та/або сплюснені веретеноподібні - у сітчастому шарі дерми. Характерна локалізація - уздовж судин дермальних сосочків, відзначена саме для CD163+ клітин, де вони утворювали так звану першу лінію, порівняно з CD68+ клітинами. В свою чергу CD68+ клітини зустрічалися у різних формах і розмірах, дещо менше їх було у складі інфільтратів, ретикулярно були присутні у дермальних сосочках, інколи не в усіх, та навколо капілярів.

Морфологічне порівняння CD163+ клітин до і після лікування не показало значних відмінностей в II та III групах хворих, які отримували додатково до лікування псоріазу піоглітазон по 15 мг, 30 мг відповідно (рис. 4.9 А, Б).



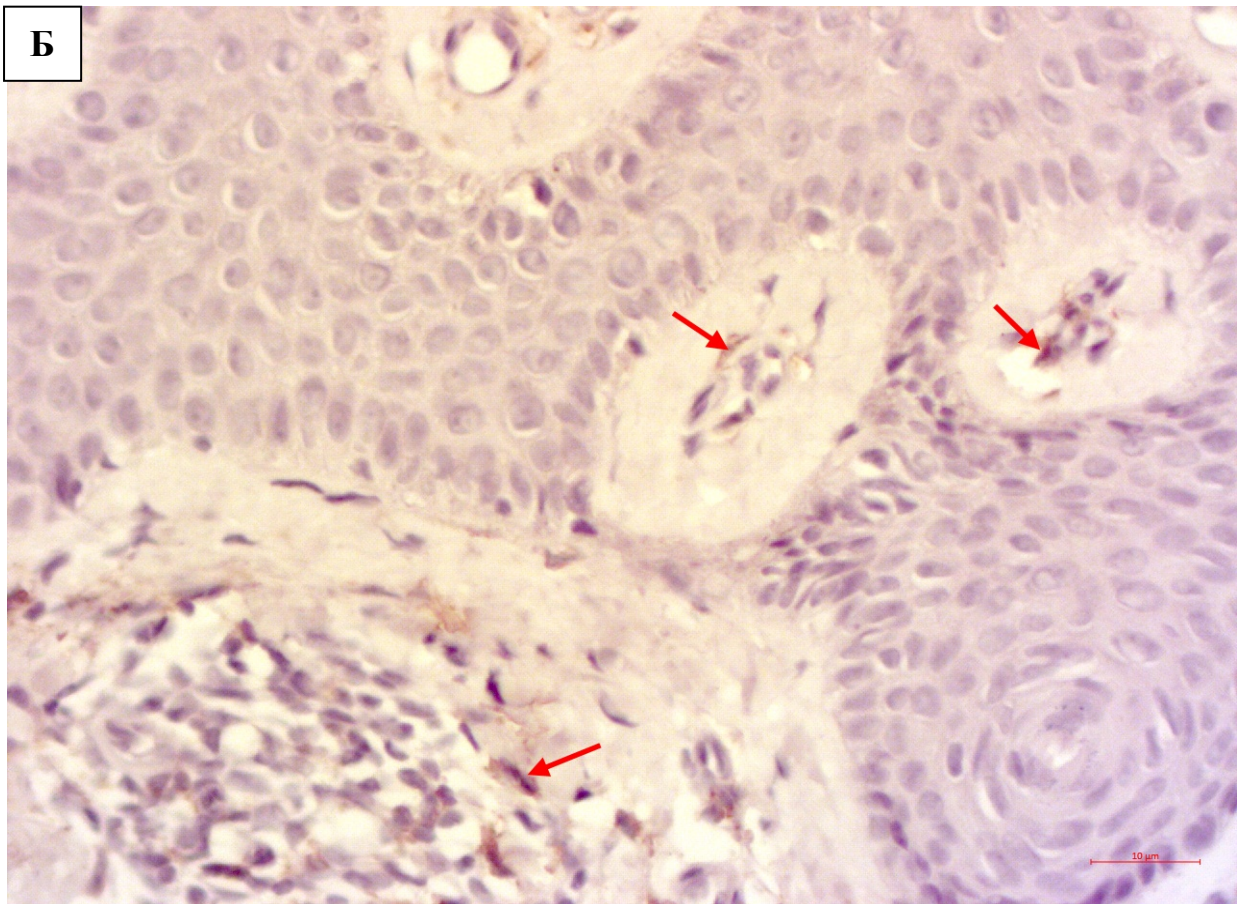


Рис. 4.9. Імуногістохімічне виявлення CD163+ клітин (стрілки) у біоптаті псоріатичної бляшки до (А) та після лікування (Б). CD163+ клітини досить щільно представлені в сосочках дерми, оточують судини. Контрастування: гемалаун Майєра, зб.×400

При дослідженні зразків шкіри після проведеного лікування в I групі хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу, спостерігалось статистично значиме збільшення кількості CD68+ клітин ($p < 0,05$), (рис. 4.10) тоді як збільшення кількості CD163+ клітин не виявило статистично значущих змін ($p > 0,05$) (рис. 4.11).

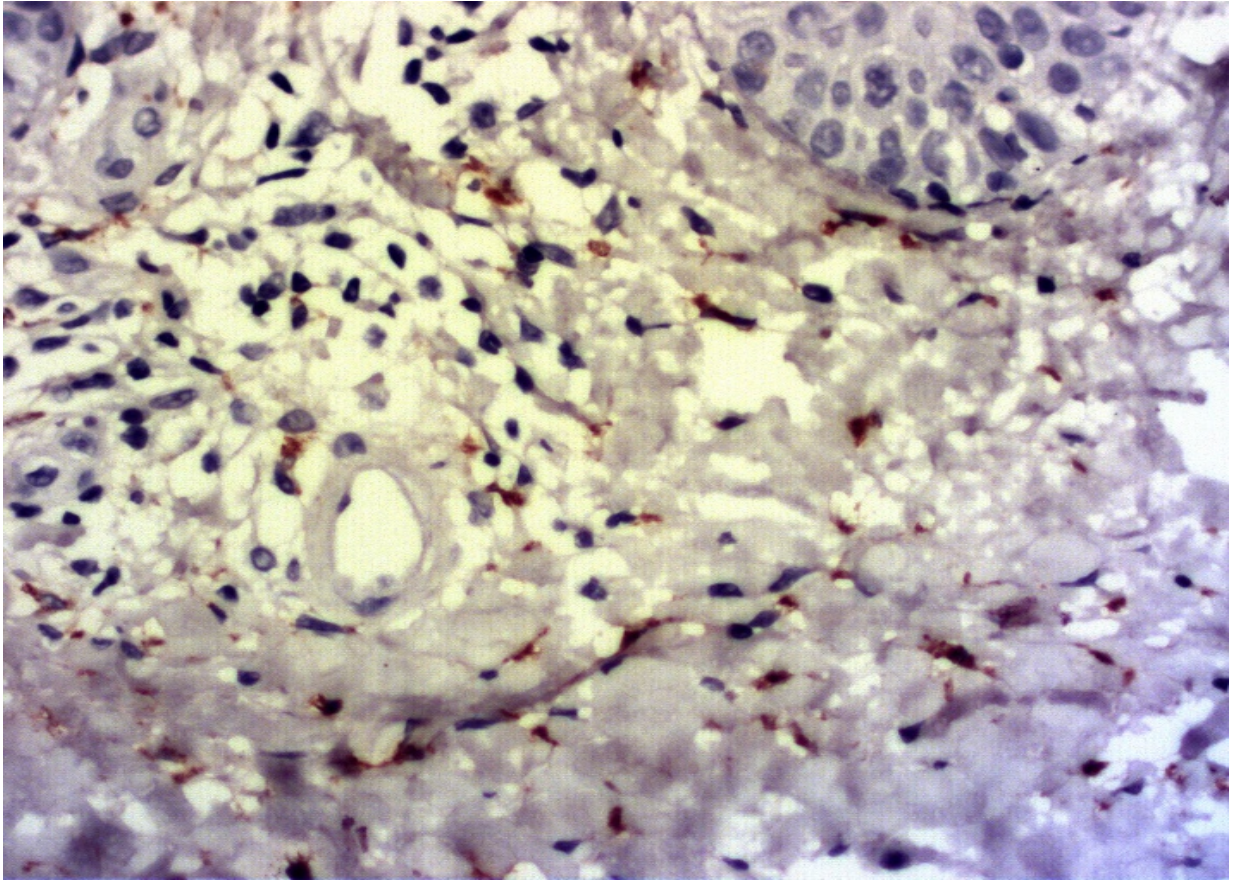


Рис. 4.10. Імуногістохімічне виявлення CD68+ клітини у біоптаті псоріатичної бляшки після лікування. Контрастування: гемалаун Майєра, зб.×400

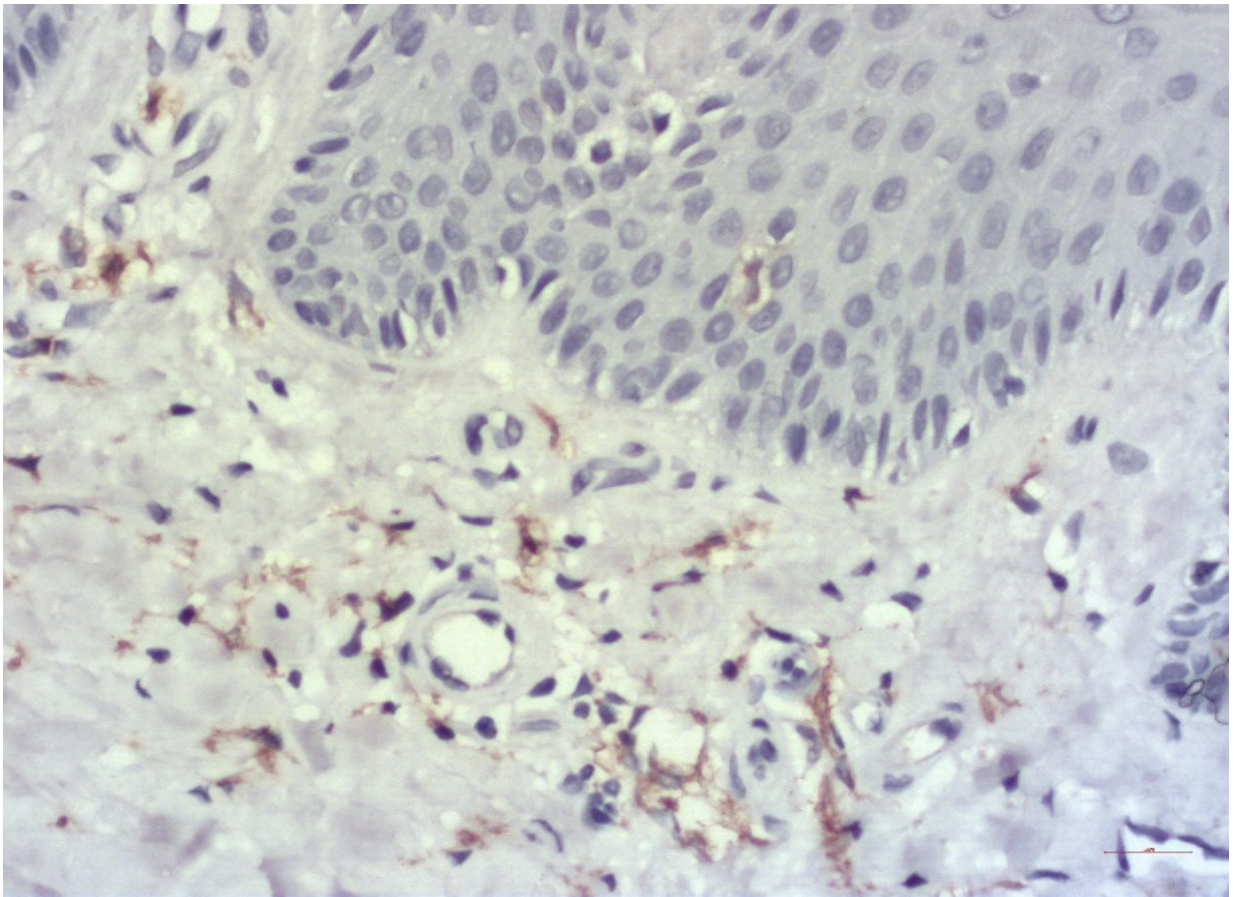


Рис. 4.11. Імуногістохімічне виявлення CD163+ клітин у біоптаті псоріатичної бляшки після лікування. Контрастування: гемалаун Майєра, зб.×400

При дослідженні зразків шкіри після проведеного лікування в II групі хворих, які отримували додатково до стандартного лікування псоріазу піоглітазон по 15 мг на добу, спостерігалось зниження кількості CD68+ клітин ($p > 0,05$), тоді як кількість CD163+ клітин залишилась майже незмінною ($p > 0,05$) (рис. 4.12 А, Б).

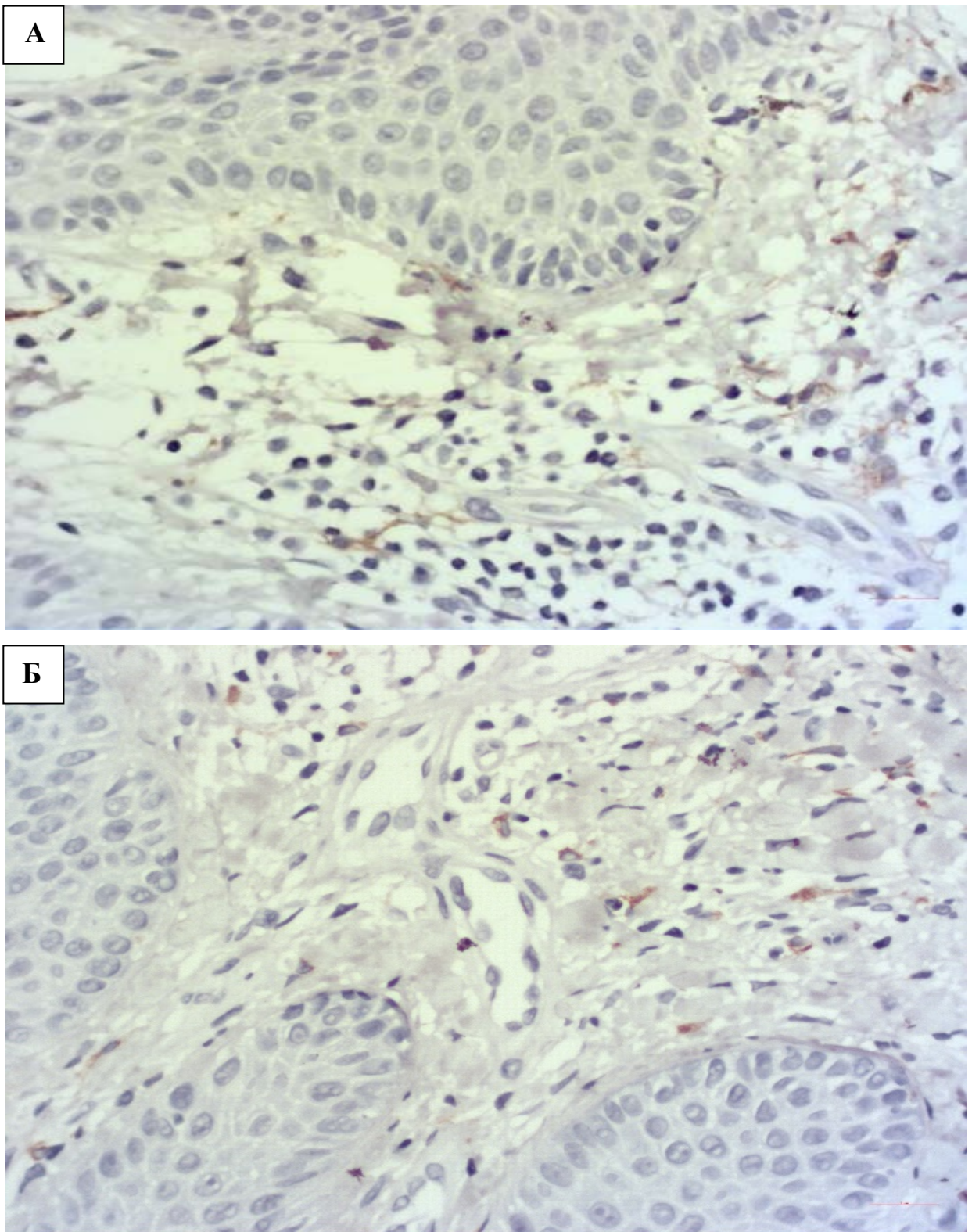
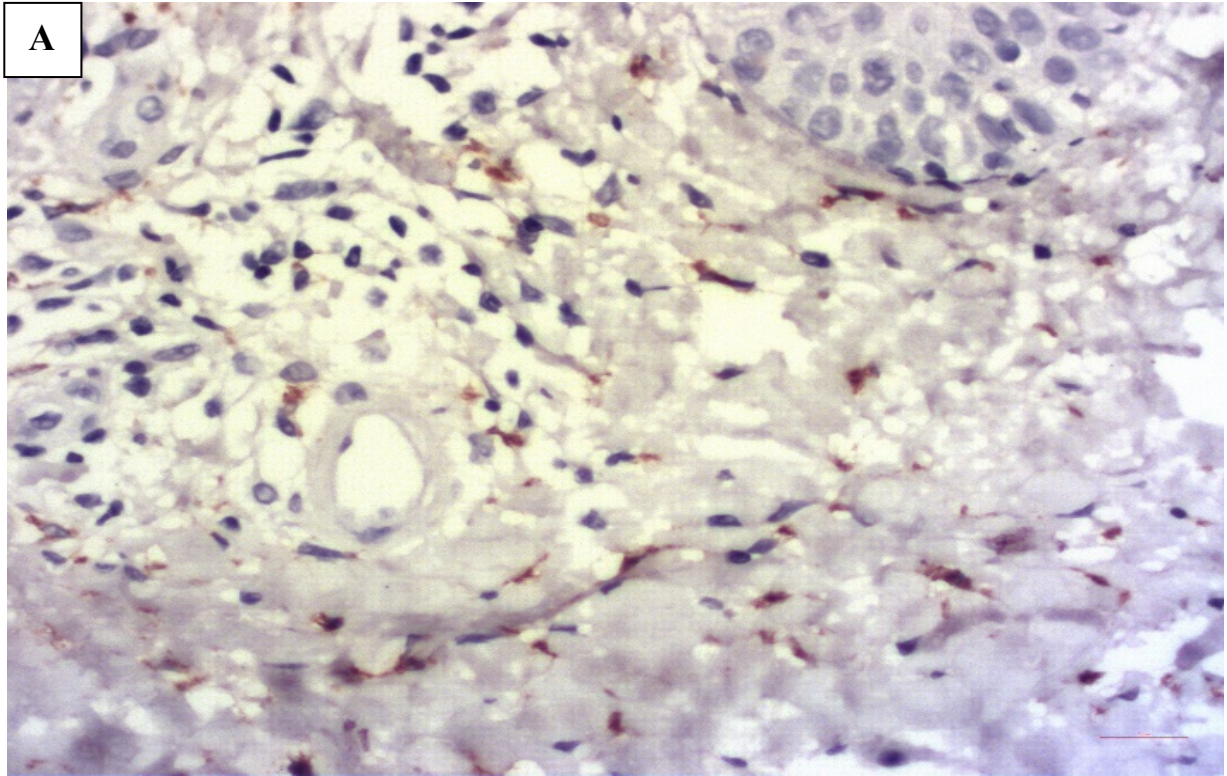


Рис. 4.12. Імуногістохімічне виявлення CD68+ клітин у біоптаті псоріатичної бляшки. CD68+ клітини до лікування (А). CD68+ клітини після лікування (Б). Контрастування: гемалаун Майєра, зб.×400

В III групі хворих, які отримували додатково до стандартного лікування псоріазу піоглітазон по 30 мг на добу протягом 26 тижнів, спостерігалось достовірне зниження CD68+ клітин ($p < 0,05$) (рис. 4.13 А, Б), тоді як кількість CD163+ клітин залишилась майже незмінною ($p > 0,25$) (рис. 4.14 А, Б).



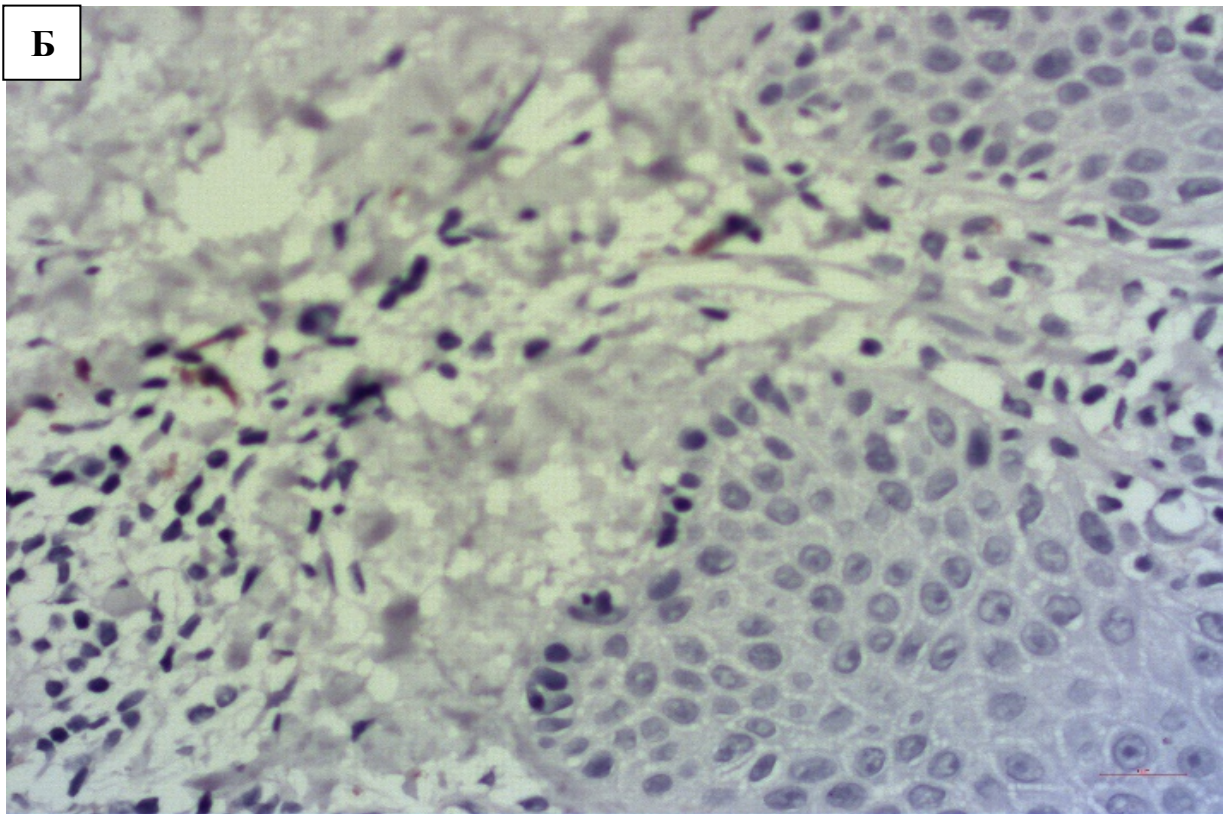


Рис. 4.13. Імуногістохімічне виявлення CD68+ клітин у біоптаті псоріатичної бляшки. CD68+ клітини до лікування (А). Поодинокі CD68+ клітини після лікування (Б). Контрастування: гемалаун Майєра, зб.×400

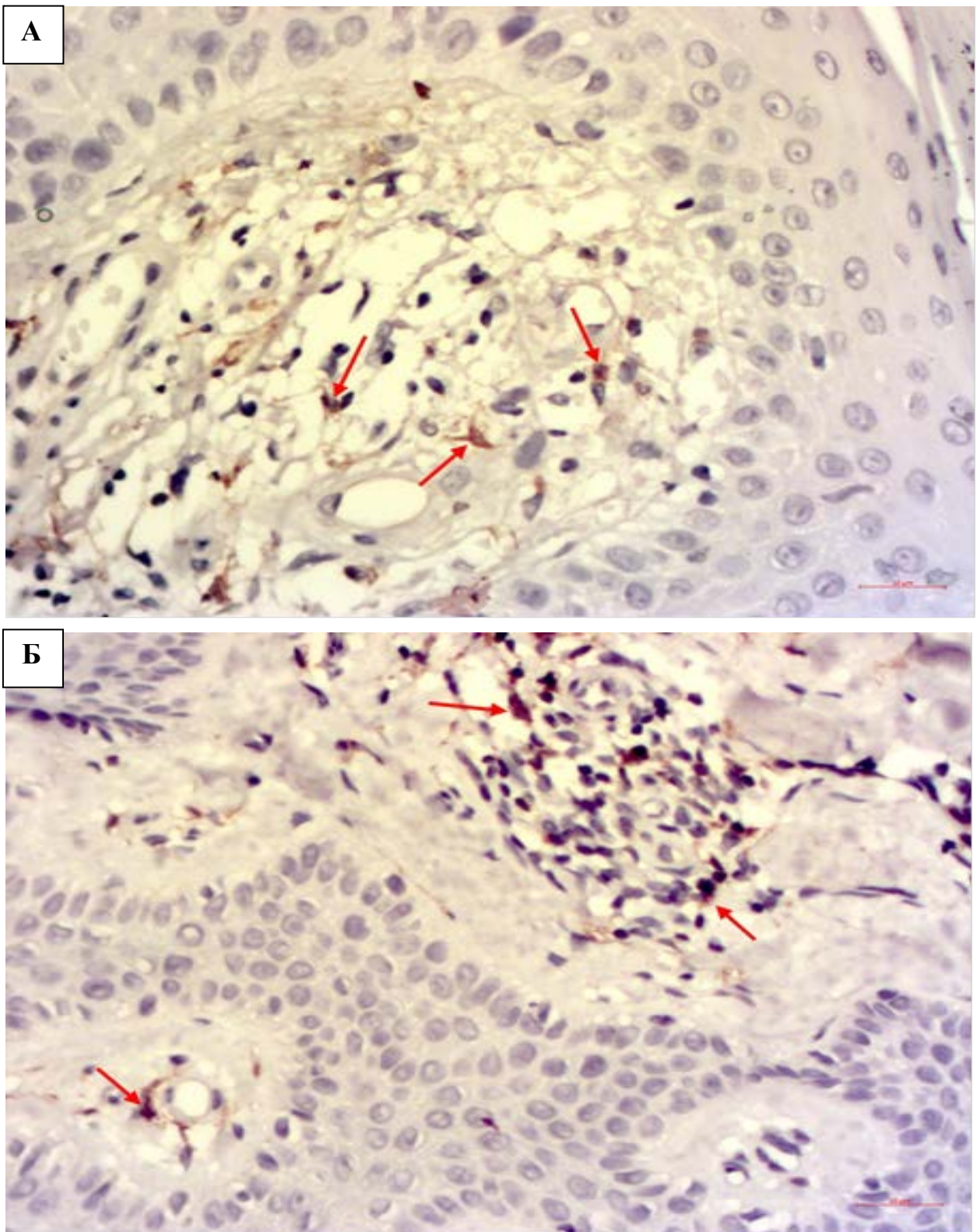


Рис. 4.14. Імуногістохімічне виявлення CD163+ клітин у біоптаті псоріатичної бляшки. CD163+ клітини до лікування (А). Поодинокі CD163+ клітини після лікування (Б). Контрастування: гемалаун Майєра, зб.×400

Таким чином, лікування 30 мг піоглітазону призвело до значного зменшення кількості CD68+ клітин з 95% конфіденційний інтервал (15-31) до 95% конфіденційний інтервал (3-8) (рис. 4.15).

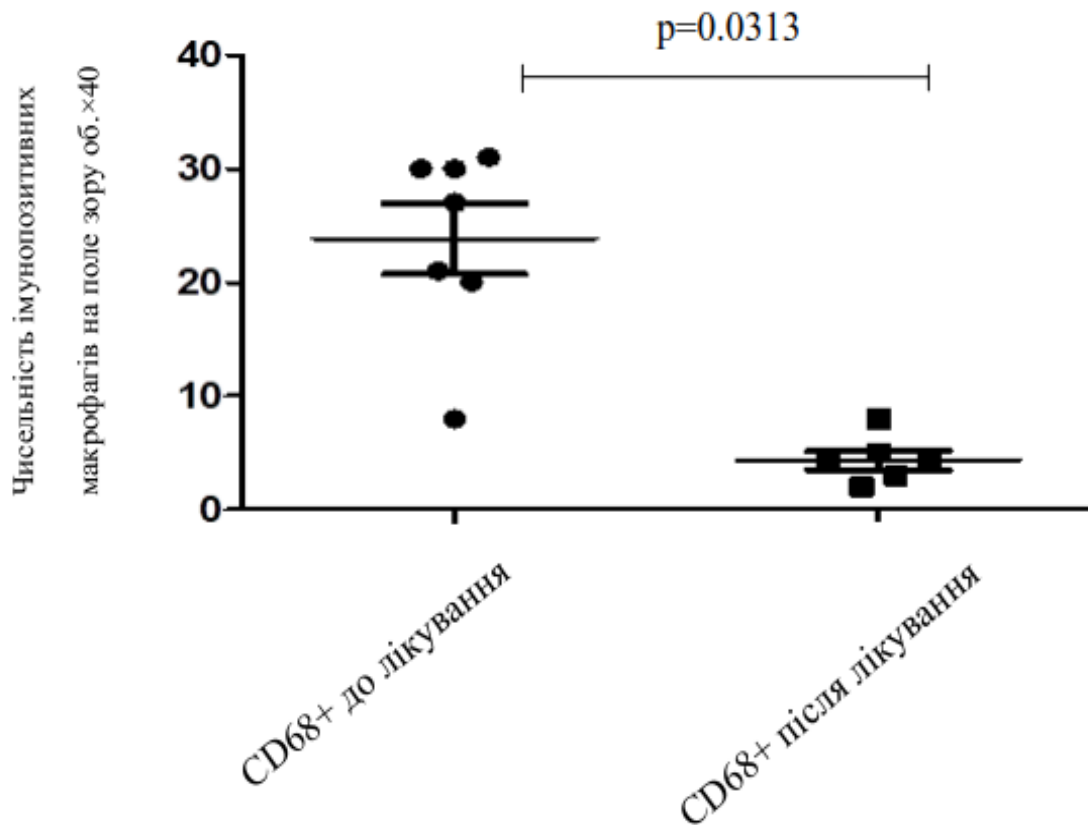


Рис. 4.15. Порівняння кількісних показників CD68+ клітин в ураженій псоріазом шкірі після лікування. Знаковий ранговий критерій Вілкоксона для узгоджених пар

Після проведеного лікування в IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії отримували піоглітазон по 45 мг на добу протягом 26 тижнів, спостерігалось достовірне зниження кількості CD68+ клітин ($p < 0,05$) (рис. 4.16 А, Б) та достовірне зниження кількості CD163+ клітин ($p < 0,05$) (рис. 4.17 А, Б).

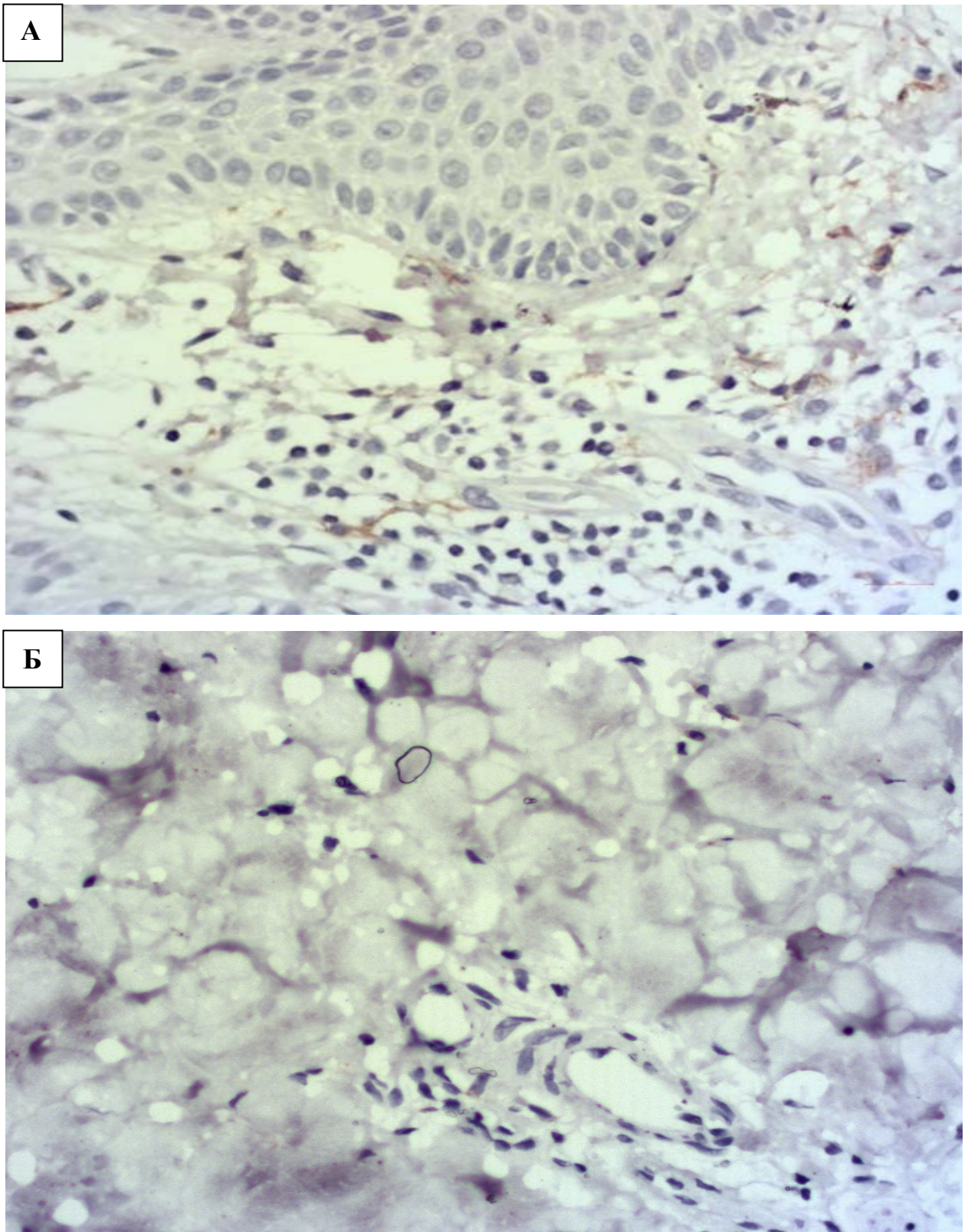


Рис. 4.16. Імуногістохімічне виявлення CD68+ клітин у біоптаті псоріатичної бляшки. CD68+ клітини до лікування (А). CD68+ клітини після лікування (Б). Контрастування: гемалаун Майєра, зб.×400

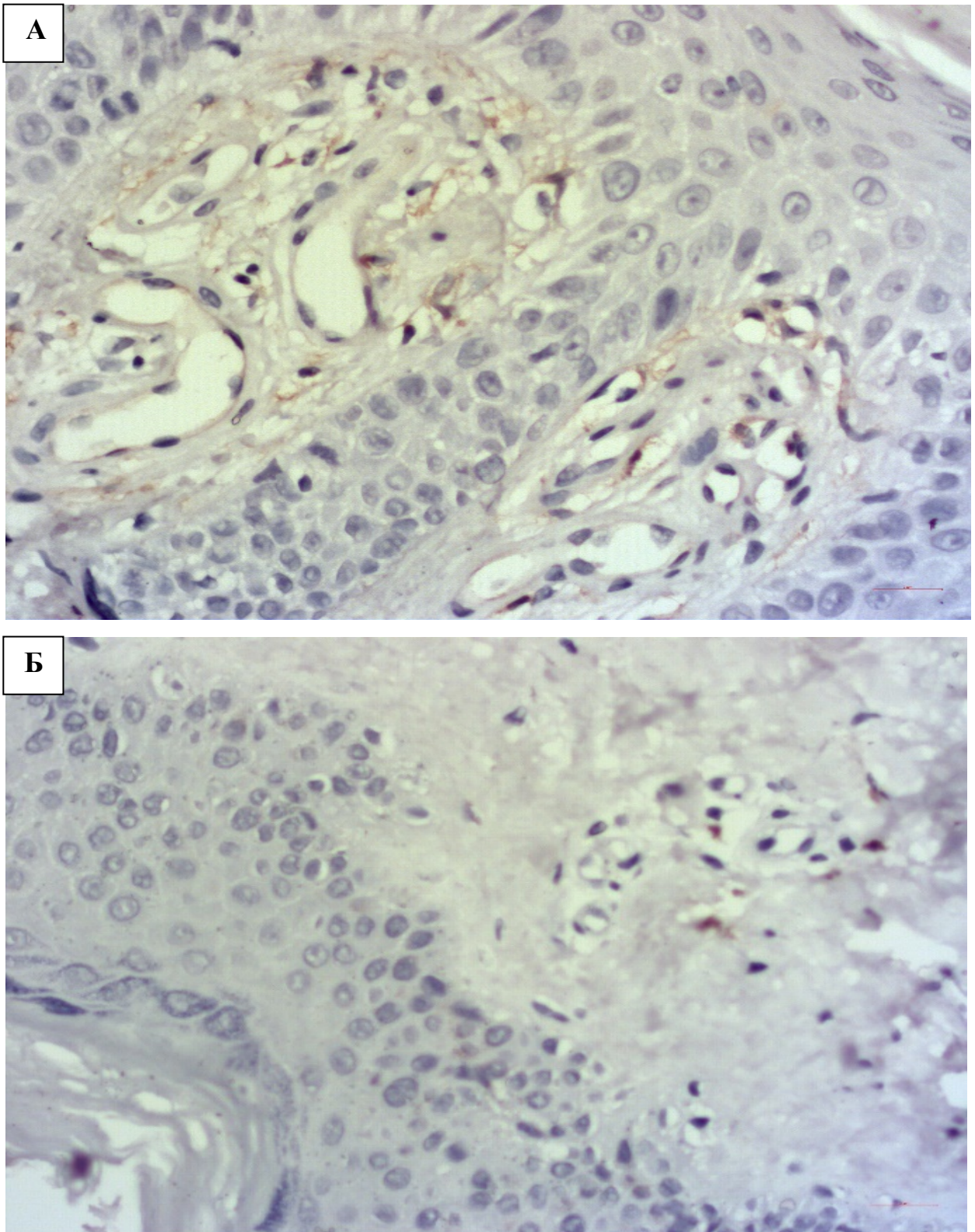


Рис. 4.17. Імуногістохімічне виявлення CD163+ клітин у біоптаті псоріатичної бляшки. CD163+ клітини до лікування (А). CD163+ клітини після лікування (Б). Контрастування: гемалаун Майєра, зб.×400

Таким чином, лікування 45 мг піоглітазону призвело до значного зменшення кількості CD68+ клітин з 95% конфіденційний інтервал (5-30) до 95% конфіденційний інтервал (0-4) (рис. 4.18) та значного зменшення кількості CD163+ клітин з 95% конфіденційний інтервал (30-47) до 95% конфіденційний інтервал (8-16) (рис. 4.19).

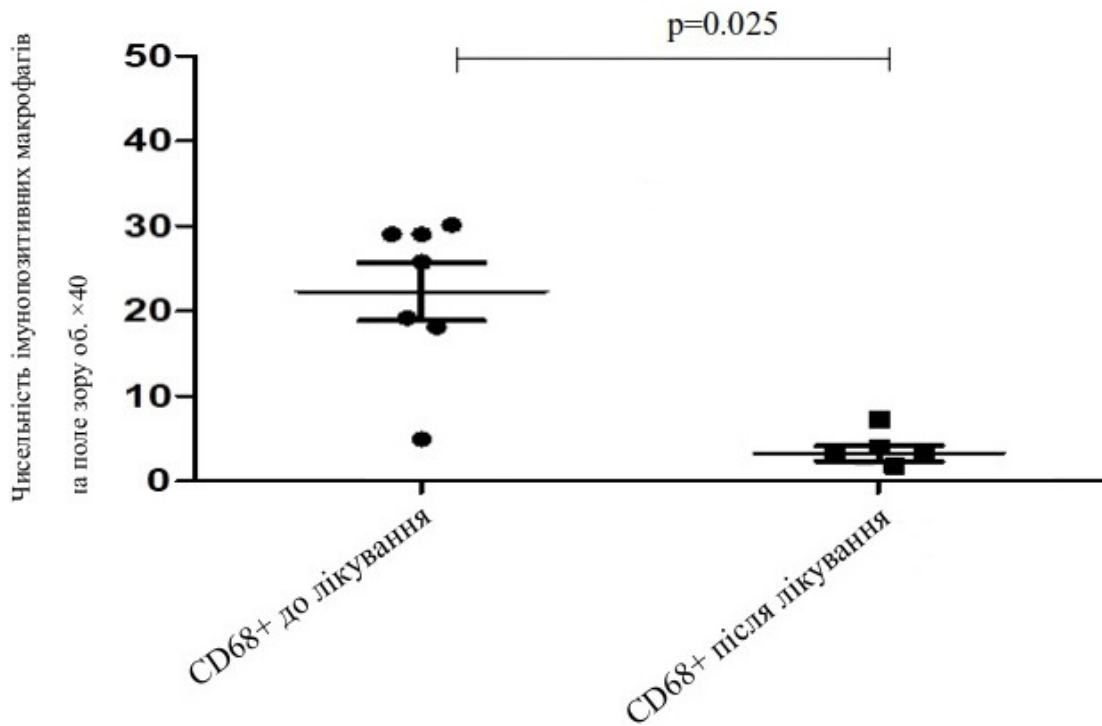


Рис. 4.18. Порівняння кількісних показників CD68+ клітин в ураженій псоріазом шкірі після лікування. Знаковий ранговий критерій Вілкоксона для узгоджених пар

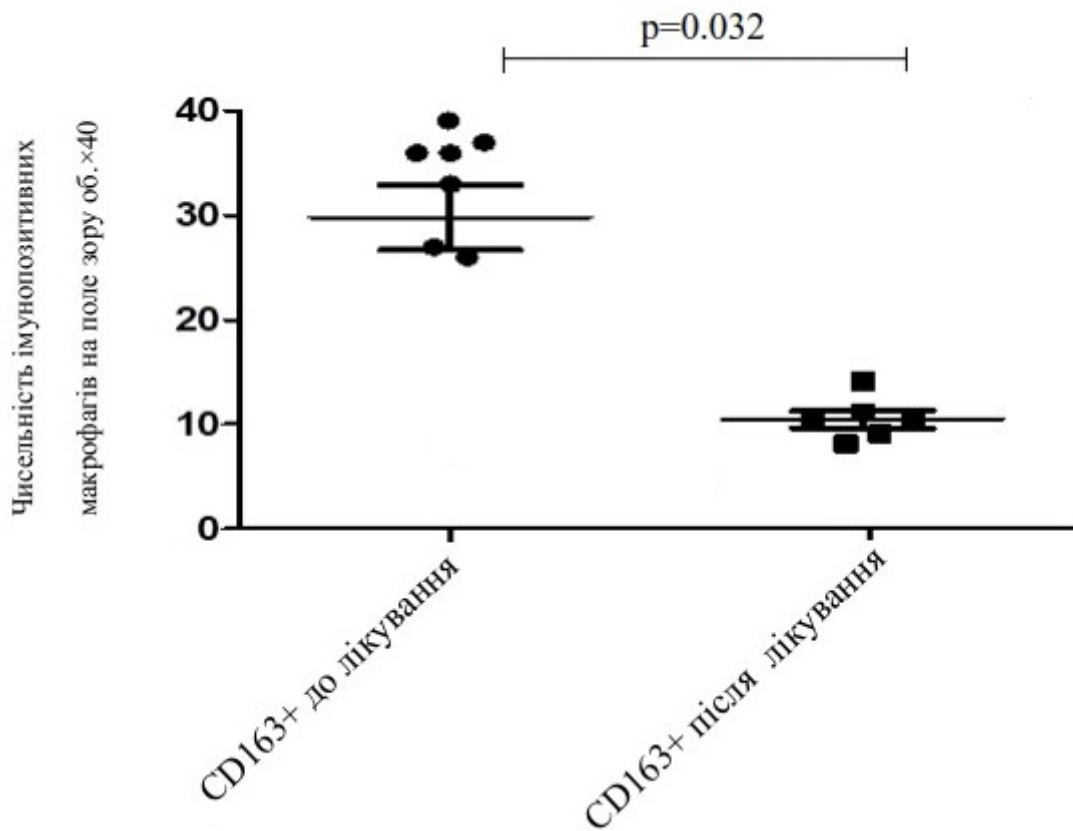


Рис. 4.19. Порівняння кількісних показників CD163+ клітин в ураженій псоріазом шкірі після лікування. Знаковий ранговий критерій Вілкоксона для узгоджених пар

При імуногістохімічному дослідженні після лікування спостерігалось потоншення епідермісу, згладженість дермальних сосочків, округлість епідермальних гребнів, ортокератоз (морфологічні ознаки нормалізації стану шкіри) і лише поодинокі CD68+ та CD163+ клітини, що можна трактувати як зменшення щільності інфільтрації та запалення шкіри (рис. 4.20).

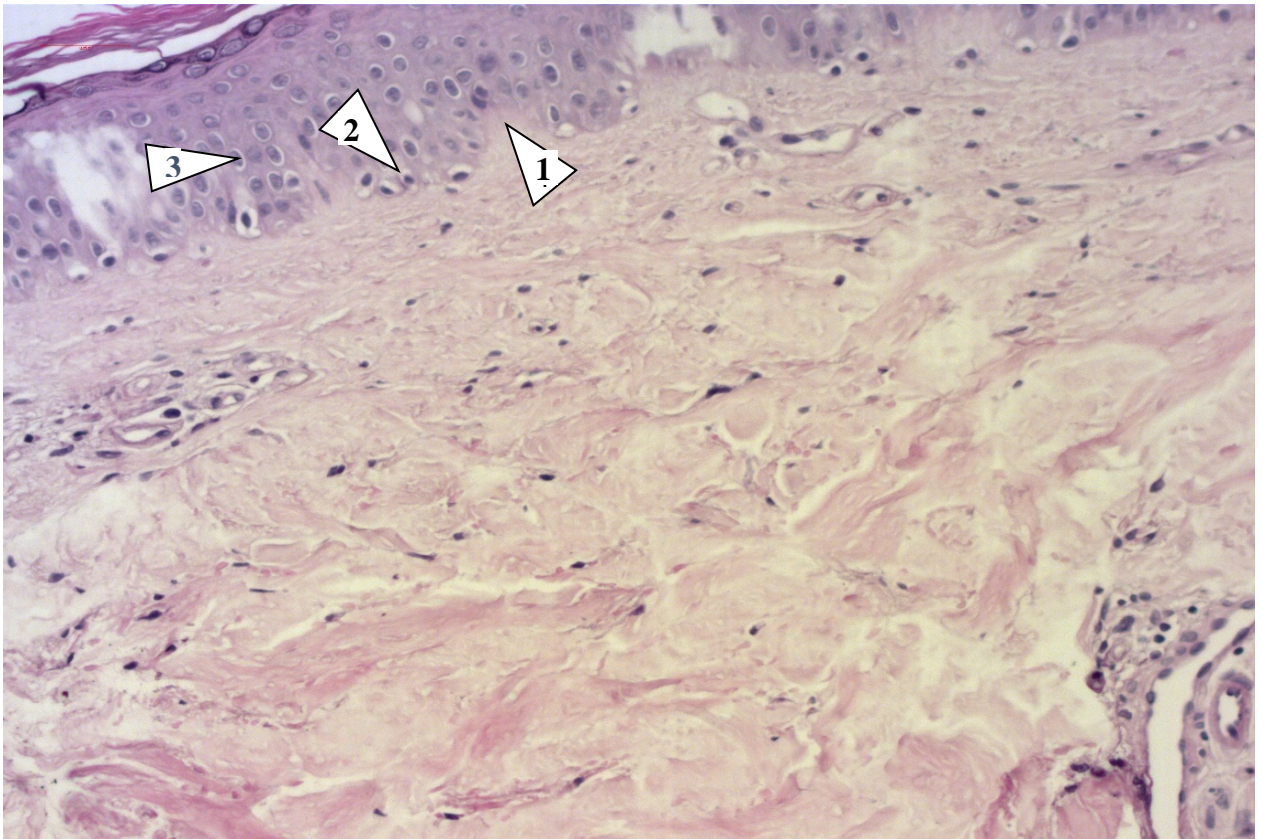


Рис. 4.20. Патоморфологія шкіри, ураженої псоріазом після проведеного лікування: згладжені дермальні сосочки (1), округлені епідермальні гребні (2), потоншення епідермісу (3). Забарвлення гематоксилін-еозин., зб.×200

Отже, застосування піоглітазону сприяло зменшенню кількості CD68+ клітин у всіх досліджуваних хворих та зменшенню кількості CD163+ клітин у хворих IV груп, що призвело до зменшення щільності інфільтрації шкіри та зниження запалення яке спостерігалось при імуногістохімічному дослідженні шкіри та клінічному дослідженні хворих за показниками індексу PASI та ДІЯЖ, які відповідали регресу захворювання.

Таким чином, враховуючи дані показників клінічних та імунологічних досліджень в динаміці лікування псоріазу, що характеризувалися редукцією індексу PASI, зменшенням кількості рецидивів захворювання до 1-2 на рік і зниженням показників системного запалення за показниками: ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ в сироватці крові хворих та M1 (CD68+) та M2 (CD163+) макрофагів при імуногістохімічному дослідженні, свідчить про зниження запалення, як на системному, так і на локальному рівні за умови введення до схеми лікування

піоглітазону. При чому максимальна ефективність клінічно підтверджена для добової дози 45 мг, тоді як зміни з боку M1 (CD68+) макрофагів зареєстровані починаючи з мінімальної дози 15 мг піоглітазону.

Основні наукові результати цього розділу опубліковані в працях автора:

1. Ємченко Я.О. Піоглітазон у лікуванні хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби та аліментарного ожиріння / ЯО Ємченко, КЄ Іщейкін, ІП Кайдашев, ІГ Гайдучок // Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2021. – № 1. С. 5-14.

2. Ємченко Я.О. Тіазолідиндіони у лікуванні хворих на розповсюджений псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням / Я.О. Ємченко, К.Є. Іщейкін, І.П. Кайдашев // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020. Т. 20, № 4 (72). – С. 30-34.

3. Yemchenko Ya.O. Application of pioglitazone in the comprehensive treatment of psoriatic patients with concomitant alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev // Проблеми екології та медицини. 2020. Т. 24, № 5-6. Р. 7-10.

4. Yemchenko Ya.O. PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+ Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev, V. I. Shynkevych // PPAR Research. 2020. Р. 35-41.

5. Yemchenko Ya.O. Features of the clinical course of psoriasis in patients with obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin // Проблеми екології та медицини. 2020. Т. 24, № 1-2. Р. 3-7.

6. Ємченко Я.О. Доцільність застосування піоглітазону в комплексному лікуванні псоріазу у хворих з надлишковою масою тіла / Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. 2019. Т. 2, №2 (150). Р. 18-21.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Псоріаз – один із найбільш поширених дерматозів, яким за даними світової статистики ВООЗ страждають від 2 % до 4 % населення нашої планети. Проблема псоріазу є досить актуальною, що пов'язано зі зростанням захворюваності, хронічним рецидивуючим перебігом, збільшенням кількості тяжких та інвалідизуючих форм дерматозу. У розвитку псоріазу велике значення мають психосоматичні розлади, які часто є тригерами виникнення захворювання. Зрив захисно-приспосувальних механізмів призводить до структурних і функціональних порушень на всіх рівнях, зокрема нейроендокринної та імунної систем, що є патогенетичною основою псоріазу. У більшості таких осіб спостерігається формування гіперфагічного способу реагування на стресову ситуацію, яке проявляється депресіями, тривогою, хронічним стресом, порушенням сну та змінами поведінки харчування, що призводять до підвищення маси тіла та подальшого розвитку ожиріння з низкою метаболічних порушень та зміною циркадного ритму [250].

Таким чином, останнім часом спостерігається збільшення випадків коморбідності псоріазу та ожиріння. За статистичними даними, проведеними в США протягом двох років, у хворих, що страждають на псоріаз, у середньому маса тіла становить більше ніж 90 кг. За даними деяких клінічних досліджень, псоріаз сам по собі може бути фактором ризику розвитку ожиріння. Надлишкове накопичення метаболічно-активної жирової тканини призводить до хронічного системного запалення завдяки залученню до неї макрофагів, які виділяють прозапальні цитокіни та стимулюють їх активацію. Таким чином, ожиріння і запалення викликає порочне коло причинно-наслідкових зв'язків. Так, ожиріння провокує запалення, а запалення в свою

чергу, посилює ожиріння і перешкоджає зниженню ваги. В свою чергу, системне запалення вважається одним з провідних механізмів розвитку, як ожиріння так і псоріазу [251].

Клініко-експериментальні дослідження показали, що ключову роль у розвитку системного запалення при ожирінні та псоріазі переважно відіграють одні й ті ж цитокіни – інтерлейкін (ІЛ)-1, -6 та фактор некрозу пухлини – α (ФНП- α) [252, 253]. При цих патологічних станах відбувається активація генералізованого неспецифічного запалення і пошкодження ендотелію [254]. Таким чином, системна запальна відповідь, яка є загальною патогенетичною ланкою при таких патологічних станах, видозмінює перебіг псоріазу, підвищуючи запальну відповідь, що призводить до важкого перебігу, який погано піддається стандартним методам лікування, значно знижує якість життя пацієнтів і нерідко призводить до інвалідизації хворих.

Без лікування або за неналежного лікування псоріаз стає причиною ураження суглобів, внутрішніх органів та систем. Важливою задачею сучасної медицини є рання діагностика дерматозу та своєчасно розпочате лікування пацієнтів. В сучасних умовах незважаючи на різноманітність методів лікування хворих на псоріаз, не завжди можливо досягти бажаної ефективності без призначення засобів корекції коморбідної патології та системного запалення [255]. Тому, не дивлячись на успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу псоріазу та ожиріння, проблема взаємозв'язку цих захворювань та їх корекції на сьогодні є актуальними. Дана обставина викликає необхідність більш поглибленого вивчення коморбідностей псоріатичної хвороби та загальних ланок їх патогенезу, що дозволить виявити нові мішені для оптимізації та персоналізації терапії хворих з даною коморбідністю.

Для вирішення даної проблеми ми провели дослідження хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня. Метою нашого дослідження було розробити персоніфікований, комплексний метод лікування хворих на

розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня шляхом дослідження поляризації макрофагів та IL-33 для підвищення ефективності лікування.

Для вирішення першого завдання нами було обстежено 286 хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням, що знаходились на стаціонарному лікуванні в Полтавському обласному клінічному шкірно-венерологічному диспансері. Клінічний діагноз вульгарного псоріазу та обсяг діагностичних заходів для хворих проводили згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Псоріаз, включаючи псоріатичні артропатії» (наказ МОЗ України №762 2018 року). Проводили дерматологічний огляд пацієнтів з визначенням клінічних проявів та постановкою дерматологічних проб, ретельне дослідження анамнезу захворювання для встановлення сезонності, кількості рецидивів псоріазу за рік, виникнення останнього рецидиву захворювання, з'ясовували, чим лікувались хворі та визначали вплив попереднього лікування на перебіг захворювання.

Для оцінки тяжкості перебігу псоріазу розраховували індекс PASI. Для визначення впливу шкірних висипів на якість життя пацієнтів використовували опитувальники для розрахунку DLQI.

Для розрахунку індексу маси тіла визначали антропометричні показники та визначали ступінь ожиріння у відповідності до класифікації ожиріння за ІМТ. В дослідження включали осіб з ІМТ 30-40 кг/м², що склало 36,8±5,62 кг/м².

Після аналізу проведених результатів дослідження були відібрані пацієнти з розповсюдженим вульгарним псоріазом середнього ступеня тяжкості, стаціонарною стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, віком від 35 до 65 років. Усі пацієнти, що ввійшли в когорту дослідження підписали інформаційну згоду та були спроможні до участі в проведених дослідженнях. Всі пацієнти відзначали відсутність застосування

місцевої терапії протягом останніх 3 місяців.

Для виявлення особливостей клінічного перебігу псоріазу в якості контролю для порівняння досліджуваних показників була відібрана група хворих, яка складалася із 20 осіб відповідного віку (8- жінок та 12- чоловіків), хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з нормальною масою тіла.

Усім досліджуваним хворим на основі клінічної картини псоріатичного ураження шкіри розраховували індекс PASI. Аналізуючи отримані результати, було встановлено, що середньогруповий показник індексу PASI у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня становив - ($21,8 \pm 1,4$ бали), а у хворих на псоріаз без ожиріння - ($15,2 \pm 1,2$ бали). Отримані результати відповідають середньому ступеню тяжкості перебігу псоріазу в обох групах хворих, але потрібно відмітити, що середньогруповий показник індексу PASI був на 30,3% вищий в групі хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня. Відмінність показників індексу PASI залежала від вираженості інфільтрації та гіперемії, тоді як площа та інтенсивність лущення псоріатичних висипань була приблизно однаковою. Так, у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня псоріатичні висипання мали застійно-червоне забарвлення з вираженою інфільтрацією, тоді як у хворих висипання мали рожевий колір з менш вираженими явищами інфільтрації. Наші результати дослідження співпадають з результатами досліджень, отриманими Н.Г. Вірстюком і М.С. Волошиновичем [256], які відмітили, що у хворих на псоріаз з ожирінням індекс PASI був вірогідно вищим порівняно із хворими на псоріаз з нормальною вагою за рахунок більш вираженої інтенсивності еритеми, інфільтрації та лущення, а також поширеності патологічного процесу [257, 25]. В інших дослідженнях при аналізі ІМТ і ступеня тяжкості псоріазу по індексу PASI було виявлено позитивну кореляційну залежність між досліджуваними показниками ($p < 0,003$) [259]. Отже у хворих на псоріаз з супутнім ожирінням більш тяжкий перебіг псоріазу.

У розвитку псоріазу велике значення надають психосоматичним розладам. У нещодавно проведених дослідженнях встановлено, що у осіб з псоріазом особистісна тривожність вище реактивної. Таким чином, загострення соматичної патології при сприйнятті певних психогенних подразників активує стійку індивідуальну схильність пацієнта до стану тривоги. Крім того, слід зазначити, що наявність висипу на шкірі стає додатковим психотравмуючим фактором, що призводить до зниження самооцінки, викликає фрустрацію, яка проявляється різними дисфункціональними реакціями. Наявність косметичного дефекту дезадаптує хворого в соціальному аспекті, формує емоційну неврівноваженість, залежність, замкненість [260]. Слід зазначити, що психотравмуючим впливом володіють не тільки прояви шкірного захворювання, пов'язані з його косметичною значущістю, а й неадекватне відношення оточення, яке обумовлене поширенням серед населення думки про небезпеку шкірних захворювань. Усе це проявляється почуттям сорому, скутістю, невпевненістю при спілкуванні з іншими людьми, що заважає встановлювати більш близькі відносини, викликає порушення адаптації, дисгармонію біологічних і соціальних процесів, впливає на якість життя пацієнтів ускладнюючи перебіг дерматозу, що збільшує тривалість захворювання та скорочує періоди ремісії. Таким чином, практично в усіх хворих на псоріаз виявляють психоемоційні розлади, які часто є тригерами виникнення захворювання. Депресія та тривога, які характерні для хворих на псоріаз, супроводжуються такими ж центральними та периферичними ознаками, як тривалий стрес [261, 262]. Тривалий вплив стресу при псоріазі провокує зрив адаптаційних механізмів, викликаючи загострення або дебют псоріатичного процесу. Зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі залежать від її надзвичайної лабільності, у зв'язку з чим вона першою включається до процесу регулювання адаптивної поведінки організму. Зрив захисно-приспосувальних механізмів призводить до структурних і функціональних порушень на всіх рівнях, зокрема нейроендокринної та імунної систем, що є патогенетичною основою

псоріазу. У більшості таких осіб спостерігається формування гіперфагічного способу реагування на стресову ситуацію, яке проявляється депресіями, тривогою, хронічним стресом, порушенням сну та змінами поведінки харчування, що призводять до підвищення маси тіла та подальшого розвитку ожиріння з низкою метаболічних порушень та зміною циркадного ритму [263].

Усі досліджувані нами хворі скаржились на порушення сну, відчуття занепокоєння та тривоги, що безумовно призводило до погіршення якості життя пацієнтів. Тож, досліджуючи вплив захворювання на якість життя пацієнтів та розраховуючи ДІЯЖ, було відмічено, що у хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня показник ДІЯЖ становив $20,3 \pm 0,5$ бали, тоді як у хворих без ожиріння показник ДІЯЖ становив $14,5 \pm 0,4$ бали, що відповідає вираженому впливу захворювання на якість життя пацієнтів в обох групах хворих. Але треба відмітити, що в групі хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня середньогруповий показник ДІЯЖ був вищим на 28,6% порівняно з групою хворих на псоріаз з нормальною масою тіла. Отримані результати дослідження свідчать про вплив ІМТ на ДІЯЖ пацієнтів хворих на псоріаз.

З анамнезу захворювання відомо, що всі пацієнти неодноразово отримували традиційне лікування з приводу псоріазу в амбулаторних умовах та стаціонарі. Хворі на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня відмічали незадоволення від проведеної терапії через тривалість лікування та короткочасні періоди ремісії до 3-х місяців з епізодами загострення 3-4 рази на рік, а деякі з них взагалі не відмічали повного регресу псоріатичних висипань та вказували на наявність постійних (так званих «чергових») бляшок, тоді як хворі на псоріаз без ожиріння були задоволені проведеним лікуванням, більшість відмічали сезонність захворювання з рецидивами псоріазу 1-2, іноді 3 рази на рік.

Аналізуючи отримані результати дослідження, було відмічено, що достовірно вища кількість загострень відмічалася у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, порівняно з хворими на

псоріаз з нормальною масою тіла. Отже отримані результати нашого дослідження свідчать про те, що більш тяжкий перебіг псоріазу характерний для хворих з супутнім ожирінням. Слід зазначити, що хворі на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня та хворі на псоріаз з нормальною масою тіла отримували лише загальну протипсоріатичну терапію, при цьому не враховувалися коморбідні стани, що могло впливати на недостатню ефективність лікування. Отримані нами результати дослідження співпадають з результатами інших досліджень, в яких було відмічено, що ожиріння сприяє більш тривалому та тяжкому перебігу псоріазу, а зменшення ваги є сприятливим фактором у подальшому розвитку захворювання.

Треба відмітити, що у хворих на псоріаз важливе значення має неадекватне харчування. Пацієнти використовують їжу як адиктивний агент, що допомагає їм уникнути суб'єктивної реальності, яка викликала незадоволення та дискомфорт [264]. Таким чином, поступово формується порушення харчової поведінки, що є предиктором розвитку первинного ожиріння з низкою метаболічних порушень. Вживання їжі хворими на псоріаз не тільки компенсує енерговитрати, а й покращує психологічний стан завдяки утворенню біологічно-активних речовин, що володіють морфіноподібною дією, викликаючи харчову залежність. Усе це призводить до підвищення маси тіла та подальшого розвитку ожиріння з низкою метаболічних порушень, що, без сумніву, також впливає на перебіг псоріазу. На сучасному етапі ожиріння розглядається як багатофакторне захворювання з провідною роллю переїдання і низькою фізичною активністю на тлі генетичної схильності [265].

При розрахунку ІМТ досліджуваних хворих у відповідності до класифікації ожиріння, встановлено, що ожиріння I ступеня мали 29 (36,25%) хворих (середньогруповий показник ІМТ становив $34,04 \pm 0,48$ кг/м²), ожиріння II ступеня - 51 (63,75%) хворий (середньогруповий показник ІМТ становив $38,15 \pm 0,59$ кг/м²). Середньогруповий показник ІМТ досліджуваної групи хворих становив $36,7 \pm 1,8$ (2,05) кг/м². Середньогруповий показник ІМТ в контрольній групі хворих з нормальною масою тіла становив $24,5 \pm 0,42$ кг/м²,

що на 33,2% нижче, ніж в групі хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

Досліджуючи показники загального та біохімічного аналізів крові в досліджуваних групах хворих було відмічено, що середньогрупові показники загальноклінічного аналізу крові у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня становили: гемоглобін - $128,5 \pm 5,8$ г/л, еритроцити - $4,2 \pm 0,4 \times 10^9$ /л, кольоровий показник - $0,93 \pm 0,09$, лейкоцити - $7,2 \pm 1,3 \times 10^9$ /л, нейтрофіли паличкоядерні - $1,53 \pm 0,21\%$, нейтрофіли сегментоядерні - $63,25 \pm 3,1\%$, еозинофіли - $3,8 \pm 1,2\%$, базофіли - $9,0 \pm 0,2\%$, лімфоцити - $26,73 \pm 2,62\%$, моноцити - $4,65 \pm 0,58\%$, ШОЕ - $11,5 \pm 1,1$ мм/год.

Середньогрупові показники загальноклінічного аналізу крові у хворих на псоріаз з нормальною вагою тіла становили: гемоглобін - $147,3 \pm 6,5$ г/л, еритроцити - $4,6 \pm 0,5 \times 10^9$ /л, кольоровий показник - $1,2 \pm 0,1$, лейкоцити - $5,2 \pm 1,2 \times 10^9$ /л, нейтрофіли паличкоядерні - $2,4 \pm 0,35\%$, нейтрофіли сегментоядерні - $65,8 \pm 3,2\%$, еозинофіли - $2,5 \pm 0,7\%$, базофіли - $0,7 \pm 0,4\%$, лімфоцити - $20,1 \pm 1,9\%$, моноцити - $5,3 \pm 0,73\%$, ШОЕ - $7,3 \pm 1,0$ мм/год.

Аналізуючи отримані результати дослідження можна зазначити, що рівень усіх показників знаходиться у межах норми, як у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, так і у хворих на псоріаз з нормальною вагою тіла. Але треба відмітити, що у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня виявлені помірні відмінності, що характеризувалися зниженням кількості гемоглобіну на 12,8 %, загальної кількості еритроцитів на 8,7 %, КП на 22,5%, паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів на 36,3% та на 3,9% відповідно, моноцитів на 12,3% та підвищенням лейкоцититів на 38,5%, еозинофілів на 52%, базофілів на 28,6%, лімфоцитів на 33% та прискоренням ШОЕ на 57,5% у порівнянні із показниками хворих на псоріаз з нормальною вагою.

Результати середньогрупових показників біохімічного аналізу крові у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня становили: загальний білок - $61,7 \pm 2,4$ г/л, альбумін - $45,3 \pm 2,6$ г/л, глобулін - $26,8 \pm 2,3$ г/л,

альбуміно-глобуліновий коефіцієнт - $1,7 \pm 0,19$, загальний білірубін - $18,6 \pm 1,7$ мкмоль/л, АЛТ - $38,9 \pm 2,9$ од/л, АСТ - $39,6 \pm 2,7$ од/л, тимолова проба $1,4 \pm 0,15$ ОД, ЗХС - $7,5 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПВЩ - $0,98 \pm 0,1$ ммоль/л, ЛПНЩ - $3,95 \pm 0,25$ ммоль/л, ТГ - $2,4 \pm 0,05$ ммоль/л, Глюкоза - $6,05 \pm 0,7$ ммоль/л, сечовина - $5,04 \pm 0,23$ ммоль/л, креатинін - $87,95 \pm 6,7$ ммоль/л.

Результати середньогрупових показників біохімічного аналізу крові у хворих на псоріаз з нормальною вагою тіла становили: загальний білок - $68,3 \pm 2,8$ г/л, альбумін - $46,5 \pm 2,5$ г/л, глобулін - $24,7 \pm 2,5$ г/л, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт - $1,83 \pm 0,17$, загальний білірубін - $14,7 \pm 1,5$ мкмоль/л, АЛТ - $36,5 \pm 2,3$ од/л, АСТ - $36,3 \pm 2,4$ од/л, тимолова проба $1,3 \pm 0,17$ ОД, ЗХС - $5,2 \pm 0,2$ ммоль/л, ЛПВЩ - $1,3 \pm 0,2$ ммоль/л, ЛПНЩ - $2,9 \pm 0,15$ ммоль/л, ТГ - $1,5 \pm 0,08$ ммоль/л, Глюкоза - $5,5 \pm 0,5$ ммоль/л, сечовина - $5,2 \pm 0,21$ ммоль/л, креатинін - $89,2 \pm 6,3$ ммоль/л.

При аналізі даних біохімічного аналізу крові у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня встановлено достовірні відмінності показників у порівнянні із хворими на псоріаз з нормальною вагою тіла. Так, у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня спостерігається підвищення показників глюкози на 10%, загального холестерину на 44,2%, тригліцеридів на 60% і ЛПНЩ на 36% та зниження показників ЛПВЩ на 4,6%, загального білка на 10,5% у порівнянні із хворими на псоріаз з нормальною вагою тіла, що свідчить про порушення білоксинтезуючої функції печінки за рахунок зменшення показників загального білка та порушення ліпідного обміну з явищами дисліпопротидемії, що характеризується підвищенням вмісту рівня загального холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів, зниженням рівня ЛПВЩ. Слід зазначити, що у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня спостерігалися більш суттєві порушення вищезазначених показників.

Таким чином, аліментарне ожиріння у хворих на псоріаз ускладнює перебіг дерматозу, впливає на якість життя пацієнтів та призводить до неефективності стандартних методів терапії та частих рецидивів псоріазу.

Для вирішення другого завдання досліджували циркадний ритм у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня та його вплив на тяжкість перебігу дерматозу та ожиріння.

В сучасних умовах цивілізації у зв'язку зі зміною способу життя і факторів навколишнього середовища з'явилося поняття «хвороби цивілізації», які набувають швидкого розвитку. В таких умовах нестача поживних речовин замінюється їх надлишком з переважанням легкозасвоюваних вуглеводів та рафінованих жирів, а збільшення тривалості світлового дня за рахунок штучного освітлення та зменшення часу на відпочинок призводить до зміни біоритмів прийому їжі, порушень метаболічних процесів та змін циркадного ритму людини [264]. Формування неправильних харчових стереотипів сприяє порушенню синтезу і секреції гормонів, що регулюють апетит (серотонін, лептин, грелін та інші), а також порушенню ритмічної роботи циркадіанної системи [250, 266, 267, 267]. Тож в останні роки велике значення у розвитку багатьох хронічних та аутоімунних захворювань таких, як псоріаз та ожиріння, надають порушенням циркадного ритму.

Однією з важливих причин порушення роботи циркадної системи організму вважають зменшення тривалості сну. За даними різних авторів, поширеність порушень сну становить 9-41% усього населення земної кулі. Різні дисомнічні розлади призводять до зміни основного циркадного ритму - циклу «сон - неспання», в якому особливо важливу роль відіграє гормон мелатонін [269]. Беручи до уваги, що щоденний ендогенний ритм секреції мелатоніну має циркадний характер із низькими рівнями циркулюючого гормону протягом дня і піковими його значеннями в сироватці крові в нічний час, будь-які якісні або кількісні зміни нічного сну можуть сприяти метаболічним змінам, призводячи до збільшення маси тіла [270]. Відкритим залишається питання про первинність або вторинність циркадних порушень при ожирінні. Мається на увазі, що зміни в циклі «сон - неспання» і пов'язані з ним реверсія або зрушення ритму вироблення мелатоніну можуть бути як його причиною, так і наслідком [271]. Люди витрачають близько третини

свого життя на сон, а його якість визначає загальний рівень здоров'я, яке проявляється повним соціальним, психічним, емоційним і фізичним благополуччям. На сьогодні сон розглядається, як складний функціонально-хронобіологічний процес, що є невід'ємною частиною здоров'я людини.

На жаль, у сучасному темпі життя зі зростанням урбанізації та модернізації суспільства, люди змінили функціонування супрахізматичних ядер, порушивши тим самим ритм вироблення мелатоніну і організацію циклу «сон - неспання» шляхом поширеного використання штучного світла в природний темний період доби, що призводить до пригнічення природної секреції мелатоніну. Незважаючи на те, що використання штучного освітлення дало багато переваг, дозволивши значно збільшити число робочих місць за рахунок праці в нічну зміну, воно і сприяло появі різних проблем зі здоров'ям, підвищенню стомлюваності та зниженню працездатності [270]. У більш серйозних випадках використання штучного світла призводить до виникнення різних патофізіологічних змін. До того ж сучасні умови життя характеризуються станом хронічного стресу, напруженості, які зазнає людина в умовах великого міста, при виконанні професійних обов'язків на роботі і вдома, підсилюючи відчуття стресу та депресії, що погіршує і так існуючі психосоматичні розлади у хворих на псоріаз та призводить до зриву захисно-приспосувальних механізмів, розвитку десинхронозу та порушенню функціонування циркадіанної системи [266].

В свою чергу циркадіанна система являє собою складну ієрархічну структуру, яка синхронізує всі фізіологічні процеси в організмі між собою із ритмами навколишнього середовища [272, 273]. Таким чином, потужними десинхронізаторами, впливаючими на роботу циркадіанної системи, є світлові імпульси, час прийому їжі, планові фізичні навантаження та соціальні фактори [274]. З циркадною системою організму тісно взаємопов'язане поняття хронотипів хворих. Хронотип це стійка індивідуальна тимчасова періодизація психофізіологічного стану людини, в основі якої лежить генетично-детермінована тривалість ендogenous циркадного ритму, що відображає

індивідуальні особливості організації добових ритмів. Виділяють 3 варіанти хронотипів хворих: ранковий тип - «жайворонок», вечірній тип - «сова», проміжний тип - «голуб».

Для встановлення ролі циркадного ритму у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня досліджували кореляційну залежність хронотипу працездатності хворих з тяжкістю перебігу псоріазу, вираженістю ожиріння та впливом захворювання на якість життя пацієнта. Досліджуючи циркадний ритм хворих, аналізували дані анкет визначення хронотипу працездатності людини, використовуючи міжнародний тест Хорна-Остберг в модифікації С.І. Степанової (1986).

За результатами дослідження було встановлено, що 27 хворих було з слабо вираженим вечірнім хронотипом працездатності, 50 хворих з чітко вираженим вечірнім хронотипом працездатності та 3 хворих з аритмічним хронотипом працездатності. Середньогруповий показник хронотипу працездатності хворих становив $40,6 \pm 10,2$ бали. У свою чергу, люди з слабо вираженим вечірнім хронотипом працездатності та з чітко вираженим вечірнім хронотипом працездатності відносяться до «сов», а люди з аритмічним хронотипом працездатності - до «голубів».

Досліджуючи залежність ожиріння та циркадного ритму хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, провели парний кореляційний аналіз між показниками ІМТ та хронотипом працездатності хворих. Результати кореляційного аналізу показали дуже сильну негативну кореляційну залежність між цими показниками ($r = -0,96399$).

Досліджуючи залежність впливу циркадного ритму на якість життя у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, провели парний кореляційний аналіз між показниками ДІЯК та хронотипом працездатності хворих. Результати кореляційного аналізу показали сильну негативну кореляційну залежність між цими показниками ($r = -0,87632$).

Досліджуючи залежність впливу циркадного ритму на тяжкість перебіг псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, провели

парний кореляційний аналіз між показниками індексу PASI та хронотипом працездатності хворих. Результати дослідження показали високу негативну кореляційну залежність між цими показниками ($r = -0,77374$).

Аналізуючи результати отриманого кореляційного аналізу відмічено, що тяжкість перебігу псоріазу, ступінь аліментарного ожиріння та вплив захворювання на якість життя пацієнта пов'язані зі змінами циркадного ритму досліджуваних хворих. Результати кореляційного аналізу показали дуже сильну негативну кореляційну залежність між хронотипом працездатності хворих та показником ІМТ. Отже, чим вищий ІМТ досліджуваних хворих, тим нижчий показник хронотипу працездатності хворих, що відповідає більш вираженим змінам циркадного ритму по типу «сови». Таким чином, у хворих з чітко вираженим вечірнім типом хронотипу працездатності спостерігаються вищі показники ІМТ.

Сильна негативна кореляційна залежність спостерігалась між показниками індексу PASI і ДІЯЖ та хронотипом працездатності хворих. Отже, у хворих з нижчими показниками хронотипу працездатності людини, що відповідають чітко вираженому вечірньому типу («сови»), відмічався тяжчий перебіг клінічної картини псоріазу та більш виражений негативний вплив захворювання на якість життя пацієнтів за показниками індексу PASI та ДІЯЖ. Результати наших досліджень співпадають з результатами проведених великомасштабних обсерваційних досліджень, які виявили зворотній зв'язок між тривалістю сну і ожирінням [275]. В останні роки причиною розвитку багатьох хронічних та аутоімунних захворювань, у тому числі, ожиріння, вважають порушення сну [269].

Основна функція сну, як відновного процесу, дозволяє організму максимально адаптуватися до мінливих умов зовнішнього і внутрішнього середовища. Однак, багато людей, створюючи штучну середу освітлення в нічний час, змінюють свої хронотипи, тим самим скорочують час природного сну і знижують його захисні властивості, що спричинює розвиток різних патологічних станів. Як зазначалося раніше, робота в нічну зміну призводить

до порушень циркадних ритмів і серйозних наслідків для здоров'я. Так за даними метааналізу, що включає огляд 28 досліджень, було показано, що змінні працівники мали вищу частоту розвитку абдомінального ожиріння. При цьому постійні нічні працівники продемонстрували на 29% більш високий ризик, ніж особи, які працюють позмінно. Результати багатьох досліджень доводять, що зміни в архітектурі сну викликають порушення метаболізму глюкози. Так, за даними Eskel і співавторів (2015) обмеження сну до 5 годин протягом 5 послідовних днів у тиждень із раннім пробудженням під час природної фази відпочинку знижувало чутливість до інсуліну на 20% у здорових дорослих. Дослідження Tasali і співавторів встановили (2008), що виборче обмеження тривалості ФПС знижує чутливість β -клітин підшлункової залози до інсуліну у дорослих, незалежно від загальної тривалості сну.

Ще однією серйозною проблемою, що сприяє збільшенню маси тіла, є синдром «нічної їжі», що виявляється порушенням термінів прийому їжі протягом дня. При якому споживання їжі відбувається у вечірній і нічний час. У таких людей, як правило, змінена секреція фізіологічних маркерів, що беруть участь у регуляції апетиту, таких як грелін, лептин, інсулін [276]. За даними Salgado-Delgado і співавторів було показано, що прийом їжі під час, призначений на сон, викликає більш значуще збільшення маси тіла, ніж споживання ідентичної кількості калорій протягом природного періоду активності [277].

За результатами досліджень було доведено, що продукти харчування, багаті поганозасвоєваними вуглеводами, слід вживати в другій половині дня (але не пізніше, ніж за 3 години до сну), що сприяє зміні ритму вироблення гормонів лептину та греліну, тим самим продовжуючи почуття ситості і зменшення кількості перекусів, а також поліпшенню чутливості до інсуліну і зниженню активності системного запалення при ожирінні [278]. Відомо, що адипоцити синтезують і секретують ряд біологічно активних речовин, наприклад, адипонектин, резистин, лептин, цитокіни, які прямо або опосередковано впливають на споживання їжі, метаболічну активність та стан

мікроциркуляторного русла [279, 280]. Крім того, є багато гормонів, що виробляються в кишечнику, наприклад, грелін, які впливають на апетит, споживання їжі, відкладення жиру і обмін речовин [281]. Порушення у виробленні або виділенні цих факторів можуть надати вплив на терміни прийому їжі і кількість жиру, який відкладається в організмі. Однак, цей аспект ожиріння як і раніше залишається дискусійним і заслуговує більшої уваги. У літературі є дані, що ожиріння, як ізольована патологія, так і в поєднанні з порушеннями сну, часто асоційована з окислювальним стресом [282, 283, 284], активацією прозапальних цитокінів і зниженням нічної секреції мелатоніну [285]. Мелатонін - це гормон, який виробляється в шишкоподібній залозі у відповідь на дію темряви і регулює ряд важливих центральних і периферичних процесів, пов'язаних з циклічною секрецією, в репродуктивній, серцево-судинній, імунній та ендокринній системах. Так, у своїх дослідженнях Alonso-Vale і співавтори продемонстрували, що інсулін-індукований синтез і вивільнення лептину в ізольованих адипоцитах посилюються під дією мелатоніну. Крім цього, вчені підтвердили, що мелатонін регулює і такі аспекти біології адипоцитів, що впливають на енергетичний обмін, гіперліпідемію і масу тіла, як ліполіз, ліпогенез, диференціювання адипоцитів і поглинання жирних кислот [286].

У даний час все більша кількість хронобіологічних досліджень підкреслюють важливість дотримання термінів прийому їжі і, отже, необхідність розробки спеціальних дієт, у яких споживання основних нутрієнтів чітко пов'язане з циркадною активністю. Вченими було доведено, що пропуск першого прийому їжі (сніданку) збільшує ризик розвитку ожиріння і його ускладнень. Garaulet і співавтори у 2013 році встановили взаємозв'язок між наявністю сніданку і швидкістю втрати маси тіла у осіб з ожирінням при подібній загальній калорійності добового раціону харчування, руховій активності і тривалості сну [287]. За результатами досліджень було виявлено, що при годуванні піддослідних тільки протягом з 8 до 12 години з отриманням ними в цей період всієї норми калорій на добу, відзначається

поліпшення толерантності до глюкози, зниження рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності і холестерину, зменшення системного запалення та поліпшення витривалості.

Беручи до уваги той факт, що ожиріння є як наслідок, так і причина порушень циркадного ритму, взаємозв'язок ожиріння з дефіцитом сну, хронодеструкцією і порушенням циркадної ритміки секреції мелатоніну, є підставою для розробки науково-обґрунтованих профілактичних і терапевтичних концепцій у даній категорії пацієнтів, для запобігання розвитку супутніх захворювань і ускладнень, зумовлених вищевказаними порушеннями. Останнім часом у зарубіжній літературі можна зустріти роботи, присвячені застосуванню методу обмеженого за часом харчування (Time-restricted feeding) в експерименті та при проведенні клінічних досліджень у пацієнтів з ожирінням, як одного з видів голодування. Так, Melkani і співавтори і Villanueva і співавтори у своїх оглядах показали, що даний метод можна використовувати для лікування ожиріння, за рахунок нормалізації системи циркадних ритмів і ліквідації порушень обміну речовин [288].

Наступним важливим моментом у боротьбі з надлишковою вагою, є фізичні навантаження. Проведені дослідження показують, що регулярні фізичні вправи (не пізніше, ніж за 5 годин до передбачуваного часу сну), здійснюють позитивний вплив на якість сну і денне самопочуття. Крім того, висловлюються припущення, що фізичні навантаження здатні синхронізувати систему циркадних ритмів з фактичним часом доби і регулювати поведінкову активність [289]. Отримані результати опосередковано вказують на ймовірні взаємозв'язки між особливостями дієтичних вподобань із переважанням жирів, формуванням набору еволюційно-нових наслідкових факторів, що призводять до зниження фізичної активності та збільшення калорійності споживаної їжі, активації прозапальних процесів у організмі і закономірним дисбалансом циркадних ритмів. Ці фактори впливають на організм, вступаючи до взаємодії з клітинами та тканинами організму, сприяючи розвитку інсулінорезистентності, ліпотоксичності, ожирінню та імунному запаленню.

Недостатня тривалість і неповноцінність сну тісно асоційована з надлишковим накопиченням жирової тканини в організмі, тому адекватна гігієна сну, як у дитячому і підлітковому віці, так і серед дорослого населення, є важливим немедикаментозним методом реабілітації пацієнтів з ожирінням. У всіх досліджуваних нами хворних спостерігалась заклежність між вираженістю ожиріння та хронотипом, що підтверджено сильним негативним кореляційним зв'язком між хронотипом та ІМТ ($r = -0,87632$).

За результатами досліджень було доведено, що штучне світло з довжиною хвилі 460-480 нм (синій діапазон) діє як найпотужніший сигнал для активації рецепторів меланопсина і стимулює неспання [290], в порівнянні з протилежним ефектом червоного світла, що сприяє засипанню. Порушення вироблення мелатоніну спричиняє нейрофізіологічне збудження, що впливає на циркадний ритм, посилює почуття збудженості, замість того, щоб викликати сонливість. Зниження рівня мелатоніну ускладнює засипання та сон, а в майбутньому може бути причиною поганого настрою і навіть, депресії. Надмірна кількість синього світла, що випромінюють цифрові пристрої, а також люмінесцентні та світлодіодні лампи ускладнює засипання і сон. Синє світло також впливає на скорочення стадії повільного сну, коли наш мозок відпочиває, а також швидкого сну. Ці 2 цикли сну мають життєво важливе значення для когнітивного функціонування людини. Крім того, деякі дослідження показують, що постійна втома, викликана порушенням режиму сну, є причиною помилок у прийнятті рішень, розв'язанні логічних вправ та завдань. Першим доступним способом заблокувати синє світло є відмова від перегляду телевізору, роботи за комп'ютером і використання смартфона в пізній вечірній і нічний час. На ефекті здатності хвиль світлового діапазону пригнічувати вироблення мелатоніну, заснований метод світлотерапії з використанням спеціальних ламп. Цей метод добре зарекомендував себе в якості способу корекції розладів циклу «сон - неспання» і сезонно-афективних розладів, як в дитячо-підлітковій практиці, так і у дорослих пацієнтів [291]. При цьому в доступній літературі знайдено відомості тільки про ефективну

можливість профілактики ожиріння у підлітків і осіб молодого віку при синдромі дефіциту уваги і гіперактивності за допомогою терапії яскравим світлом. Однак, з огляду на хронобіологічні зміни, що відбуваються в організмі при ожирінні, можна припустити можливість використання світлотерапії для корекції порушень у системі циркадних ритмів і, отже, метаболічних розладів у пацієнтів із даною патологією [292].

Таким чином, на думку авторів порушення часових інтервальних процесів у організмі може служити одним з можливих зв'язків між якісними характеристиками раціону і розвитком аутоімунних захворювань.

Отже, зміни циркадності ритму та хронотипу працездатності людини призводять до змін харчової поведінки, підвищують стресочутливість пацієнтів та сприяють виникненню або погіршенню перебігу захворювань. У більшості досліджуваних нами хворих спостерігався вечірній хронотип працездатності людини, від інтенсивності, якого залежала тяжкість перебігу псоріатичної хвороби, ступінь ожиріння та тяжкість негативного впливу захворювання на якість життя пацієнтів.

Для вирішення третього та четвертого завдання досліджували рівень прозапальних цитокінів в сироватці крові у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня та визначали залежність між показниками СЗ, тяжкістю перебігу псоріазу та ожирінням. Для оцінки характеру СЗ у досліджених нами хворих було визначено концентрацію ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ в сироватці крові, імуноферментним методом. При аналізі отриманих результатів нами встановлено, що у всіх хворих спостерігалось підвищення вч-СРБ ($13,99 \pm 2,98$ МО/л), у 79 хворих підвищення показника ІЛ-33 ($73,69 \pm 7,5$ пг/мл) та у 78 хворих підвищення ІЛ-6 ($13,01 \pm 1,54$ пг/мл), що вказує на наявність СЗ процесу у всіх у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

Останнім часом в літературі широко висвітлюється питання про ідентичні патогенетичні механізми запальних процесів при псоріазі і ожирінні, що формують порочне коло на рівні імунної системи. Велике значення у

розвитку ожиріння та псоріазу має ІЛ-33, який активує тучні клітини, базофіли, еозинофіли, природні клітини-кілери, сприяючи запальним та аутоімунним захворюванням. Експресія ІЛ-33 спостерігається, як в жировій тканині адипоцитами і макрофагами і зростає зі збільшенням маси тіла, так і при псоріазі під час пошкодження клітин, щоб попередити імунну систему та ініціювати процеси запалення. Все це відзеркалює тісний зв'язок ожиріння та псоріазу з СЗ.

Доведено, що в основі коморбідності даних захворювань може лежати загальний патогенез запального процесу, такий як активація NF-κB, викликаний ІЛ-33. При псоріазі ІЛ-33 виділяється під час пошкодження клітин, щоб попередити імунну систему та ініціювати процеси запалення, активуючи шлях активації імунної відповіді NF-κB [293]. У пацієнтів з ожирінням хронічне запалення низької інтенсивності може бути виявлене при підвищенні в плазмі крові рівнів вч-СРБ та таких запальних цитокінів, як ІЛ-33 та ІЛ-6.

Для виявлення ролі ІЛ-33 в патогенезі псоріазу у хворих із супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня досліджували залежність між рівнем ІЛ-33 та показниками СЗ, тяжкістю перебігу псоріазу та ступенем аліментарного ожиріння шляхом проведення парного кореляційного аналізу між досліджуваними показниками.

За результатами проведеного нами парного кореляційного аналізу отримано дуже сильний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-33 в сироватці крові та тяжкістю перебігу псоріазу за індексом PASI ($r = +0,91$; $p < 0,001$) сильний позитивний кореляційний зв'язок між індексом PASI та вч-СРБ ($r = +0,78$; $p < 0,001$) та помірний кореляційний зв'язок між індексом PASI та ІЛ-6 ($r = +0,69$; $p < 0,001$). Виявлені кореляційні зв'язки свідчать, що тяжкість перебігу псоріазу у хворих з аліментарним ожирінням I-II ступеня пов'язана з підвищенням рівня показників СЗ в сироватці крові в основному за рахунок посилення експресії ІЛ-33. Таким чином, ІЛ-33 є основним біомаркером інтенсивності уражень при псоріазі. ІЛ-33 будучи основним цитокіном в

патогенезі псоріазу виконує роль сигнальної молекули для макрофагів I типу, які продукують запальні цитокіни, підсилюючи запальну відповідь. Про це свідчить той факт, що локальне ураження шкіри, яке спричинене сухістю та свербіжем проявляється позитивним симптомом Кебнера, сприяє підвищенню рівня ІЛ-33 в біоптаті шкіри та в кров'яному руслі у хворих на псоріаз [294]. Відомо, що ІЛ-33 належить до сімейства ІЛ-1 і має схожі властивості з ІЛ-1 і фактором росту фібробластів. Експресія ІЛ-33 відбувається переважно в шкірних фібробластах, епітеліальних клітинах бронхів і нижніх дихальних шляхів, гладком'язових клітинах легень та шкіри. Експресія ІЛ-33 активується після прозапальної стимуляції, а його рівень корелює з рівнем запалення в тканині. ІЛ-33 являє собою цитокін з подвійною функцією, що діє як традиційний цитокін за допомогою активації рецепторного комплексу ST2L і як внутрішньоклітинний ядерний фактор з регуляторними властивостями транскрипції. Проблемою вивчення ролі ІЛ-33 в патогенезі псоріазу займалися науковці різних країн світу. По результатам досліджень хворих на псоріаз спостерігалась кореляція рівня ІЛ-33 із свербіжем, сухістю, еритемою, набряком, ліхеніфікацією шкіри та індексом PASI [295]. Досліджуючи ІЛ-33 в біоптатах ураженої псоріазом шкіри з позитивним симптомом Кебнера відмічалось підвищення його рівня на 3 та 7 день дослідження. В проведених дослідженнях спостерігалась сильна активація експресії ІЛ-33 в ядрі кератиноцитів і в сироватці крові пацієнтів хворих на псоріаз [296].

Отриманий в нашому дослідженні сильний кореляційний зв'язок між ІМТ та індексом PASI ($r = +0,79$; $p < 0,001$), між ІМТ та рівнем ІЛ-33 ($r = +0,86$; $p < 0,001$), між ІМТ та вч-СРБ ($r = +0,71$; $p < 0,001$) може свідчити про взаємообтяжливість псоріазу та аліментарного ожиріння. Результати кореляційного аналізу співпадають з результатами інших досліджень, які доводять триразове збільшення експресії ІЛ-33 підшкірно-жировою тканиною у хворих з ожирінням. Аналізуючи ІМТ і ступінь тяжкості псоріазу по індексу PASI, пацієнти з псоріазом мали достовірно вищий ІМТ. Спостерігалась позитивна кореляція між ІМТ та індексом PASI, що свідчить про високу

коморбідність ожиріння та псоріазу [297]. Особливістю патогенезу у хворих на псоріаз з ожирінням, на відміну від хворих з нормальною масою тіла, є статистично значиме зростання системного цитокінового прозапального потенціалу. Слід враховувати, що надлишкове відкладення жиру - це не тільки скупчення надлишку жирових клітин, перевантажених тригліцеридами, а й важливий елемент ендокринної системи, який володіє ендо-, ауто- і паракринною функціями, що зумовлюють розвиток субклінічного запального процесу. Так, ожиріння викликає хронічну неінтенсивну системну запальну відповідь. Тканини, віддалені від жирової, не виявляють явної запальної реакції, однак вони піддаються впливу підвищених рівнів адипокінів, які секретуються активованими і гіпертрофованими адипоцитами. Дія цитокінів полягає в їх здатності збільшувати запальну реакцію, яка може призвести до посилення тканинного пошкодження, а потім до дисфункції органів. Зміна розуміння жирової тканини від пасивного органу зберігання енергії до активного учасника в гормональній регуляції відбулося порівняно недавно. Біла жирова тканина крім запасання жирних кислот, холестерину, ретинолу і стероїдних гормонів є одним з основних органів ендокринної системи, яка секретує величезний спектр білкових факторів і гормоноподібних пептидів, які отримали назву адипокіни, які діють аутокринним, паракринним або ендокринним шляхом, тим самим контролюючи різні метаболічні функції. В даний час були визначені різні функції більше 50 адипокінів, але найбільш вивчені на сьогоднішній день лептин, адипонектин та цитокіни: ІЛ-33 і ІЛ-6.

Отриманий в нашому дослідженні сильний позитивний кореляційний зв'язок між ІЛ-33 та вч-СРБ ($r = +0,77$; $p < 0,001$), помірний позитивний кореляційний зв'язок між ІЛ-33 та ІЛ-6 ($r = +0,69$; $p < 0,001$) та сильний позитивний кореляційний зв'язок між вч-СРБ та ІЛ-6 ($r = +0,76$; $p < 0,001$), свідчить про роль ІЛ-33 у розвитку системного запалення, що підтверджується результатами інших досліджень. В свою чергу ІЛ-33 збільшує синтез ІЛ-6, ІЛ-13, ІЛ- 1β та вч-СРБ. Так, по результатам одного багатоцентрового клінічного дослідження було встановлено, що ІЛ-33 є індуктором ІЛ-6 в

тучних клітинах та є важливим цитокином у розвитку ожиріння і на відміну від інших інтерлейкінів, є істинним ендокринним цитокином. Це означає, що більшість клітинних мішеней цього цитокіну віддалені від місця синтезу, тому ефекти ІЛ-6, корелюють з його концентрацією в сироватці крові [298, 299, 300]. В жировій тканині ІЛ-6 секретують адипоцити і макрофаги. Вимірювання артеріовенозної різниці цитокіна показали збільшення його концентрації в сироватці, що свідчить про секрецію ІЛ-6 жировою тканиною, яка виробляє приблизно 30% від циркулюючого ІЛ-6 в організмі людини. Як лептин, так і продукція ІЛ-6 жировою тканиною зростає зі збільшенням маси тіла. Циркулюючий ІЛ-6 є одним з найбільш важливих факторів, що визначають вироблення печінкою білків гострої фази. Це забезпечує швидку скоординовану фізіологічну відповідь на пошкодження тканин або інфікування, спрямовану на активізацію захисних механізмів організму: знищення патогенних мікроорганізмів, усунення пошкоджених клітин і відновлення пошкоджених тканин. В свою чергу одним з найбільш значущих білків гострої фази є вч-СРБ, який прикріплюється до мембрани пошкоджених клітин і викликає їх загибель шляхом активації реакцій каскаду комплементу. Вч-СРБ є маркером дії ІЛ-6. Треба також відмітити, що продукція вч-СРБ в печінці регулюється циркулюючим ІЛ-6, тому можна стверджувати, що цей цитокін, концентрація якого зростає при ожирінні, істотно сприяє виникненню хронічної системної запальної реакції. В інших дослідженнях, проведених у хворих на псоріаз, відмічалась позитивна кореляційна залежність між рівнем ІЛ-33 і TNF- α та відмічалось зниження рівня ІЛ-33 після лікування анти-TNF- α . Отже, ІЛ-33 здатен активувати клітини як вродженої, так і адаптивної імунної системи, і в залежності від виду захворювання може або сприяти розрішенню запалення, або викликати хронізацію патологічного процесу [301].

Аналізуючи отримані результати нашого дослідження, можна стверджувати, що у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ ступеня інтенсивність системного запалення пов'язана з тяжкістю перебігу

псоріатичної хвороби та ступенем аліментарного ожиріння. Концентрація ІЛ-33 в сироватці крові хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням може використовуватись як біомаркер тяжкості перебігу запального процесу.

Для вирішення п'ятого завдання визначали залежність між циркадним ритмом та показниками СЗ у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

Виявляючи роль СЗ, як загальної ланки патогенезу псоріатичної хвороби, ожиріння та порушень циркадного ритму дослідили рівень показників СЗ у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня та провели кореляційний аналіз між циркадним ритмом за показниками змін хронотипу працездатності людини та показниками системного запалення (ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ) у досліджуваних хворих.

Результати проведеного парного кореляційного аналізу показали високу негативну кореляційну залежність між хронотипом працездатності хворих та рівнем ІЛ-33 ($r = -0,822476$) та середню негативну кореляційну залежність між рівнем ІЛ-6 та хронотипом працездатності хворих ($r = -0,58775$) і між рівнем вч-СРБ та хронотипом працездатності хворих ($r = -0,652802$).

Аналізуючи результати отриманого кореляційного аналізу відмічено, що рівень показників СЗ у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням залежить від змін циркадного ритму досліджуваних хворих. Результати парного кореляційного аналізу показали високу негативну кореляційну залежність між хронотипом працездатності хворих та рівнем ІЛ-33 та середню негативну кореляційну залежність між хронотипом працездатності хворих та рівнем показників: ІЛ-6 та вч-СРБ. Отже, чим вищий рівень показників системного запалення досліджуваних хворих, тим нижчий показник хронотипу працездатності, що відповідає більш вираженим змінам циркадного ритму по типу «сови». Таким чином, у хворих з чітко вираженим вечірнім типом хронотипу працездатності спостерігаються вищі показники ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ. Результати наших досліджень співпадають з

результатами інших досліджень. У дослідженні Rongguo Yu (2019) виявлено, що порушення експресії гену циркадного годинника було взаємопов'язано з підвищенням рівня запальних маркерів в плазмі крові такими, як ІЛ-6 та фактором некрозу пухлин (TNF) [304].

Треба відмітити, що сьогодні в літературі все більше дискутуються питання ідентичних патогенетичних механізмів запальних процесів при псоріазі, ожирінні та порушенні циркадного ритму. Дослідники встановили, що в умовах активного запального процесу в організмі надмірно зростає експресія генетичного фактора, відомого як NF-κB. NF-κB є каталізатором серії ланцюгових реакцій, що становлять цілісну картину патогенезу больових відчуттів і деструкції тканин, обумовлених запаленням. Цей же тригер, за даними досліджень, контролює і періодичність циркадних ритмів організму [302]. Керівник дослідження Джозеф Басс пояснив, що NF-κB модулює базовий шлях, який визначає точку відліку біоритміки організму. Тож, NF-κB також має вирішальне значення у взаємозв'язку між запальними процесами і циклами активності та відпочинку. До основних клітин, приймаючих участь в запальному процесі, відносять тучні клітини. Розподіл і активація тучних клітин пов'язана з циркадним ритмом через два основні шляхи: передачу сигналів, опосередковану IgE/FcεRI- та ІЛ-33/ST2. Більш того, існують стійкі коливання між генами годин і генами, специфічними для тучних клітин [303]. Основними нейромодуляторами, що приймають участь у регуляції циркадного ритму та запалені є мелатонін та гістамін. NF-κB взаємодіє з генами основних годин і порушує вироблення прозапальних цитокинових медіаторів, таких як ІЛ-6, ІЛ-13 і TNF-α. До сьогоднішнього дня не проводилося досліджень, які оцінюють взаємозалежність між мелатонином і гістаміном щодо циркадних коливань в тучних клітинах. Однак, накопичені дані свідчать про те, що відновлення циркадних ритмів в тучних клітинах шляхом націлювання на мелатонін і гістамін через NF-κB може бути багатообіцяючою терапевтичною стратегією для опосередкованих тучними клітинами запальних захворювань [304].

Як відомо основними медіаторами запалення, що приймають участь у регуляції циркадного ритму є мелатонін та гістамін, секреція яких безпосередньо залежить від хронотипу працездатності хворих. Для хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням та порушенням циркадного ритму по типу «сова» характерна наявність постійних стресів, що призводять до безконтрольного викиду гормону кортизолу, який блокує синтез діаміноксидази, що є ферментом антагоністом гістаміну та викликає його розпад. При зменшенні тривалості сну, характерної для хронотипу «сова», в нічний період знижується синтез мелатоніну, який є дуже важливим для синтезу діаміноксидази. Таким чином, зниження синтезу мелатоніну призводить до зниження синтезу діаміноксидази, що викликає підвищення рівня гістаміну та сприяє виникненню гістамінозу. Підвищення рівня гістаміну викликає розширення мікроциркуляторних судин, підвищує їх проникність, сприяючи виникненню запальної інфільтрації тканин, що запускає гостру запальну відповідь та сприяє підсиленню СЗ [305].

Так, на моделі експериментального артрити виявлено, що маркери запалення знижуються під час сну в нічний період. Подальші роботи довели, що в запалених тканинах функціонують активні молекулярні годинники і резидентні запальні клітини, фібробластоподібні синовіоцити, які є можливим джерелом ритмічних запальних сигналів. Вплив на мишей постійного освітлення порушувало годинник в периферичних тканинах, зменшуючи нічне пригнічення місцевого запалення. Таким чином, «біологічні годинники» активно знижують ступінь запального процесу під час сну в нічний період [306].

Тож не дарма в останні роки велике значення у розвитку багатьох хронічних та аутоімунних захворювань надають порушенням сну, основна функція якого полягає у відновленні процесів та адаптації організму людини до мінливих умов зовнішнього і внутрішнього середовища. Однак, зміна хронотипу працездатності на вечірній тип із скороченням часу на відпочинок у нічні години знижує захисні властивості сну та спричиняє розвиток різних

патологічних станів. В роботі, представленій вченими Медичної школи Фейнберг Північно-Західного університету (Northwestern University Feinberg School of Medicine), США, продемонстровано, що запалення, яке є основним фактором аутоімунних дисбалансів, надає критичний вплив на профіль біоритмів в організмі, призводячи до розвитку порушень сну і пов'язаних з цим розладів [307]. Таким чином, СЗ у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням та зміни хронотипу працездатності людини на вечірній тип підтримують системну запальну відповідь, обтяжуючи перебіг захворювання.

У нашому дослідженні сильний зворотній кореляційний зв'язок між хронотипом працездатності та рівнем ІЛ-33 ($r = -0,822476$) може бути обумовлений тим, що ІЛ-33, маючи подвійну функцію, може функціонувати не тільки, як прозапальний цитокін, але і виконувати функцію сигнальної молекули для макрофагів І типу, які продукують запальні цитокіни, підсилюючи запальну відповідь. Експресія ІЛ-33 активується після прозапальної стимуляції і його рівень корелює з рівнем запалення в тканині. ІЛ-33 являє собою цитокін, що діє як традиційний цитокін за допомогою активації рецепторного комплексу ST2L і як внутрішньоклітинний ядерний фактор з регуляторними властивостями транскрипції. ІЛ-33 збільшує синтез ІЛ-6, ІЛ-13, ІЛ-1 β , TNF- α , що підтверджено в нашому дослідженні отриманими помірним позитивним кореляційним зв'язком між ІЛ-33 та ІЛ-6 ($r = +0,69$) і сильним позитивним кореляційним зв'язком між ІЛ-33 та вч-СРБ ($r = +0,77$). По результатам одного багатоцентрового клінічного дослідження було встановлено, що ІЛ-33 є індуктором ІЛ-6 в тучних клітинах [301, 308]. Залежність, що характеризує лінію взаємодії між запальними процесами і порушеннями біоритмів в організмі, пов'язана не тільки з розумінням того, яким чином запалення змінює режим роботи головного мозку і циклів «сон-неспанья», але і з особливостями імунорегуляції і функцій адипоцитів [309].

Тож, зміни циркадного ритму на вечірній тип хронотипу працездатності людини сприяють підвищенню рівня показників системного запалення у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз з супутнім аліментарним

ожирінням. Таким чином, зміна способу життя зі збільшенням часу на відпочинок в нічний час у хворих на розповсюджений псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням може дати можливість знизити показники системного запалення та покращити перебіг даних коморбідностей. В той час, як системне запалення може бути мішенню дії лікарських препаратів в терапевтичній корекції змін циркадного ритму.

Для вирішення шостого та сьомого завдання досліджували показники СЗ за рівнями ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ в сироватці крові хворих, гістологічне дослідження зразків ураженої псоріазом шкіри та імуногістохімічне дослідження макрофагів ураженої псоріазом шкіри до та після лікування.

Оцінюючи ефективність застосування різних доз піоглітазону у складі комплексного лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, визначали динаміку клініко-антропометричних показників на 0-й, 2-й, 4-й та 26-й тиждень лікування та рівень показників СЗ на 0-й та 26-й тиждень лікування.

Для цього всі хворі в залежності від курсу проведеної терапії, були поділені методом простої рандомізації за допомогою таблиці випадкових чисел на 4 групи по 20 осіб. Хворі I контрольної групи отримували лікування згідно з протоколом, хворі II, III та IV груп додатково до протоколу лікування отримували піоглітазон відповідно у дозі 15, 30 та 45 мг перорально один раз на добу протягом 26 тижнів.

Аналізуючи динаміку клініко-антропометричних та лабораторних показників під час та після проведеного лікування відмічено, що в I групі хворих, які отримували стандартну терапію відмічалось незначне підвищення ІМТ на протязі всього лікування та показників СЗ через 26 тижнів від початку проведеної терапії. Так середньогруповий показник ІЛ-33 підвищився на 3,7%, середньогруповий показник ІЛ-6 підвищився на 8,5%, середньогруповий показник вч-СРБ підвищився на 5,4% порівняно з відповідними показниками отриманими до лікування.

Досліджуючи клінічну картину псоріатичної хвороби та індекс PASI було відмічено, що за 2 тижні лікування в стаціонарі індекс PASI знизився на 11,9%, через 4 тижні - на 23,4% тоді, як редукція індексу PASI становила < 75 у 100% хворих. Досліджуючи вплив псоріатичної хвороби на якість життя пацієнтів та аналізуючи показники ДІЯЖ, було відмічено, що за 2 тижні лікування в стаціонарі ДІЯЖ знизився на 3%, через 4 тижні - на 13%, що свідчить про неефективність проведеної терапії.

При дослідженні динаміки відповідних показників в II, III та IV групах хворих, які отримували піоглітазон по 15, 30 та 45 мг відповідно в комплексі з стандартним лікуванням псоріазу відмічалось незначне, статистично незначиме зниження ІМТ протягом усього лікування та нормалізація показників СЗ через 26 тижнів від початку проведеної терапії. Так в II групі хворих, які отримували додатково до стандартного лікування псоріазу піоглітазон по 15 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник ІЛ-33 знизився на 35,7%, середньогруповий показник ІЛ-6 знизився на 35,5%, середньогруповий показник вч-СРБ знизився на 39,2% порівняно з відповідними показниками отриманими до лікування. В III групі хворих, які отримували додатково до стандартного лікування псоріазу піоглітазон по 30 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник ІЛ-33 знизився на 68,4%, середньогруповий показник ІЛ-6 знизився на 49,1%, середньогруповий показник вч-СРБ знизився на 57,1% порівняно з відповідними показниками, отриманими до лікування. В IV групі хворих, які отримували додатково до стандартного лікування псоріазу піоглітазон по 45 мг на добу протягом 26 тижнів, середньогруповий показник ІЛ-33 знизився на 83,7%, середньогруповий показник ІЛ-6 знизився на 72%, середньогруповий показник вч-СРБ знизився на 76,8% порівняно з відповідними показниками, отриманими до лікування.

Отримані нами результати дослідження узгоджуються з результатами багатьох досліджень, у яких доведено, що тiazолідіндіони при тривалому лікуванні, протягом 26 тижнів, знижують концентрацію показників СЗ у

хворих з ожирінням, пригнічуючи продукцію прозапальних цитокінів в макрофагах інгібуючи ядерний транскрипційний фактор NF κ B [316].

За результатами багатьох досліджень було доведено, що в молекулярному механізмі розвитку СЗ, яке є загальною ланкою патогенезу псоріатичної хвороби та ожиріння, головна роль відведена прозапальним ядерним транскрипційним факторам, які активують проліферацію пероксисом (PPAR) та модулюють активність генів, відповідальних за стан і функцію жирової тканини, обмін ліпідів, активність клітин запалення та продукцію ними цитокінів і факторів адгезії. Відмічено, що рецептори, які активуються PPAR стоять на перехресті між ліпідами і запаленням, так як ліпіди, що стимулюють хронічне запалення, є лігандами - активаторами PPAR [310].

У свою чергу, у людини виділяють три види ядерних рецепторів PPARs – PPAR α , PPAR β/δ і PPAR γ , які кодуються різними генами, відрізняються по розповсюдженості в тканинах, функціям і специфічністю лігандів [311, 312].

Рецептори PPAR α експресуються головним чином в тканинах з високим рівнем катаболізму жирних кислот. Значна їх експресія виявлена в нирках, наднирковій, жировій тканинах і більшості типів клітин, представлених в судинній системі, включаючи ендотеліальні, гладком'язові клітини і макрофаги.

PPAR γ рецептори найбільш широко поширені в білій та бурій жировій тканині, макрофагах, ендотелії судин, товстій кишці і селезінці. PPAR γ має дві ізоформи PPAR γ 1 і PPAR γ 2, що відрізняються наявністю в останній 30 додаткових амінокислот в N-терміналі. PPAR γ 2 експресуються майже виключно в жировій тканині, тоді як PPAR γ 1 знаходяться у всіх інших тканинах. Основне місце дії PPAR γ - жирова тканина і макрофаги.

PPAR β/δ , як і PPAR- α і - γ , експресовані в клітинах імунної системи, ендотелії судин, гладком'язових клітинах судин та беруть участь в патогенезі атеросклерозу та СЗ [313, 314].

У всіх цих тканинах PPARs є головними регуляторами метаболізму глюкози, жирних кислот і ліпопротеїнів, балансу енергії, проліферації і

диференціювання клітин, запалення і атеросклерозу. Будь-які порушення регуляції цих метаболічних шляхів можуть призвести до розвитку ожиріння, діабету, серцево-судинних захворювань, СЗ та аутоімунних захворювань.

Отже, PPAR рецептори здійснюють негативний регуляторний вплив на перебіг запального процесу та впливають на функцію Т-лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, дендритних та тучних клітин.

Макрофаги використовують ядерні рецептори для формування власних імунних функцій в залежності від мікрооточення. Препарати, спрямовані на ядерні рецептори, зазвичай застосовуються для лікування діабету, атеросклерозу та аутоімунних захворювань [315]. Тож, стимуляція PPAR-γ агоністами, зокрема піоглітазоном, на макрофагах, сприяє антизапальній M2 поляризації, що і обумовило вибір препарату у лікуванні наших хворих.

При дослідженні клінічної картини псоріазу та індексу PASI у відповідних групах через 2 тижні лікування спостерігалось зниження індексу PASI в II групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 15 мг на добу, на 52%, в III групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 30 мг на добу, на - 64% та в IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 45 мг на добу, - на 73%. Через 4 тижні лікування середньгруповий показник індексу PASI продовжував знижуватись на 73%, на 79% та на 90,3% відповідно порівняно з показниками, отриманими до лікування.

Досліджуючи вплив псоріатичної хвороби на якість життя пацієнтів та аналізуючи ДІЯЖ у відповідних групах, через 2 тижні лікування спостерігалось зниження відповідного показника в II групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 15 мг на добу, на 35,5%, в III групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 30 мг на добу, на - 42% та в IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 45 мг на добу, - на 47,4%. Через 4 тижні лікування показник ДІЯЖ

продовжував знижуватись на 68%, на 78,8% та на 89,2% відповідно порівняно з показниками, отриманими до лікування. Тоді, як редукція індексу PASI > 75 спостерігалась в II групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 15 мг на добу, у 70% хворих, в III групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 30 мг на добу, - у 90% та в IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 45 мг на добу, - у 100% хворих, що свідчить про ефективність проведеної терапії і така терапія може бути рекомендованою для подальшого лікування хворих.

При дослідженні індексу PASI після 26 тижнів лікування спостерігалось загострення псоріатичної хвороби в I контрольній групі хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу, у 20 (100%) хворих, в II групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 15 мг на добу, – у 13 (65%) хворих, в III групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 30 мг на добу, – у 7(35%) хворих та в IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 45 мг на добу, – у 4 (20%) хворих. При цьому індекс PASI в I групі підвищився на 16% у порівнянні з відповідним показником, отриманим на початку лікування, що свідчить про погіршення тяжкості перебігу псоріатичної хвороби. В II, III та IV групах спостерігалось зниження індексу PASI на 13,8%, 32,8% та 46,78% відповідно у порівнянні з індексом PASI, отриманим на початку лікування. При цьому ДІЯЖ в I групі підвищився на 7,67% у порівнянні з відповідним показником, отриманим на початку лікування, що свідчить про погіршення тяжкості перебігу псоріатичної хвороби. В II, III та IV групах спостерігалось зниження ДІЯЖ на 15,02%, 30,7% та 46,9% відповідно у порівнянні з показниками ДІЯЖ, отриманими на початку лікування, що свідчить про покращення тяжкості перебігу псоріатичної хвороби та ефективність проведеної терапії, яка може бути рекомендованою для комплексного лікування хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням.

Порівнюючи ефективність проведеного лікування між групами хворих, було відмічено, що ефективність лікування залежала від дози піоглітазону, застосованої в комплексному лікуванні хворих.

Так в IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 45 мг на добу, відмічалось більш інтенсивне статистично значиме зниження усіх досліджуваних показників. Через 2 тижні лікування показник індексу PASI був нижчим на 32% у порівнянні з III групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 30 мг на добу, на 75,7% нижче у порівнянні з II групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 15 мг на добу та в 2,3 рази нижче в порівнянні з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу. Через 4 тижні лікування в IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 45 мг на добу, середньогруповий показник індексу PASI був нижчим в 1,1 рази у порівнянні з III групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 30 мг на добу, в 2,8 рази нижче в порівнянні з II групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 15 мг на добу та в 6,9 рази нижче в порівнянні з I контрольною групою, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу. Через 26 тижнів лікування, під час наступного загострення псоріатичної хвороби, середньогруповий показник індексу PASI в IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 45 мг на добу був нижчим на 25% у порівнянні з III групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 30 мг на добу, на 60% нижче у порівнянні з II групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 15 мг на добу та в 2,2 рази нижче у порівнянні з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу.

Досліджуючи ДІЯЖ, було відмічено, що через 2 тижні лікування в IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували

піоглітазон по 45 мг на добу, середньогруповий показник ДІЯЖ був нижчим на 10,3% у порівнянні з III групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 30 мг на добу, на 22,4% нижче у порівнянні з II групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 15 мг на добу та на 83% нижче в порівнянні з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу. Через 4 тижні лікування в IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 45 мг на добу, середньогруповий показник ДІЯЖ був нижчим на 95% у порівнянні з III групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 30 мг на добу, майже в 3 рази нижче в порівнянні з II групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 15 мг на добу та майже у 8 разів нижче в порівнянні з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу. Через 26 тижнів лікування під час наступного загострення псоріатичної хвороби середньогруповий показник ДІЯЖ в IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 45 мг на добу був нижчим на 30,5% у порівнянні з III групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 30 мг на добу, на 60% нижче у порівнянні з II групою хворих, які додатково до стандартної терапії псоріазу отримували піоглітазон по 15 мг на добу та в 2 рази нижче у порівнянні з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу.

Досліджуючи кількість рецидивів псоріазу до та після лікування протягом року, в IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії отримували піоглітазон по 45 мг на добу, спостерігалось статистично значиме зниження частоти рецидивів псоріазу за рік у порівнянні з II та III групами хворих, які додатково отримували ПГ по 15 мг та 30 мг на добу та з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу.

Така ж тенденція спостерігалась нами і при порівнянні показників СЗ на 26 тиждень лікування. Так, в IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії отримували піоглітазон по 45 мг на добу, відмічалось більш інтенсивне статистично значиме зниження всіх показників на 26 тиждень лікування. Рівень ІЛ-33 був в 1,9 рази нижчим порівняно з III групою хворих, які додатково до лікування отримували піоглітазон по 30 мг один раз на добу, в 3,9 рази нижчим порівняно з II групою хворих, які додатково до лікування отримували піоглітазон по 15 мг на добу та в 6,1 рази нижчим порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу. Рівень ІЛ-6 був в 1,8 разів нижчим порівняно з III групою хворих, які отримували піоглітазон по 30 мг на добу, в 2,3 рази нижчим у порівнянні з II групою хворих, які додатково до лікування отримували піоглітазон у дозі 15 мг на добу та в 3,8 рази нижчим порівняно з I контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію псоріазу. Рівень вч-СРБ був в 1,8 рази нижчим порівняно з III групою хворих, які додатково до лікування отримували піоглітазон по 30 мг на добу, в 2,5 рази нижчим порівняно з II групою хворих, які додатково до лікування отримували піоглітазон по 15 мг на добу та в 4,4 рази нижчим порівняно з I контрольною групою, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу.

Таким чином, застосування піоглітазону в комплексному лікуванні хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня виявилось ефективним починаючи з 15 мг, але найвища ефективність препарату спостерігалась при застосуванні 45 мг піоглітазону один раз на добу протягом 26 тижнів, що призвело до зниження показників СЗ, ІМТ, редукції індексу PASI<75 у 100% хворих та зниженню індексів PASI та ДІЯЖ при повторному рецидиві захворювання.

Отже, застосування піоглітазону в досліджуваних групах хворих виявилось ефективним і може бути рекомендовано для комплексного

лікування хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням. Результати наших досліджень узгоджуються з результатами інших досліджень.

На сьогоднішній день у літературі накопичено велику кількість проспективних спостережень, що вказують на позитивний ефект лікування піоглітазоном при наявності ознак СЗ. Механізм дії даного препарату направлений на пригнічення хронічного системного уповільненого запалення з низькою інтенсивністю. Протизапальний ефект піоглітазону пов'язаний з його активуючим впливом на ядерні транскрипційні фактори PPAR- γ [317].

Досліджуючи механізм запалення при псоріазі більшість дослідників виявляли порушення в Т-клітинній ланці імунітету у хворих на псоріаз, що проявляються найчастіше зниженням рівня абсолютного та відносного вмісту Т-лімфоцитів, а саме Т-хелперів (CD4+) на тлі підвищення або зниження Т-супресорів (CD8+), а також зменшенням співвідношення CD4+/CD8+ порівняно із здоровими особами. Зменшення вмісту Т-лімфоцитів, зокрема Т-хелперів, в периферичній крові дослідники пояснюють їх накопиченням в псоріатичних осередках, а Т-супресорну недостатність розглядають як провідну ланку в патогенезі захворювання. Активація CD4+ Т-лімфоцитів індукує ряд імунологічних реакцій, в тому числі активацію макрофагів, синтезуючих широкий спектр прозапальних цитокінів. У розвитку запалення місцеві механізми превалюють над системними, що обумовлено стазом і бар'єрними властивостями місцевого ураження. Їх порушення при псоріазі веде до виходу в кровотік підвищеної кількості цитокінів. Варто відзначити, що в сироватці крові рівень прозапальних цитокінів значно нижчий, ніж в тканинній рідині, що передбачає їх місцеву продукцію [318]. Такий прозапальний цитокін, як ІЛ-6 утворюється у всіх клітинах шкіри, включаючи як неушкоджені, так і пошкоджені псоріазом кератиноцити, моноцити, клітини Лангерганса, а також меланоцити. Його утворення активують ІЛ-1 і ФНП- α . Підвищений рівень ІЛ-6 і його рецепторів було виявлено в епідермісі псоріатичних висипань, міжклітинній рідині папул, на фібробластах і навіть в кератиноцитах. Рівень ІЛ-6 в тканинній рідині псоріатичних елементів значно

вищий, ніж у неушкодженій псоріазом шкірі, шкірі здорових людей та сироватці крові. Рівень ІЛ-6 достовірно вищий в прогресуючу стадію псоріазу в порівнянні зі стаціонарною стадією. ІЛ-6 має виражену пірогенну дію, а також є індуктором термінального диференціювання В-лімфоцитів в антитілопродукуючі клітини і диференціюючим фактором для цитотоксичних Т-лімфоцитів, стимулює активність природних кілерних клітин, викликає продукцію білків гострої фази, діє як фактори хемотаксису Т-клітин, стимулюючи міграцію Т-клітин в епідерміс [319, 320].

У нашому дослідженні патоморфологічна картина зразків ураженої псоріазом шкіри всіх пацієнтів до початку лікування мала типові для даного захворювання ознаки. У зразках ураженої псоріазом шкіри хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ ступеня нами були виявлені характерні зміни епідермісу: накопичення нейтрофільних гранулоцитів у паракератичному роговому шарі епідермісу або під ним (мікроабсцеси Мунро), потовщення епідермісу з проростанням подовжених та збільшених сосочків дерми (папіломатоз), розширені повнокровні капіляри у сосочках дерми, оточені запальними інфільтратами різного ступеня щільності, набряк сосочкового та сітчастого шарів дерми, потоншення епідермісу над верхівками подовжених сосочків дерми, гіперкератоз, порушення процесів кератинізації у вигляді паракератозу та зникнення зернистого шару, регулярний акантоз, часто із зубчастими гребенями епідермісу, лімфогістоцитарні інфільтрати різної щільності розташовані субепідермально та в сосочках дерми.

Отримані нами результати дослідження можливо пояснити тим, що у хворих на псоріаз внаслідок, напевне, генетично-детермінованої патологічної проліферативної активності кератиноцитів та метаболічних зрушень відбуваються структурні та функціональні зміни епідермісу, особливо рогового шару. Така клінічна особливість псоріазу, як лущення, асоційована з гіперкератозом, свербіжем, запаленням та сухістю рогового шару епідермісу.

На клітинному рівні це характеризується прискореною реорганізацією кератиноцитів та скороченим клітинним циклом, крім того, змінюється процес десквамації. При цьому клітино-біологічна ціль диференціювання не досягається або здійснюється неповністю, внаслідок чого формуються неповноцінні кератиноцити. В результаті клітини, які утворюють верхній шар, не встигають відмирати і відлущуватися, а нові кератиноцити нашаровуються товстими наростами гіперкератозу [299, 321].

Патологічний процес при псоріазі включає в себе також комплекс імунологічних реакцій шкіри з розвитком тяжкого запального процесу, епідермальною гіперпроліферацією з формуванням аномальної диференціації кератиноцитів. Після активації імунокомпетентних елементів на кератиноцитах і дендритних клітинах, відбувається активація Т-лімфоцитів, які мігрують в шкіру. Хомінг-рецептори, залучені в процес запалення, експресуються на поверхні клітин (cutaneous lymphocyte associated antigen, CLA). Під впливом цитокінів зростають субпопуляції деяких функціональних Т-клітин. До них відносяться Th1 і Th17 клітини, які в свою чергу, виробляють прозапальні цитокіни [322, 323, 324, 325, 326, 327].

Ці процеси обумовлюють запальну реакцію при псоріазі, яка відбувається за участю імунокомпетентних клітин на місцевому рівні, а саме ендотелію, фібробластів та кератиноцитів, що підсилюють імунну реакцію шкіри через експресію молекул адгезії та інших імунологічних месенджерів [328]. В результаті цього каскаду імунопатологічних реакцій виникає міграція нейтрофільних гранулоцитів, які є причиною утворення типових для псоріатичного ураження стерильних епідермальних мікроабсцесів Мунро, що і спостерігалось в нашому дослідженні.

Збільшена проліферативна активність та аномальне дозрівання кератиноцитів є чинником гіперкератозу, який є характерною патогенетичною рисою псоріазу [329, 330]. При псоріатичному ураженні шкіри хворих спостерігаються виражені лімфоцитарні інфільтрати, обмежені сосочками дерми. Ключовими клітинами запалення шкіри є Т-лімфоцити, зокрема,

субпопуляція CD41 клітин. Ангіогенез, що спостерігається при псоріазі, характеризується наявністю у шкірі подовжених та звивистих незрілих судин.

Отримані нами результати досліджень співпадають з даними робіт інших науковців. Довжанський С.І. в ураженій псоріазом шкірі відмічає наявність набряку дерми, який найбільш чітко виражений навколо судин, в місцях скупчення дрібних лімфоїдних елементів та набряк волосяних сумок [331]. Інші автори в своїх дослідженнях відзначали набряк сосочкового шару дерми, який спостерігався переважно в ділянках верхівок сосочків [332, 333]. Капіляри сосочкового шару при псоріазі звивисті, розширені, повнокровні. Ендотелій при цьому різко набряклий [334, 335, 336]. В результаті проліферації ендотелію стінки капілярів сосочкового шару дерми істотно потовщені, складаються з 2-3 шарів ендотеліоцитів і на окремих ділянках істотно звужують просвіт [337, 338]. Деякі автори відзначають, що при псоріазі є дві основні ознаки ураження мікросудин, які рідко зустрічаються при інших захворюваннях. Такими є звивистість судин сосочкового шару дерми і розширення їх базального шару. Як вказують автори, звивистість або скрученість капілярів обумовлена низкою факторів, основними з яких є: проліферація ендотеліоцитів, що стимулюється виділенням кератиноцитами ангіогенним фактором, який викликає зростання мікросудин; механічне розтягнення сосочків дерми; запальні явища, що включають підвищення проникності мікросудин, концентрування крові, агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, випадіння фібрину, гіпоксію, яка стимулює вироблення ангіогенних факторів. Обструкція венозних відділів капілярів веде до розвитку тканинної гіпоксії [336].

На гістологічних препаратах звивистість капілярів виглядає як збільшення кількості їх перетинів на одиницю площі сосочка, проте при об'ємній реконструкції капілярів сосочків дерми встановлено, що їх кількість залишається незмінним, а збільшується протяжність і звивистість венозного відділу капілярного русла. Другою постійною ознакою патологічних змін мікросудин при псоріазі є розширення базального шару, на якому

розташовується ендотелій. Цей шар складається з трьох компонентів: базальної мембрани, аморфного матеріалу середньої електронної щільності і розташованих зовні колагенових фібрил, що влітаються в аморфний матеріал [336]. Шахламовим В.А. був запропонований термін «базальний шар» замість більш часто уживаного терміну «базальна мембрана» [339]. Він трактує висунуте їм поняття: «... базальний шар - це абсолютно конкретне утворення, представлене клітинним і неклітинним компонентами, яке як за своєю будовою, так і по виконуваних їм функціям не має нічого спільного з мембраною в сучасному розумінні цього слова» (автор має тут на увазі плазматичну клітинну мембрану). Далі автор приводить будову неклітинного компонента базального шару, який складається з центральної ущільненої смуги (*lamina densa*) та розташовані по обидва боки від неї менш електроннощільні смуги: внутрішня (*lamina rara interna*) і зовнішня (*lamina rara externa*). Таким чином, неклітинний компонент базального шару капілярів за будовою аналогічний дермо-епідермальному з'єднанню. Він синтезується двома видами клітин: ендотеліоцитами і фібробластами, розташованими в адвентиції капілярів. При псоріазі обидва види клітин мають підвищену мітотичну і синтетичну активність і напевно беруть участь в патогенезі цього дерматозу [339]. Тож, зміни судинного русла при псоріазі стосуються, насамперед, мікросудини, тобто тієї його частини, яка відіграє важливу роль в процесах трофіки тканин. Зміни крупніших судин менш виражені і пов'язані зі змінами сполучної тканини, що входить до складу цих судин [334, 336]. Запальні інфільтрати при псоріазі, як вказують деякі автори, мають невеликі розміри і складаються з лімфоцитів, макрофагів і домішків нейтрофільних лейкоцитів [334], тоді як на думку інших, до складу інфільтратів крім зазначених клітин входять фібробласти [332]. У деяких роботах зазначається, що до складу інфільтратів входять також плазмоцити і поодинокі гладкі клітини [333]. Інфільтрати в сосочках і підсосочкових відділах дерми мають різну ступінь вираженості і складаються переважно з лімфоцитів і гістіоцитів,

а в свіжих випадках поряд зі згаданими клітинами виявляються нейтрофільні лейкоцити [334].

У своїх роботах Волнухин А.М. і співавтори дотримуються пріоритетної, на їх погляд, точки зору, що псоріаз є аутоімунним захворюванням з первинним залученням у процес системи Т-лімфоцитів і вторинною активацією і проліферацією кератиноцитів [340]. Вони дослідили склад клітинного інфільтрату дерми у 16 хворих на поширений псоріаз. Автори виділяють три основних зони локалізації інфільтратів в шкірі хворих: навколо судин поверхневого сплетення, в перікапілярних просторах сосочків і внутрішньоепідермально. Відмітивши, що в стадії загострення клітинна інфільтрація була помітно підвищена в усіх трьох зонах, тоді як в стаціонарній стадії її інтенсивність знижувалася навколо судин поверхневого судинного сплетення, але залишалася все ще досить високою в сполучній тканині сосочків. При імуногістохімічному дослідженні популяцій Т-лімфоцитів авторами встановлено, що в клітинному інфільтраті при псоріазі більшу частину клітин становили CD4 + Т-лімфоцити (тобто хелперні клітини). В меншій кількості виявлялися CD8 + Т-лімфоцити (співвідношення CD4 / CD8 + Т-лімфоцити становило 3-4/1). Автори вважають, що отримані ними дані підтверджують імунний характер запальної реакції при псоріазі.

За результатами досліджень міжклітинної речовини дерми в стадії прогресування, стабілізації і регресу псоріазу, колагенові волокна в стадію прогресування розріджені і набряклі, а в ділянках клітинних інфільтратів повністю зруйновані [331]. Внаслідок набряку дерми і розволокнення колагенових волокон дерма виглядає гомогенною. Мережа еластичних волокон в сосочковому шарі в ділянці скупчення клітин розріджується, місцями відсутня або зустрічається у вигляді поодиноких тонких слабкозабарвлених скупчень. Аргентофільна мережа зазвичай потовщена, а біля основи епідермальних відростків розпушена і потовщена. У стадію стабілізації процесу колагенові волокна набряклі і розволокнені. Еластичні волокна в місцях інфільтрату атрофовані і слабкозабарвлені. У стадію регресу

колагенові волокна дерми залишаються розволокненими, тонкими і ніжними. Еластичні волокна розріджені, атрофічні і слабкозабарвлені. Ябленік Б.С. вказував на розрідження колагенових і руйнування еластичних волокон в ділянках розташування інфільтратів, гомогенізацію колагенових волокон в глибоких шарах дерми. Такі ж зміни торкалися і аргентофільних волокон. На підставі глибоких змін міжклітинної речовини дерми шкіри при псоріазі автор вважав, що при даному дерматозі спочатку уражається дерма, і лише пізніше епідерміс [333]. Тоді як Kuta, досліджуючи гістохімічно псоріатичні висипання, отримані шляхом використання феномена Кебнера, приходять до висновку про те, що первинні зміни при псоріатичному процесі виникають в епідермісі.

За даними Задорожного Б.А., незалежно від стадії захворювання колагенові волокна дерми були грубими, інтенсивно фуксинофільними при фарбуванні шифф-йодною кислотою [332]. Після обробки зрізів амілазою, забарвлення колагенових волокон змінювалося, тоді як в епітеліальних структурах (епідерміс, похідні шкіри) забарвлення зникало практично повністю. Ябленік Б.С. вказує на гомогенізацію і гіалінізація колагенових волокон в глибоких відділах сітчастого шару дерми [333].

За даними В.Н. Мордовцева та співавтори, еластичний каркас при псоріазі в стадії загострення відрізнявся нерівномірністю вираженості: в одних ділянках був огрубілим, в других - різко потоншений, в третіх - зруйнований. Зміни еластичних волокон розрізнялися в сосочковому і сітчастому шарі. Якщо в глибоких шарах сітчастого шару вони практично були відсутні, то в поверхневих відділах дерми потоншувались або мали нерівномірну товщину і були випрямлені, іноді розріджені та мали нечітке зображення. У ділянках локалізації інфільтратів волокна руйнувалися. Зазначені зміни з боку волоконного каркаса дерми при псоріазі поєднуються з підвищеною функціональною активністю фібробластів [336].

В інших дослідженнях було виявлене збільшення довжини і зміна форми сосочків сосочкового шару дерми. Вони різко і пропорційно епідермальним

клинам збільшувалися в довжину і в ширину. Зустрічалися сосочки найрізноманітнішої форми: витягнуті тонкі прямі, витягнуті тонкі вигнуті, розширені вигнуті, розширені прямі, у вигляді полум'я свічки, у вигляді булави, нерозгалужені, розгалужені і інші. Тож, папіломатоз при псоріазі характеризується збільшенням довжини сосочків дерми. Це збільшення при псоріазі може бути в кілька разів порівняно з нормою і супроводжується зміною форми сосочків. При цьому сосочки можуть звиватися, стоншуватися та розгалужуватися, часто спостерігається колбоподібне розширення сосочків в ділянці прилягання до епідермісу [336]. Як вказують С.І. Довжанський та співавтори, при псоріазі сосочки дерми можуть мати химерну форму [331].

Досліджуючи етіологію та патогенез псоріазу виявлено безліч імунологічних механізмів, в яких макрофаги та їх різні популяції беруть участь у запальному каскаді. У свою чергу коморбідне ожиріння ще більше ускладнює імунологічні розлади при псоріазі. Згідно сучасних даних, макрофаги беруть участь практично у всіх імунних реакціях, маючи велике значення у розвитку ожиріння та псоріазу. Накопичені дослідження показали, що патогенез ожиріння та псоріазу має спільну рису, що викликає системну запальну реакцію. Надмірне накопичення жирової тканини, яка продукує адипокіни та цитокіни, є джерелом хронічного запалення через участь макрофагів, здатних секретувати та активувати цитокіни для запалення.

У людей початково були вивілені 2 фенотипи активованих макрофагів: M1 і M2. Таке позначення відповідає класифікації активованих Т-лімфоцитів на Th1 і Th2 типи, і підкреслює зв'язок макрофагів певного фенотипу з реалізацією відповідного типу імунної відповіді, які здійснюють протилежні функції. Поляризація фенотипу макрофагів залежить від специфіки імунної відповіді на дію конкретного патогенного агента, цитокінового оточення, а також від стадії запальної реакції. M1 макрофаги виробляють значну кількість NO за рахунок активації індукцібельної NO-синтази (iNOS) і багато активних форм кисню, які обумовлюють їх бактерицидну активність. M1 макрофаги, інтегровані в Th1 клітинну відповідь, спрямовану на інактивацію бактерій,

вірусів і пухлинних клітин. M2 макрофаги в умовах культури клітин продукують велику кількість протизапальних цитокінів, але значно менше активних форм кисню і NO, ніж M1 макрофаги. M2 макрофаги, інтегровані в Th2 відповідь, спрямовану на інактивіацію екстраклітинних паразитів, регулюють активність запальної реакції, сприяють ремоделюванню і репарації тканин, пошкоджених при запаленні, ангіогенезу і пухлинному росту.

Якщо класичний фенотип M1 активованих макрофагів добре описаний в літературі, то дані щодо фенотипу M2 макрофагів досить суперечливі. Часто в літературі можна зустріти підрозділ альтернативно активованих M2 макрофагів на 3 групи: M2 α , M2 β і M2 γ [341]. Фенотип M2 α макрофагів описано при дії IL-4 або IL-13. Такі макрофаги беруть участь в активації реакцій Th2 типу. Клітини цього фенотипу регулюють Th1 і Th2 реакції в сторону Th2 за рахунок пригнічення Th1 реакцій, беруть участь в загоєнні ран і розростанні сполучної тканини, а також сприяють залученню еозинофілів в осередок ураження. Фенотип M2 β макрофагів був описаний при дії імунотоксичних комплексів в поєднанні з IL-1 β або ліпополісахариду. M2 β фенотип бере участь в пригніченні і регуляції запальних і імунних реакцій та сприяє активації Th2 реакцій. Фенотип M2 γ макрофагів був описаний на тлі дії IL-10, TGF- β або глюкокортикоїдів, макрофаги такого типу активують синтез міжклітинного матриксу і беруть участь в ремоделюванні тканин. Макрофаги фенотипів M2 α і M2 β зазвичай виявляють протизапальну активність. Тоді як макрофаги M2 γ фенотипу мають велику схожість з M1 макрофагами, за винятком того, що замість прозапальних цитокінів експресують протизапальний цитокін IL-10.

При різних патологічних станах функціональний фенотип макрофагів, які виявляються у вогнищі патології, не завжди вкладається в рамки наведеної класифікації. Таким чином, в патогенезі деяких захворювань спостерігається змішаний M1/M2 фенотип або змішана популяція макрофагів [342]. На підставі сучасних літературних даних представляється, що поділ активованих макрофагів в організмі на два фенотипи, M1 і M2, є до певної міри умовним.

Швидше за все, можна говорити про існування континууму функціональних станів макрофагів, на одному з полюсів якого знаходяться макрофаги, що активно стимулюють запалення, а на іншому - макрофаги, що стимулюють регенерацію тканини після пригнічення запальної реакції. Тоді як неактивовані макрофаги, що присутні в здоровій неушкодженій тканині, будуть перебувати між цими двома полюсами [318]. Фенотипи макрофагів визначаються не тільки різними комбінаціями факторів, що впливають на клітину, але також і послідовність впливу цих факторів. Таким чином, незалежно від первинної поляризації і ступеня диференціювання, макрофаги зберігають здатність адекватно відповідати на різні нові стимули, що діють на них. Така здатність макрофагів отримала назву пластичності макрофагального фенотипу. Макрофаги, що проявляють прозапальну активність, зберігають здатність відповідати на протизапальні сигнали зниженням свого запального потенціалу. Таким чином, крім M1/M2 фенотипів макрофагів необхідно пам'ятати про існування проміжних і змішаних фенотипів. При вивченні поведінки макрофагів в заданих умовах і при певних патологіях, інформація про їх функціональну активність, експресію тих чи інших маркерів і особливості метаболізму можуть бути корисними з точки зору визначення загального напрямку реалізації імунних процесів при даній патології, участі макрофагів у патогенезі та можливості цілеспрямованого впливу на фенотип макрофагів і, таким чином, на хід запальної та імунної реакції. При ожирінні спостерігається збільшення в жировій тканині кількості особливих макрофагів M1 фенотипу, які виділяють різні прозапальні молекули в кров, посилюючи запалення. Нещодавно було показано, що макрофаги інгібують диференціювання адипоцитів, викликаючи їх гіпертрофію, порушення секреції адіпокінів і ектопічне накопичення жиру в печінці, м'язах і інших тканинах. Причини такого накопичення макрофагів у жировій тканині невідомі, можливо, вони пов'язані з порушенням сигналінга адипоцитів, метаболічною ендотоксемією, що розвивається внаслідок порушень харчування або зменшення ангіогенезу, і місцевою гіпоксією жирової тканини

[343]. З іншого боку фенотип макрофагів, що накопичуються в жировій тканині при ожирінні, відрізняється від класичного фенотипу M1, оскільки, незважаючи на вироблення ними великої кількості прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-1), набір експресуючих ними поверхневих рецепторів характерний для фенотипу M2 [344]. В той час, як резидентні макрофаги тканин здатні швидко реагувати на дію стимулів навколишнього середовища шляхом зміни характеру експресії генів. Така швидка реакція активації макрофагів спостерігається при запаленні або ушкодженні тканини. При цьому збільшується вироблення ними цитокінів, хемокінів і інших медіаторів запалення, які сприяють залученню нових макрофагів.

В патогенезі псоріазу значна роль відведена макрофагам першого типу (M1), які активуються під дією сигнальних молекул, таких як IL-33 та TNF- α . M1 макрофаги продукують прозапальні цитокіни, підсилюючи запальну відповідь, але дослідження останніх років показали, що M1 макрофаги, крім прозапальних, мають репаративні властивості (секретують VEGF, який стимулює ангиогенез, що безпосередньо проявляється у хворих на псоріаз). Все це призводить до того, що кератиноцити починають секретувати ряд факторів запалення: цитокіни, хемокіни і протимікробні білки. Але треба також пам'ятати, що при хворобах, профіль експресії макрофагів може змінюватися.

Враховуючи, важливу роль макрофагів в імунологічному механізмі розвитку запалення при псоріазі та ожирінні нами було проведено імуногістохімічне дослідження зразків ураженої псоріазом шкіри хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня для визначення субпопуляції макрофагів. У нашому дослідженні ми трактували CD68+ клітини як M1 макрофаги, а CD163+ як M2 макрофаги, ураховуючи, що CD68 є біомаркером, функціонально важливим для M1 макрофагів, його несуть моноцити і тканинні макрофаги людини, тоді як CD163 вважається маркером M2 макрофагів. При патології сприяти запаленню здатні і M1, і M2 макрофаги [345].

За результатами наших досліджень у зразках ураженої псоріазом шкіри загальні характеристики CD68+ і CD163+ макрофагів були наступними: спостерігалася імунореактивність у вигляді коричневого зернистого забарвлення клітин, яке виявляло їх різний розмір та особливості форми. CD68+ та CD163+ клітини в ураженій псоріазом шкірі локалізувалися в дермальних сосочках і глибших шарах дерми, уздовж і навколо розширених поверхневих судин, а також у складі лімфогістіоцитарних інфільтратів. Найбільша кількість іммунопозитивних клітин відмічалась в сосочковому та сітчастому шарах дерми.

Візуально у всіх зразках переважали за чисельністю CD163+ клітини. Оцінка співвідношення CD68+ / CD163+ клітин, отримана статистичним методом Т-тест для залежних перемінних, підтвердила достовірно більшу щільність інфільтрації саме CD163+ клітин ($p=0,0002$), порівняно з CD68+ клітинами, але достовірної кореляції між цими кількісними показниками у дослідженні не підтверджено. Середня кількість CD68+ становила 10 клітин (на поле зору сосочкового та сітчастого шарів дерми), 95% конфіденційний інтервал (6-14), тоді як кількість CD163+ становила 22 клітини, 95% конфіденційний інтервал (17-26). На нашу думку, таке співвідношення макрофагів можливо пояснити саме тим, що при ожирінні, яке спостерігається у наших хворих фенотип макрофагів відрізняється від класичного. Так, за даними досліджень M1 макрофаги, що накопичуються в жировій тканині при ожирінні, незважаючи на вироблення ними великої кількості прозапальних цитокінів мають набір експресуючих поверхневих рецепторів характерний для фенотипу M2 макрофагів. Також відомо, що при хворобах, профіль експресії макрофагів може змінюватися. Таким чином, незалежно від первинної поляризації і ступеня диференціювання, макрофаги зберігають здатність адекватно відповідати на різні нові стимули, що діють на них. Тож при запаленні, яке характерне для хворих на псоріаз та ожиріння, прозапальна функція належить, як M1 так і M2 макрофагам. Що підтверджено в нашому дослідженні наявністю запалення виявленому при гістологічному

дослідженні зрізів шкіри та підвищенням рівнів прозапальних цитокінів в сировотці крові.

Також треба відмітити, що досліджувані нами хворі мали прогресуючу стадію псоріазу, для якої характерна наявність свербіжу, спричиненого продукцією гістаміну в ураженій псоріазом шкірі. Беручи до уваги, що гістамін може виконувати потужну функцію у фізіопатології запальних захворювань шкіри завдяки суворому контролю продукції цитокінів Th1 / Th2 та хемокінів. З одного боку, його дія пов'язана з Th1 цитокінами або хемокінами, такими як IL-12, IL-27 або CXCL10, регулюються через H4 рецептори, що призводить до переходу в середовище, в якому домінують більше Th2, що може спричинити запалення, опосередковане клітинами Th1. З іншого боку, гістамін діє як хемоаттрактант через рецептори H4, що може призвести до накопичення імунних клітин, що утворюють шкірний інфільтрат. Крім того, регуляція вироблення CCL17 у макрофагах M2 або CCL17 та CCL22 у клітинах Лангерганса через рецептори H2 або H4, відповідно, забезпечує запальний ефект [346, 347, 348]. Тоді як при активації H1 гістамінових рецепторів відбувається активація NF- κ B, що теж сприяє продукції прозапальних цитокінів та молекул міжклітинної адгезії.

Після проведеного лікування у досліджуваних нами хворих співвідношення субпопуляції макрофагів в II, III та IV групах, які отримували додатково до лікування псоріазу піоглітазон по 15 мг, 30 мг та 45 мг відповідно, не змінилося, і CD163 + клітини переважали за кількістю над CD68 + клітинами ($p=0,0002$, Метод Вілкоксона).

Численніші CD163 + клітини при псоріазі спостерігалися щонайменше у вигляді двох форм: дрібні з маленьким ядром, як у лімфоцита, та відносно крупні розгалужені клітини. Ці різновиди клітин збереглися і після лікування. Обидва типи клітин були локалізовані принципово в тих самих ділянках та мали різну форму в залежності від положення. Так, дещо крупніші клітини спостерігалися на верхівках сосочків, тоді як дрібніші клітини спостерігалися у складі лімфогістіоцитарних інфільтратів, та/або сплюснені веретеноподібні -

у сітчастому шарі дерми. Характерна локалізація - уздовж судин дермальних сосочків, відзначена саме для CD163+ клітин, де вони утворювали так звану першу лінію, порівняно з CD68+ клітинами. В свою чергу CD68+ клітини зустрічалися у різних формах і розмірах, дещо менше їх було у складі інфільтратів, ретикулярно були присутні у дермальних сосочках, інколи не в усіх, та навколо капілярів.

Морфологічне порівняння CD163+ клітин до і після лікування не показало значних відмінностей в кожній групі і в цілому.

При дослідженні зразків шкіри після проведеного лікування в I групі хворих, які отримували стандартне лікування псоріазу, спостерігалось статистично значиме збільшення кількості CD68+ клітин ($p < 0,05$), тоді як при дослідженні кількості CD163+ клітин не спостерігалось статистично значущих змін ($p > 0,05$).

В II групі хворих, які отримували додатково до стандартного лікування псоріазу піоглітазон по 15 мг на добу протягом 26 тижнів, спостерігалось зниження кількості CD68+ клітин ($p > 0,05$) та збільшення кількості CD163+ клітин ($p > 0,05$).

В III групі хворих, які отримували додатково до стандартного лікування псоріазу піоглітазон по 30 мг на добу протягом 26 тижнів, спостерігалось достовірне зниження CD68+ клітин ($p < 0,05$), тоді як кількість CD163+ клітин залишилась майже незмінною ($p > 0,05$). Таким чином, лікування 30 мг піоглітазону призвело до значного зменшення кількості CD68+ клітин з 95% конфіденційний інтервал (15-31) до 95% конфіденційний інтервал (3-8).

В IV групі хворих, які додатково до стандартної терапії отримували піоглітазон по 45 мг на добу протягом 26 тижнів, спостерігалось достовірне зниження кількості CD68+ та CD163+ клітин ($p < 0,05$). Таким чином, лікування 45 мг піоглітазону призвело до значного зменшення кількості CD68+ клітин з 95% конфіденційний інтервал (5-30) до 95% конфіденційний інтервал (0-4) та CD163+ клітин з 95% конфіденційний інтервал (30-47) до 95% конфіденційний інтервал (8-16). При імуногістохімічному дослідженні після лікування

дермальні сосочки були згладжені, епідермальні гребні округлені, спостерігався ортокератоз (морфологічні ознаки нормалізації стану шкіри) і лише поодинокі CD68⁺ та CD163⁺ клітини, що можна трактувати як зменшення щільності інфільтрації та запалення шкіри.

Отже, застосування піоглітазону сприяло зменшенню кількості CD68⁺ клітин у всіх досліджуваних хворих та зменшенню кількості CD163⁺ клітин у хворих IV груп, що призвело до зменшення щільності інфільтрації шкіри та зниження запалення при імуногістохімічному дослідженні шкіри та клінічному дослідженні хворих за показниками індексу PASI та ДІЯЖ, які відповідали регресу захворювання.

Відомо, що участь макрофагів в патогенезі псоріазу є давньою, але актуальною проблемою досліджень. При псоріазі, макрофаги та дендритні клітини (ДК) беруть участь у сприйнятті сигналів небезпеки. Їх активація прозапальними цитокінами ІЛ-6, і TNF- α , хемокінами CXCL8, CCL5, CXCL1, CXCL2, залучає інші запальні клітини [349]. Відомо, що кількість макрофагів достовірно зростає в уражених псоріазом тканинах [350]. Враховуючи центральну роль макрофагів у генерації імунної відповіді, наразі є перспективними дослідженнями, які вивчають можливості їх поляризації з терапевтичною метою. Останнім часом в дослідженнях, головним чином на тваринних моделях, неухильно зростають дані про поляризацію макрофагів під впливом агоністів та антагоністів PPAR- γ , [351, 352, 353].

Сигналізація через PPAR- γ в окремих популяціях макрофагів пов'язана з M2-подібними функціями, у тому числі і антизапальною [354]. Таким чином, ми дослідили вплив PPAR- γ -агоніста піоглітазону на M1 та M2 макрофаги шкіри, ураженої псоріазом, шляхом імуногістохімічного дослідження. Результати нашого дослідження показали, що застосування різних доз піоглітазону у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, призвело до зменшення популяції M1 макрофагів, а у деяких хворих і M2 макрофагів. Зниження M1 макрофагів корелювало із покращенням клінічної

картини перебігу псоріазу, яке проявлялось зниженням показників індексу PASI, ДІЯЖ та кількістю рецидивів псоріазу. Результати нашого дослідження співпадають з дослідженнями, в яких спостерігалось зменшення кількості фосфорильованих ІкВ α активованих М1 макрофагів у бляшках псоріазу після обробки новими біоматеріалами на основі наночастинок [355]. Отже, зменшення кількості М1 макрофагів в нашому дослідженні може пояснити успіх лікування піоглітазоном.

Таким чином, підсумовуючи результати проведеного дослідження у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, домінуючою популяцією в ураженій псоріазом шкірі виявилися CD163+ клітини у порівнянні з CD68+ клітинами. Аналогічне співвідношення спостерігалось і після лікування у хворих II, III та IV групах, які додатково отримували піоглітазон у різних дозах. Звичайне лікування не впливало на це співвідношення. Переважання популяції CD163+ клітин корелювало з ангиогенезом в ураженій шкірі хворих на псоріаз. Описове морфологічне порівняння CD163+ клітин до та після лікування піоглітазоном не показало кардинальних змін.

Наші дані підтверджують думку про те, що CD163+ клітини сприяють імунно-опосередкованій проліферації у цих пацієнтів [356]. З іншого боку, були опубліковані суперечливі дані про класичну активацію CD163+ клітин при псоріазі [357].

Не дивлячись на загальну думку, що М2 макрофаги здатні пригнічувати запалення, а М1 макрофаги здатні підсилювати запалення, при певних умовах функція макрофагів може змінюватись. В той час, як резидентні макрофаги тканин здатні швидко реагувати на дію стимулів навколишнього середовища шляхом зміни характеру експресії генів. Така швидка реакція активації макрофагів спостерігається при запаленні або ушкодженні тканин при псоріазі.

Тому не виключено, що у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня саме CD163+ клітинам належить основна роль підтримання запалення шкіри.

У нашому дослідженні стимуляція макрофагів PPAR- γ агоністами, зокрема піоглітазоном, сприяла зменшенню або зникненню певного фенотипу M1 макрофагів та зміні поляризації макрофагів на антизапальний M2 фенотип.

Це підтверджується дослідженням, в якому PPAR- γ -залежна активація макрофагів, очевидно, здатна відновити життєво важливі функції, що сприяють зменшенню або зникненню певного фенотипу макрофагів при деяких інфекціях, запобігаючи надмірному запаленню в септичних умовах [354].

Тож, додаткове застосування піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня сприяло зменшенню кількості CD68+ клітин, починаючи з дози 15 мг в II групі хворих. Статистично значиме зниження CD68+ клітин реєстрували в дозі 30 мг та 45 мг в III та IV групах хворих одночасно з морфологічними проявами регресу псоріатичних бляшок, який характеризувався потоншенням епідермісу, ортокератозом, зменшенням висоти шкірних сосочків та зникненням розгалуженості гребнів епідермісу. Таким чином, збільшення дози піоглітазону призвело до повної нормалізації морфології шкіри.

Враховуючи дані показників попередніх клінічних та імунологічних досліджень в динаміці лікування псоріазу, що характеризувалися редукцією індексу PASI, зменшенням кількості рецидивів захворювання до 1-2 на рік і зниженням показників системного запалення (ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ) в сироватці хворих та опис поляризації M1 та M2 макрофагів при імуногістохімічному дослідженні свідчить про зниження запалення, як на системному, так і на локальному рівні за умови введення до схеми лікування піоглітазону. При чому, максимальна ефективність клінічно підтверджена для

добової дози 45 мг, тоді як зміни з боку CD68+ клітин зареєстровані починаючи з мінімальної дози 15 мг піоглітазону.

Таким чином, піоглітазон впливає на CD68+ клітини, якими є, з високою імовірністю, M1 макрофаги ураженої псоріазом шкіри, сприяючи регресу псоріатичних висипань. Отримані дані узгоджуються з дослідженням, які показали що поєднання традиційної протипсоріатичної терапії з метформіном та піоглітазоном зменшує рівень імунного запалення [356]. Результати багатьох досліджень доводять, що макрофаги жирової тканини вносять істотний внесок в продукцію прозапальних цитокінів, в тому числі і ІЛ-6, що є індуктором СРБ. А використання у комплексному лікуванні піоглітазону призводить до пригнічення продукції прозапальних цитокінів в макрофагах, інгібуючи на субклітинному рівні ядерний транскрипційний фактор NF- κ B [232, 233].

Таким чином, прийом піоглітазону викликав PPAR γ -залежну активацію макрофагів та відновлення важливих клінігових і кліренсних функцій макрофагів, що призвело до зниження кількості прозапальних M1 макрофагів та зміни поляризації і функції M2 макрофагів з прозапальної на протизапальну.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне рішення наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня шляхом персоніфікованого призначення піоглітазону на підставі дослідження CD68+ та CD163+ макрофагів, показників клінічного перебігу та системного запалення за рівнем показників ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ.

1. Клінічний перебіг розповсюдженого вульгарного псоріазу, прогресуючої стадії перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня характеризується важчим перебігом за більш високими показниками індексу PASI (на 30%), ДІЯЖ (на 28,6%), схильністю до ексудативних проявів, частими рецидивами хвороби до 4 разів на рік та низькою ефективністю традиційної терапії порівняно з хворими на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з нормальною масою тіла.

2. У хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня переважає вечірній хронотип працездатності людини, інтенсивність якого впливає на тяжкість перебігу псоріазу, якість життя пацієнтів та ступінь ожиріння. Кореляційний аналіз показав достовірну дуже високу негативну кореляційну залежність між ІМТ та хронотипом працездатності хворих ($r = -0,96399$), високу негативну кореляційну залежність між ДІЯК та хронотипом працездатності хворих ($r = -0,87632$) і індексом PASI та хронотипом працездатності хворих ($r = -0,77374$). Тож вечірній хронотип працездатності людини призводить до змін харчової

поведінки та збільшення маси тіла, підвищує стресочутливість пацієнтів та сприяє погіршенню тяжкості перебігу псоріазу.

3. Перебіг розповсюдженого вульгарного псоріазу, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня супроводжується вираженим підвищенням концентрації ІЛ-33 на 34,4%, ІЛ-6 на 29% та вч-СРБ – на 63,8% в сироватці крові порівняно з референтними значеннями досліджуваних показників.

4. У хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня встановлено високий позитивний кореляційний зв'язок між показниками: ІЛ-6 та вч-СРБ ($r = 0,768$), ІЛ-33 та вч-СРБ ($r = 0,768$), ІЛ-33 та ІМТ ($r = 0,863$), індексом PASI та ІМТ ($r = 0,799$), вч-СРБ та індексом PASI ($r = 0,789$) і вч-СРБ та ІМТ ($r = 0,799$) та помітний кореляційний зв'язок між показниками: ІЛ-33 та ІЛ-6 ($r = 0,699$), ІЛ-6 та індексом PASI ($r = 0,699$), ІЛ-6 та ІМТ ($r = 0,591$), що може свідчити про формування порочного кола на рівні системного запалення у хворих з даною коморбідністю.

5. В зразках ураженої псоріазом шкіри у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня спостерігається наявність CD68+ клітин в середньому 10 (6-14) та CD163+ клітин в середньому 22 (17-26) на поле зору, які розташовані в дермальних сосочках і глибоких шарах дерми, уздовж і навколо розширених поверхневих судин і в складі імуногістіоцитарних інфільтратів. Візуально у всіх зразках шкіри за чисельністю переважали CD163+ клітини.

6. Дослідження кореляційної залежності циркадного ритму з показниками системного запалення у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня виявило високий негативний кореляційний зв'язок між хронотипом працездатності хворих та рівнем ІЛ-33 ($r = -0,822476$) та середній негативний кореляційний зв'язок між

хронотипом працездатності хворих і рівнем показників: ІЛ-6 ($r = -0,58775$) та вч-СРБ ($r = -0,652802$). Таким чином, вечірній хронотип працездатності хворих пов'язаний з підвищенням рівня показників системного запалення в сироватці крові такими, як ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ.

7. Призначення піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня протягом 26 тижнів здійснює терапевтичний вплив починаючи з 15 мг, але найвища ефективність препарату спостерігається для дози 45 мг, що призвело до зниження концентрації ІЛ-33 на 83,7%, ІЛ-6 - на 72%, вч-СРБ – на 76,8%, редукції індексу PASI < 75 у 100% хворих та зниження індексу PASI на 46,8% та ДІЯЖ на 46,9% при повторному рецидиві захворювання.

8. Застосування різних доз піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня на 28-й день лікування сприяло зниженню рівня місцевого запалення за рахунок зменшення кількості та щільності інфільтрації CD68+ клітинами шкіри: при застосуванні дози 30 мг спостерігалось зниження кількості CD68+ клітин до 3-8 в полі зору ($p < 0,05$), а при 45 мг – зниження кількості як CD68+ клітин до 0-4 в полі зору, так і CD163+ клітин до 8-16 в полі зору ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня для контролю за перебігом захворювання та ефективністю лікування рекомендується визначати рівень системного та місцевого запалення. Контроль рівня системного запалення проводиться за визначенням концентрації в сироватці крові вч-СРБ, для персоніфікації контролю за рівнем ІІ-33. Інтенсивність місцевого запалення оцінюють за індексом PASI та додатково за кількістю CD68+ та CD163+ клітин в ураженій дермі.

2. Для підвищення ефективності лікування хворим на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня рекомендується включити до комплексної терапії псоріазу препарат піоглітазон по 45 мг на добу протягом 26 тижнів.

3. Хворим на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня рекомендується проводити дослідження хронотипу працездатності для визначення змін циркадного ритму. У хворих з вечірнім хронотипом працездатності рекомендується змінити спосіб життя з корекцією харчової поведінки та зміною часу відведеного на вживання їжі і відпочинок.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Емченко Я.А. Особенности клинического течения псориаза у больных с сопутствующим метаболическим синдромом в зависимости от уровня системного воспаления. Грузинский медицинский вестник. 2014. № 11 (236). С. 43-47.
2. Емченко Я.О., Ищейкин К.С., Кайдашев И.П. Анализ захворюваності та поширеності на псориаз в Україні та в Полтавській області. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2014. Т. 14. № 3 (47). С.72-76.
3. Болотная Л.А. Псориаз: патогенез, клинические проявления, принципы терапии. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2015. № 1. С. 4-9.
4. Беловол А.Н., Ткаченко С.Г. Изучение коморбидности псориаза и кардиометаболических нарушений. Сучасні проблеми дерматовенерології, косметології та управління охороною здоров'я : збірник наукових праць / за ред. П. П. Рижка. Харків. 2014. № 11. С. 35-42.
5. Беловол А.Н., Ткаченко С.Г., Татузян Е.Г. Состояние окислительно-восстановительного баланса у пациентов с коморбидностью: псориаз-артериальная гипертензия. Боткинские чтения : Всероссийский конгресс, Санкт-Петербург, 21–22 мая 2018 г. : сборник тезисов. Санкт-Петербург : Человек и его здоровье. 2018. С. 41.
6. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты: руководство для врачей. Москва: МИА. 2004. С. 449.
7. Weiss S. T. Obesity: insight into the origins of asthma. Nat. Immunol. 2005. №6 .P. 537-539.

8. Haslam D. W. Obesity / D. W. Haslam, W. P. James Lancet. 2005. №. 366. P. 1197-1209.
9. Javidi Z. Meibodi, Y. Nahidi. Serum lipids abnormalities and psoriasis Indian J. Dermatol. 2007. №. 52. P. 89-92
10. Atkinson RL. Could viruses contribute to the worldwide epidemic of obesity? Int J Pediat Obes. 2008. № 3. P. 37-43.
11. Лобыкина Е.Н., Хвостова О.И., Проскурякова Л.А., Рузаев Ю.В. Методология профилактики избыточной массы тела и ожирения на современном этапе. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2008. № 2. С. 18-22.
12. Wynne K., Stanley S., McGowan B., Bloom S. Appetite control. J. Endocrinol. 2005. № 184. P. 291-318.
13. Morton G. J., Cumming D.E., Baskin D.G. [et al.]. Central nervous system control of food intake and body weight . Nature. 2006. №. 443. P. 289-295.
14. Ємченко Я.О., Іщейкін К.Є. Деякі спільні аспекти патогенезу псоріазу та метаболічного синдрому. Світ медицини та біології. 2013. № 1. С. 176–180.
15. Лопандина А.А., Болотная Л.А. Клиническое значение провоспалительных иммунных медиаторов при псориазе. Дерматологія та венерологія. 2018. № 3. С. 13-16.
16. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach . J. Dermatol. 2008. №159. P. 10-17.
17. Кауд Д. Влияние гормонов репродуктивной сферы на функциональную активность мононуклеарных лейкоцитов у больных псориазом Таврический медико-биологический вестник. 2009. № 1 (12). С. 36-39.
18. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G., Ann. Rev. Immunology of psoriasis. Immunol. 2014. № 82. P. 227-255.

19. Беловол А.Н. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом. Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2010. № 1 (36). С. 17-23.
20. Калюжна Л.Д., Літус О.І., Ошивалова О.О. Особливості клінічного перебігу та удосконалення діагностики і лікування псоріазу: методичні рекомендації. К.: Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2013. С. 64.
21. Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris J. Dtsch Dermatol. Ges. 2012. №. 10. P. 1-95.
22. Chandran V., Raychaudhuri S.P. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. Journal of Autoimmunity. 2010. Vol. 34. P. 314-321.
23. Харченко Т. Псориаз в Украине: современные подходы к решению проблемы. Український медичний часопис. 01.10.2012 р. [Електронна публікація] www.umj.com.ua. С. 1-3.
24. Chandran V., Raychaudhuri S.P. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. Journal of Autoimmunity. 2010. Vol. 34. P. 314-321.
25. Сизон О.О., Туркевич О.Ю. Клініко-діагностичні критерії для визначення фенотипу псоріатичної хвороби. Український журнал дерматології, венерології та косметології. 2008. № 4. С. 30-37.
26. Псоріаз в числах. Українська асоціація псоріазу [Електронний ресурс]. Режим доступа: http://www.psoriasis.in.ua/psor_data.php
27. Abe M., Ishibuchi H., Syuto T., Sogabe Y. Clinical usefulness and patient satisfaction for treatment with low-dose cyclosporine administration in patients with moderate psoriasis vulgaris. J Dermatol. 2007. V. 34. P. 290-293.
28. Харченко Т. Псориаз в Украине: современные подходы к решению проблемы. Український медичний часопис. 2012. № 4. С. 112-116.

29. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И. Псориаз и псориатический артрит. М. : Тов-во научных изд. КМК; Авторская академия. 2007. 300 с.
30. Chandran V., Raychaudhuri S.P. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Autoimmunity*. 2010. Vol. 34. P. 314-321.
31. Катунина О.Р. Роль врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе псориаза: обзор *Вестн. дерматол. венерол.* 2009. № 5. С. 43-48.
32. Davidovici B.B., Sattar N., Jörg P.C. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and comorbid conditions. *J. Invest. Dermatol.* 2010. Vol. 130, No 7. P. 1785-1796.
33. Ibrahim G., Waxman R., Helliwell P.S. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 61. P. 1373-1378.
34. Gudjonsson J.E., Elder J.T. Psoriasis: epidemiology. *Clin. Dermatol.* 2007. Vol. 25. P. 535-546.
35. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2011. Vol. 451, No 8. P. 866-873.
36. Dommasch E.D., Li T., Okereke O.I. Risk of depression in women with psoriasis: a cohort study *J. Dermatol.* 2015. №. 173. P. 975-980.
37. Бакулев А.Л., Кравченя С.С. Применение гепатопротекторов при псориазе: сравнительная клинико-лабораторная и ультразвукографическая оценка эффективности. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. №1 (86). С.112-117.
38. Бамер Ю.А., Петерман Ф. Роль психосоціальної нагрузки при вульгарному псориазі. *Дерматологія*. 2014. № 1.С. 39-47.
39. Шуленіна О.В . Дослідження вегетативного статусу хворих на atopічний дерматит. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 2. С. 36-39.
40. Кайдашев І.П. Зміна образу життя, порушення енергетичного метаболізму і системне запалення як фактори розвитку хвороб цивілізації. *Український медичний часопис*. 2013. №. 5.С . 103-108.

41. Степанова Е.В., Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г. Ожирение как универсальный фактор риска серьезных заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2019. № 15(18). С. 68-77.
42. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В. Проблемы ожирения детей в современном мире: реалии и возможные пути решения. Вопросы современной педиатрии. 2016. №15(3).С. 250-256.
43. Palmer S.J., Rycroft M.J., Cermack M. Solar and geomagnetic activity, extremely low frequency magnetic and electric fields and human health at the Earth's surface. *Surv. Geophys.* 2006.
44. Пудиков И.В. Нарушения ритма «сон - бодрствование» при трансмеридианных перелетах (синдром смены часовых поясов) и их коррекция. Эффективная фармакотерапия. Неврология. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 6». 2018. № 35. С. 46-54.
45. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В. Патогенетическая роль мелатонина при нарушениях сна у женщин климактерического периода. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. № 156(7). С.117-119.
46. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Бреус Т.К. Десинхронизация биологических ритмов как отклик на воздействие факторов внешней среде. Клиническая медицина. 2017. № 95(6). С. 502-512.
47. Fowler P.M., Knez W., Crowcroft S. Greater effect of East versus West travel on jet lag, sleep, and team sport performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2017. № 49. № 12. P. 2548-2561.
48. Shan Z., Ma H., Xie M. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2015. № 38 (3). P. 529-537.
49. Ford ES., Li C., Wheaton AG. Sleep duration and body mass index and waist circumference among U.S. adults. *Obesity (Silver Spring).* 2014. № 22 (2). P. 598-607.
50. Tasali E., Leproult R., Ehrmann DA. Slow wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018. № 105 (3). P. 1044-1049.

51. Eckel RH., Depner CM., Perreault L. Morning Circadian Misalignment during Short Sleep Duration Impacts Insulin Sensitivity. *Curr Biol* 2015. № 25 (22). P. 3004-3010.
52. Colles SL., Dixon JB., O'Brien PE. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. *Int J Obes (Lond)*. 2017. № 31. P. 1722-1730.
53. Salgado-Delgado RC, Angeles-Castellanos M, Saderi N. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology*. 2010. № 151. P. 1019-1029.
54. Wozniak SE., Gee LL., Wachtel MS. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009. № 94. P. 1847-1856.
55. Tablazon I.L., Feldman S.R. Risk of cardiovascular disorders in psoriasis patients *Am. J. Clin. Derm.* 2013. Vol. 14, No 1. P. 1-7.
56. Zac-Varghese S., Tan T., Bloom SR. Hormonal interactions between gut and brain. *Discov Med*. 2010. № 10. P. 543-552.
57. Dareskaya MA., Rychkova LV., Kolesnikov SI. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*. 2017. №112 (Suppl 1). P. 129-130.
58. Esser N., Paquot N., Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg*. 2015. №70. P. 193-199.
59. Alonso-Vale MI., Andreotti S., Mukai PY. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. *J Pineal Res*. 2018. № 45(4). P. 422-429.
60. Alonso-Vale MI., Peres SB., Vernochet C. Adipocyte differentiation is inhibited by melatonin through the regulation of C/EBPbeta transcriptional activity. *J Pineal Res*. 2019. № 47(3). P. 221-227.
61. Garaulet M., Gomez-Abellan P., Alburquerque-Bejar JJ. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)*. 2015. № 37. P. 604-611.

62. Sofer S, Stark AH, Madar Z. Nutrition targeting by food timing: time-related dietary approaches to combat obesity and metabolic syndrome. *Adv Nutr.* 2015. № 6. P. 214-223.
63. Melkani G, Panda S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. *J Physiol.* 2017. №595(12) P. 3691-3700.
64. Villanueva J, Livelio C, Trujillo AS. Time-restricted feeding restores muscle function in *Drosophila* models of obesity and circadian-rhythm disruption. *Nat Commun.* 2019. №10 (1). P. 2700.
65. Schneider L., Hanifin J., Boguniewicz M. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol.* 2016. № 33. P. 388 – 398.
66. Стрыгин К.Н. Инсомния как симптом при расстройствах сна. Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства– 5». 2017. С. 72–78.
67. Van Maanen A, Meijer AM, Smits MG. Effects of melatonin and bright light treatment in childhood chronic sleep onset insomnia with late melatonin onset: a randomized controlled study. *Sleep.* 2017. №40 (2). P. 281-286.
68. Mitolo M, Tonon C, La Morgia C Effects of light treatment on sleep, cognition, mood, and behavior in Alzheimer’s disease: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2018. №46(5-6). P. 371-384.
69. Кайдашев І.П. Активация NF-κB при метаболічному синдромі. Фізіологічний журнал. 2012. №58 (1). С. 93-101.
70. Stoupe E., Abramson E., Israelevich P. Left anterior descending / right coronary arteries as culprit arteries in acute myocardial infarction in changing physical environment, percutaneous coronary intervention data. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2011. № 22.
71. Бабак О.Я., Ярмиш Н.В., Школьник В.В. Ожиріння як пусковий механізм адипоцитокінового каскаду. Медицина транспорту України. 2012. №. 2. С. 94 – 99.

72. Jung SL., Baek JH., Lee JH. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Benign Thyroid Nodules. A Prospective Multicenter Study. *Radiol.* 2018. № 19(1). P. 167 - 174.
73. Кайдашев І.П. NF-кВ сигналізація як основа розвитку системного запалення, інсулінорезистентності, ліпотоксичності, цукрового діабету 2 типу та атеросклерозу. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2011. № 3 (35). С. 35 -40.
74. Jae Ho Han., Chang-Hee Suh., Ju-Yang Jung. Serum Levels of Interleukin 33 and Soluble ST2 Are Associated with the Extent of Disease Activity and Cutaneous Manifestations in Patients with Active Adult-onset Still's Disease. *Rheumatology.* 2017. № 5(8). P. 121 -127.
75. Ємченко Я. О. Стан системного запалення у хворих псоріатичною хворобою середнього ступеню тяжкості з супутнім метаболічним синдромом. *Сімейна медицина.* 2016. №2. С. 148 - 150.
76. Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J . Role of the Tolllike receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acidinduced infl ammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007. № 27. P. 84 - 91.
77. Harman-Boehm I., Bluher M., Redel H. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. 2007. №92(3). P. 2240-2247.
78. Boyman O., Conrad C., Tonel G. The pathogenic role of tissueresident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol.* 2007. №28. P. 51-7.
79. Chong S.Z., Wong K.L., Lin G. Human CD8. T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Eur J Immunol.*2011. №41 (6). P. 1639-51.
80. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med* 2015. №7 (269). P. 269-274.
81. Harden JL., Krueger JG., Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov. №64. P. 66- 73.

82. Савченко Л.В., Кайдашев І.П. Індивідуальний підхід до лікування хворих на ожиріння може зменшити антропометричні показники, рівень системного запалення та поліпшити якість життя. Лікарські відомості. 2018. №71(3). С. 451-459.
83. Ємченко Я.О., Іщейкін К., Кайдашев І. Залежність клініко - лабораторних показників від рівня системного запалення у хворих псоріатичною хворобою. Світ медицини і біології. 2014. №3 (45). С. 40-43.
84. Тарасенко, К.В., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э. Взаимосвязи инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с маркерами системного воспаления у беременных женщин с ожирением различной степени. Охрана материнства и детства. 2014. № 2 (24). С. 48-51.
85. Sebastian Drube., Florian Kraft., Jan Dudeck. MK2/3 Are Pivotal for IL-33–Induced and Mast Cell–Dependent Leukocyte Recruitment and the Resulting Skin Inflammation. J Immunol. 2016. № 2(10). P. 35-42.
86. Chong SZ., Wong KL., Lin G. Human CD8. T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF iNOS-producing dendritic cells. Eur J Immunol. 2011. №41(6). P. 1639-51.
87. Монастирська Е., Ляміна С., Малишев Я. М1 і М2 фенотип активованих макрофагів і їх роль в імунній відповіді і патології.. Патогенез. 2008. №4. С. 31-37.
88. Ляміна С., Малишев Я. Поляризація макрофагів у сучасній концепції формування умовної відповіді. Фундаментальне дослідження. 2014. №10 (5). С. 930-935.
89. Boyman O., Conrad C., Tonel G. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. Trends Immunol 2007. №28. P. 51-7.
90. Naik HB., Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. Dermatol. Clin. 2013. №3. P.405-425.
91. Martinez F., Sica A., Mantovani A. Macrophage activation and polarization. Front Biosci. 2008 Jan. №1 (13). P. 453-61.

92. Камилов Ф.Х., Муфазалова Н.А., Капулер О.М. Цитокиновый дисбаланс в иммунопатогенезе псориаза. *Фундаментальные исследования*. 2015. №1 (5). С.1065-1071.
93. Martinez FO., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep*. 2014. №3 (6). P.13- 18.
94. Harden JL., Krueger JG., Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015. №64. P. 66-73.
95. Harman-Boehm I., Bluher M., Redel H. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J. Clin. Metab*. 2007. №92(3). P. 240-7.
96. Brikos C., O'Neill LA. Signaling of toll-like receptors. *Handb Exp Pharmacol*. 2008. №183. P. 21-50.
97. Cosmi L., Liotta F., Maggi E. Th17 and non-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014. №164 (3). P. 171-177.
98. Bertheloot D., Latz E. HMGB1, IL-1a, IL-33 and S100 proteins: dualfunction alarmins. *Cell Mol Immunol*. 2017. №14 (1). P.43-64.
99. Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J. Role of the Tolllike receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007. №27. P. 84-91.
100. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Köthe K. Mphi1 and Mphi2 can be repolarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. *Immunobiology*. 2006. №211 (6-8). P. 473-86.
101. Cassol E., Cassetta L., Rizzi C. M1 and M2a polarization of human monocyte-derived macrophages inhibits HIV1 replication by distinct mechanisms. *J Immunol*. 2009 May 15. №182 (10). P.37-46.
102. Horwood NJ. Macrophage polarization and bone formation: a review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016. № 51. P. 79–86.

103. Zhou X., Krueger JG., Kao MC. Novel mechanisms of T - cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100 element oligonucleotide array. *Physiol Genomics*. 2003. №13 (1). P. 69-78.

104. Свінціцький А.С. Метаболічні порушення у хворих на псоріаз і псоріатичний артрит Здоров'я України. 2010. № 3. С. 69-71.

105. Калюжна Л.Д., Літус О.І., Ошивалова О.О. Особливості клінічного перебігу та удосконалення діагностики і лікування псоріаз. Методичні рекомендації. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2013. С. 64 с.

106. Солошенко Э.Н., Жукова Н.В. Об ассоциации псориаза и метаболического синдрома. *Международный медицинский журнал*. 2006. № 3. С. 134-138.

107. Болотна Л.А. , Решетняк О.В. Новий фармакотерапевтичний підхід до лікування псоріазу. *Дерматологія та венерологія*. 2002. № 2 (16). С. 56–58.

108. Солошенко Е.М., Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О. [та ін.]. Стан гуморального імунітету у хворих на псоріаз та псоріатичну артропатію: диференційна діагностика ступенів тяжкості псоріатичної артропатії із застосування методів нейроінформатики. *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика*. К. 2005. С. 440-449.

109. Катуніна О.Р. Роль врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе псориаза. *Вестн. дерматол. венерол.* 2009. № 5. С. 43-48.

110. Portu S. de, Giqlio M. Del, Altomore G. Cost-effectiveness analysis of TNF-a blockers for the treatment of chronic plaque psoriasis in the perspective of the Italian health-care system . *Dermatologic Therapy*. 2010. №. 23. P. 7-13.

111. Y.T. Chang, C.T. Chou, C.W. Yu [at al.] Cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis . *Br. J. Dermatol.* 2007.№. 156. P. 899-905.

112. Borska L., Fiala Z., Kreisek J. Immunologic changes in TNF-alpha, sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1, and IL-8 in pediatric patients treated for psoriasis with the goeckerman regimen. *Pediatric Dermatology*. 2007. № 6. P. 607-612.

113. O'Kane M., Markham T., McEvoy A.N. Increased expression of the orphan nuclear receptor NURR1 in psoriasis and modulation following TNF- α inhibition. 2008. №128. P. 300-310.
114. Fiorino G., Allez M., Malesci A. Review article: anti TNF- α induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2009. №. 29. P. 921-927.
115. Tobin A.M., Kirby B. TNF α inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. 2005. № 19. P. 47-57.
116. Serwin A.B., Sokolowska M., Dyleiko E. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) converting enzyme and soluble TNF- α receptor type 1 in psoriasis patients in relation to the chronic alcohol consumption. 2008. №22. P. 712-717.
117. Barnas J.L., Ritchlin C.T. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Dis. Clin. North Am.* 2015. № 129. P. 643-663.
118. Пинегин Б.В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013. № 3. С. 19-25.
119. Соболев В.В., Стародубцева Н.Л., Соболева А.Г. Роль интерлейкинов в патогенезе псориаза. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметол.* 2010. №5. С. 79-84.
120. Смирнова С.В., Смольникова М.В., Райкова В. Ю. Клинико-иммунологические особенности псориаза. *Цитокины и воспаление.* 2010. Т. 9, № 4. С. 121-122.
121. Смирнова Л.М., Кочергин Н.Г. Инфликсимаб при псориазе: европейский взгляд. *Русский медицинский журнал.* 2006. Т. 14, №5. С. 362-367.
122. Peters E.M., Liezmann C., Klapp B.F. The neuroimmune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012. №1262. P. 118-126.
123. Школьник М.Н., Васюк Ю.А., Перламутров Ю.Н. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза: перспективы применения статинов. *Клиническая дерматология и венерология.* 2008. № 4. С. 10-17.

124. Лукьянов А.М. Псориаз: объективизация выбора рациональной терапии: учеб. метод. пособие . Минск : Доктор Дизайн. 2011. С. 192.
125. Белозоров А.П. Новая субпопуляция эффекторных хелперных Т-лимфоцитов (ТН22) и ее участие в патогенезе заболеваний кожи. Дерматология та венерология. 2010. № 2 (48). С. 7-10.
126. W. Baran, J.C. Szepietowski, G. Mazur. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. *Acta Derm. Venereol.* 2008. V.88. P. 113-116.
127. Arican O., Aral M., Sasmaz S. Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators of Inflammation.* 2005. №5. P. 273-279.
128. Mastroianni A., Minutilli E., Mussi A. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis. *Br. J. Dermatol.* 2005. №153. P. 531-536
129. Muhr P., Zeitvogel J., Heitland I. Expression of interleukin IL-1 family members upon stimulation with IL-17 differs in keratinocytes derived from patients with psoriasis and healthy donors. *Br. J. Dermatol.* 2011. №165. P. 189-193.
130. Nickoloff B.J., Xin H., Nestle F.O. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin. Dermatol.* 2007. №1. 25. P. 568-573.
131. Андрашко Ю.В., Шаркань І.Й. Сучасний погляд на місце кератолітика в комплексному лікуванні псоріазу. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2010. № 3 (38). С. 42-46.
132. Ахлупкина М.В., Свистунов А.А., Бакулев А.Л. Особенности нарушений в системе цитокинов и липидного обмена у больных псориазом. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2. С. 434-437.
133. Sabbat R., Philips S., Hoflich C. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp. Dermatol.* 2007. №16. P. 779-798.
134. Ketema N. Paul, Talib B. Saafir. The role of retinal photoreceptors in the regulation of circadian rhythms. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009. №10 (4). P. 285-289.

135. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007. №370. P. 263-271.
136. Abe M., Ishibuchi H., Syuto T. Clinical usefulness and patient satisfaction for treatment with low-dose cyclosporine administration in patients with moderate psoriasis vulgaris . *J. Dermatol*. 2007. №1. 290. P. 3-34.
137. Карнаух Ю.В. Еволюція поглядів на механізм розвитку псоріатичного артриту. *Український терапевтичний журнал*. 2010. №2. С. 101-106.
138. Ghoreschi K., Weigert C., Rocken M. Immunopathogenesis and role of T-cells in psoriasis. *Clin. Dermatol*. 2007. № 25. P. 574-580.
139. Беляев Г.М. Современное представление о патогенезе псоріатической артропатии и лечении этих больных. *Дерматологія та венерологія*. 2010. № 1. С. 7-31.
140. Синяченко О.В., Делятин О.В., Сосновская О.А. Нарушения реологических свойств сыворотки крови у больных псориазом. *Дерматологія та венерологія*. 2012. № 1. С. 43-50.
141. Молочков В.А., Коротаева Т.В., Якубовская Е.С. Псориаз, псоріатический артрит: клиника, диагностика, лечение : учеб. Пособие. М. 2013. С 23.
142. Сизон О.О., Туркевич О.Ю. Патогенетичні особливості розвитку псоріатичного артриту *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2009. № 2. С. 46-55.
143. Сизон О.О., Степаненко В.І. Артропатичний псоріаз: обґрунтування раціональних методів лікування та профілактики. Частина 2. *Український журнал дерматол., венерології, косметології*. 2011. № 2. С. 37-45.
144. Шостак Н.А., Клименко А.А. Современные подходы к диагностике и лечению псоріатического артрита (обзор). *Терапевтический архив*. 2008. № 10. С. 82-87.

145. Сизон О.О., Степаненко В.І. Артропатичний псоріаз: проблемні питання діагностики та диференціації. Частина 1. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2010. № 2 (37). С. 42-49.
146. Загртдинова Р.М., Шурыгина О.В. Особенности состояния микроциркуляции у больных экссудативным псориазом на фоне лечения. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2011. № 1. С. 23-28.
147. Рыжко П.П., Зайцева О.В., Жукова Н.В. Состояние цитокиновой регуляции клеточного и гуморального иммунитета у больных генерализованной формой псориаза. Проблемы экології та медицини. 2008. Т. 12, № 1-2. С. 18-21.
148. Паньшина Н.Н., Шилова Л.Н., Александров А.В. Клиническое значение интерлейкина-8 при псориатическом артрите. Вестник ВолгГМУ. 2015. № 3 (55). С. 51-53.
149. Ibrahim G., Waxman R., Helliwell P.S. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum.* 2009. №1. 61. P. 1373-378.
150. Камилов Ф.Х., Муфазалова Н.А., Капулер О.М. Цитокиновый дисбаланс в иммунопатогенеза псориаза. Фундаментальные исследования. 2015. №1. С. 52-56.
151. Boyman O, Conrad C, Tonel G. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol.* 2007. № 28. С. 51-7
152. Sebastian Drube, Florian Kraft, Jan Dudeck. MK2/3 Are Pivotal for IL-33-Induced and Mast Cell-Dependent Leukocyte Recruitment and the Resulting Skin Inflammation. *J Immunol.* 2016. № 2 (10). С. 35-42.
153. Martin N.T., Martin M. U. 2016. Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin. *Nat. Immunol.* 17. С. 122-131.
154. Jae Ho Han, Chang-Hee Suh, Ju-Yang Jung. Serum Levels of Interleukin 33 and Soluble ST2. Are Associated with the Extent of Disease Activity and Cutaneous Manifestations in Patients with Active Adult-onset Still's Disease. *Rheumatology.* 2017. № 5 (8). P. 121-127.

155. Mitsui A, Tada Y, Takahashi T [et al.]. Serum IL-33 levels are increased in patients with psoriasis. *Experimental dermatology*. 2015. № 3 (2). P. 234-239.
156. Gadani S.P., Walsh J.T., Smirnov I. The glia-derived alarmin IL-33 orchestrates the immune response and promotes recovery following CNS injury. *Neuron*. 2015. №85. P. 703–709.
157. Martin, N. T. and M. U. Martin. Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin. *Nat. Immunol.* 2016 №17 .P 122–131.
158. Dominique Talabot-Ayera, Thomas McKee, Patrizia Gindre. Distinct serum and synovial fluid interleukin (IL)-33 levels in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme*. 2011. № 79 (1). P 32-7.
159. Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2016. № 16 (11). P. 676-689.
160. Хайрутдинов В.Р. Иммуногистохимический анализ кожи больных псориазом. *Цитокины и воспаление*. 2012. № 11 (3). P. 27-34.
161. Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1a, IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. *Cell Mol Immunol*. 2017. №14 (1). P. 43-64.
162. Lowes MA, Russell CB, Martin DA [et al.]. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol* 2013. № 34. P. 174-181.
163. Jung SL, Baek JH, Lee JH. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Benign Thyroid Nodules: A Prospective Multicenter Study. *Radiol*. 2018. №19 (1). P. 167-174.
164. Bovenschen HJ, Van de Kerkhof PC, Van Erp PE. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL17Aproducing cells and are found in lesional skin. *J invest dermatol*. 2011. № 9. P. 9-16.
165. Murray P. J. Macrophage polarization. *Annual Review of Physiology*. 2017. №79 (1). P. 541-566.
166. Funes S.C., Rios M., Escobar-Vera J. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology*. 2018. №154 (2). P. 186-195.

167. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H. [at al.]. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *Journal of Cellular Physiology*. 2018. №233 (9). P. 6425-6440.
168. Parisi L., Gini E., Baci D. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders? *Journal of Immunology Research*. 2018. №25.
169. Harman-Boehm I., Bluher M., Redel H. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J. Clin. Metab.* 2007.№ 92 (3). P. 2240-2247.
170. Bertani F. R., Mozetic P., Fioramonti M. [at al.]. Classification of M1/M2-polarized human macrophages by label-free hyperspectral reflectance confocal microscopy and multivariate analysis. *Scientific Reports*. 2017. №7 (1). P. 8965.
171. Martinez F, Sica A, Mantovani A. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci*. 2008. № 1 (13). P. 453-61.
172. Gratchev A, Kzhyshkowska J, Köthe K. [at al.]. Mphi1 and Mphi2 can be repolarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. *Immunobiology*. 2006. №211 (6-8). P. 473-86.
173. Cassol E, Cassetta L, Rizzi C. [at al.]. M1 and M2a polarization of human monocyte-derived macrophages inhibits HIV-1 replication by distinct mechanisms. *J Immunol*. 2009. №15. P. 182.
174. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000 Prime Rep*. 2014. №3 (6). P. 13-18.
175. Liu Z., Xiao T., Peng X. More than just adiponectin receptor binding proteins. *Cell Signal*. 2017. № 32. P. 76–84.
176. Кайдашев І. П. Nf-kf-сигналізація як основа розвитку системного запалення, інсулінорезистентності, ліпотоксичності, цукрового діабету 2-типу та ателосклерозу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2011. № 3 (35). P. 35- 40.

177. Banerjee A., Khemka V.K., Roy D. [et al.]. Role of serum adiponectin and vitamin D in prediabetes and diabetes mellitus. *Can. J. Diabetes*. 2017. №41 (3). P. 259-265.
178. Gasbarrino K., Zheng H., Hafiane A.. Decreased adiponectin-mediated signaling through the AdipoR2 pathway is associated with carotid plaque instability. *Stroke*. 2017. № 48 (4). P.915-924.
179. Holland W.L., Xia J.Y., Johnson J.A. [et al.]. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. *Mol. Metab*. 2017. № 6 (3). P. 267-275.
180. Park HJ, Park HS, Lee JU. Sex-based selectivity of PPAR γ regulation in Th1, Th2, and Th17 differentiation. *Int J Mol Sci*. 2016. №17. P. 1347-1357.
181. Wahli W., Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation. *Trends Endocrinol. Metab*. 2012. №23. P. 351-363.
182. Yang X. Y., Wang L. H., Chen T. Activation of human T lymphocytes is inhibited by peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) agonists: PPAR γ co-association with transcription factor NFAT. *J Biol Chem*. 2016. №. 2754541. P. 4544.
183. Clark R., Bishop-Bailey, DEstrada-Hernandez. TH1a Treg. The nuclear receptor PPAR γ and immunoregulation: PPAR γ mediates inhibition of helper T cell responses. *J Immunol*. 2017. №1641364. P. 1371.
184. Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J.. Role [et al.]. Of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007. № 27. P. 84-91.
185. Riestra P., Gebreab S.Y., Xu R. [et al.]. Gender-specific associations between ADIPOQ gene polymorphisms and adiponectin levels and obesity in the Jackson Heart Study cohort. *BMC Med. Genet*. 2015. №16. P. 65-59.

186. Камилов Ф. Х., Муфазалова Н. А., Капулер О., М. Цитокиновый дисбаланс в иммунопатогенеза псориаза. Фундаментальные исследования. 2015. №1 (5). С.1065-1071.
187. Zhao W., Wu C., Li S., Chen X. Adiponectin protects palmitic acid induced endothelial inflammation and insulin resistance via regulating ROS/IKK β pathways. Cytokine. 2016. №.88. P. 167-176.
188. Eberle F.C., Bruck J., Holstein J. [et al.]. Recent advances in understanding psoriasis. 2016.
189. Guttman-Yassky E, Krueger JG, Lebwohl MG: Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. Exp Dermatol 2017.
190. Солошенко Е.М., Жукова Н.В., Стулій О.М. Сучасні підходи до терапії хворих на розповсюджений псориаз з урахуванням індикаторних показників метаболічних процесів. Дерматологія та венерологія. 2012. № 3. С. 86-94.
191. Каленська О.В., Каленська Л.В., Курик О.Г. Псориаз: етіологія, патогенез, клініко-морфологічна картина, принципи лікування. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2009. № 3. С. 5-9.
192. Донцова Е.В. Эффективность применения семакса в комплексной терапии больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом. Человек и его здоровье. 2013. № 2. С. 38-42.
193. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. Медичний консиліум. 2010. № 4. С. 3-8.
194. Терлецкий О.В. Роль диеты в терапии больных псориазом. Медичний консиліум. 2009. № 3. С. 21-25.
195. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Минеева А.А. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом. Вестн. дерматол. и венерол. 2014. № 5. С. 86-90.

196. Соснина Е.А., Чистякова И.А. Особенности клинических проявлений и терапия больных пустулезным псориазом. Леч. врач. 2011. № 10. С. 13-19.
197. Коноваленко А.А. Особенности течения осложненных форм псориаза на современном этапе. Мед. новости. 2009. № 5. С. 100-104.
198. Liang H., Fan X., Liang F. Effects of methotrexate on serum expression of MMP-9 and VEGF in patients with psoriasis vulgaris. Pract. Pharm. Clin. Rem. 2010. № 23. P. 234-237.
199. Campa M., Mansouri B., Warren R., Mente A. A Review of Biologic Therapies. Dermatol. Ther. (Heidelb). 2016. № 6. P. 1-12.
200. Маврова І.І. Раціональна діагностика та лікування в дерматології та венерології : довідник лікаря. Здоров'я України. 2007. С. 324 .
201. Федоренко О.Є. Клінічний досвід терапії псоріазу. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2012. № 1 (44). С. 59-62.
202. Zhao W, Wu C, Li S. [at al.]. Adiponectin protects palmitic acid induced endothelial inflammation and insulin resistance via regulating ROS/ IKK β pathways. Cytokine. 2016. № 88. P. 167-76.
203. Schernthaner G., Craig Currie J, Schernthaner G. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. Diabetes Care. 2013. № 36. P. 2013-31.
204. Savchenko LV, Kaydashev IP. Individual approach to the treatment of obese COPD patients can reduce antropometric indicators, the level of systemic inflammation and improve the quality of life. Wiadomosci lekarskie. 2018. №71 (3). P. 451-9.
205. Krueger G. The impact of psoriasis on quality of life: Results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Arch. Dermatol. 2001. №13. P. 280-7.
206. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, лечение. Фарматека. 2010. №5. С. 35-40.

207. Menter A, Korman NJ, Elmets CA. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009. №61. P. 451-85.

208. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin. Exp. Dermatol.* 2001. №26(4). P. 314-20.

209. Олисова О. Ю. Циклоспорин в дерматологической практике. *Фарматека.* 2008. №19 (173). С. 74-8.

210. Gudjonsson JE, Ding J, Johnston A. Assessment of the psoriatic transcriptome in a large sample: additional regulated genes and comparisons with in vitro models. *J. Invest. Dermatol.* 2010. №130 (7). P. 1829-40.

211. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Am. Heart Assoc.* 2013. №2 (2). P. 135-41.

212. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J. Hepatol.* 2007. №46. P. 1111-8.

213. Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013. №27. P. 30-41.

214. Олисова О.Ю., Смирнов К.В., Пинсон И.Я. Фототерапия псориаза. *Рус журнал кожных и венерологических заболеваний.* 2006. С. 38-42.

215. Weatherhead SC, Farr PM, Reynolds NJ. Spectral effects of UV on psoriasis. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2013. №12 (1). P. 47-53.

216. Vekony MA, Holder JE, Lee AJ. Selective amplification of T-cell receptor variable region species is demonstrable but not essential in early lesions of psoriasis vulgaris: analysis by anchored polymerase chain reaction and hypervariable region size spectratyping. *J. Invest Dermatol.* 2017. №109. P. 5-13.

217. Пирузян Л.А., Тохоева Л.Т. Этапы наружной терапии различных форм псориаза. *Клиническая дерматология и венерология.* 2007. №2. С. 71-4.

218. Bennett SR, Carbone FR, Karamalis F. Help for cytotoxic-T-cell responses is mediated by CD40 signalling. *Nature*. 2008. №4. P. 478-80.

219. Миронюк І.С. Реактивна психологічна тривожність з приводу дерматологічної патології при псоріазі. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2006. № 2 (21). С. 33-35.

220. Солошенко Э.Н., Жукова Н.В., Ярмач Т.П., Шевченко З.М. Распространенный псориаз: интегральные показатели липидного обмена и инсулиноподобный фактор роста. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2011. № 1–4. С. 75–76.

221. Куценко И.В., Куценко Е.Н.. Современные подходы к лечению десквамативных дерматозов волосистой части головы. *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* 2007. № 1 (24). С. 24-27.

222. Jowkar F., Namazi M. Statins in dermatology. *Int. J. Dermatol.* 2010. № 49. P. 1235-1243.

223. Мавров Г.И., Сариян Е.И., Мавров Г.И. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных обычным псориазом *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2012. № 3. С. 79-84.

224. Nast A., Gisondi P., Ormerod A.D. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015. V. № 29. P. 2277-2294.

225. Хайрутдинов В.Р. Роль иммунной системы кожи в патогенезе псориаза. *Імунопатология, алергологія, інфектологія*. 2012. №2. С. 54-62.

226. Скрипкин Ю. К., Богуш П.Н., Круглова Л.С. Новые возможности наружной терапии псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016. №3. С. 33-7.

227. Tuomilehto J., Lindstrom J., Ericsson J. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance . *N. Eng. J. Med.* 2001. № 33. P. 342-345.

228. Гринюк С.М., Хімейчук Л.О., Сенишин Н.Ю. Дієтотерапія в комплексному лікуванні псоріазу. Галицький лікарський вісник. 2013. Т. 20, №1. С. 141-144.

229. Солошенко Э.Н., Кондакова А.К., Жукова Н.В. Инсулиноподобный фактор роста-1 и углеводный обмен у больных распространенным псориазом. Дерматология и венерология. 2012. № 1(55). С. 50-55.

230. Хардикова С.А., Белобородова Э.И. Состояние пищеварительной системы при псориазе. Клиническая медицина. 2012. Т. 90. № 2. С. 13-19.

231. Мітченко О.І., Карпачов В.В. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: рекомендації асоціації кардіологів України та асоціації ендокринологів України. Серцево-судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування К.: Моріон. 2011. С. 68-79.

232. Rasin MS, Rasin SM. Факторы транскрипции в центре современной биологии и медицины. Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом. Лечебное дело. 2013. №3. С.280.

233. Винник Н.И., Куценко Л.А. Эффективности применения пиоглитазона в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца на фоне метабол. синдрома. Врачебное дело. 2011. №3(4). Р. 67-73.

234. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни. Медицина. 2009. С. 688 с.

235. Finlay A. Y., Basra M. K., Br. J. DLQI and CDLQI scores should not be combined Dermatol. 2012. № 167, № 2. P. 453- 454.

236. Калюжна Л.Д., Літус О.І., Ошивалова О.О., [та ін.]. Особливості клінічного перебігу та удосконалення діагностики і лікування псоріазу. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. 2013. С. 64.

237. Brazzell V., Barbagallo T., Prestinari F. Noninvasive evaluation of tacalcitol plus puva versus tacalcitol plus UVB-NB in the treatment of psoriasis: «right-left intra-individual pre/post comparison design». J. Immunopathol. Pharmacol. 2005. №755. P. 18-60.

238. Федотов В.П., Визир В.А., Макурина Г.И. Взаимосвязь между степенью тяжести псориаза и уровнем ФНО- α у больных псориазом в сочетании с гипертонической болезнью. Запорожский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 43-47.

239. Бушма О.С., Зинчук В.В., Гуляй И.Э. Адаптационные возможности организма при переводе часов (хроноэкологические аспекты). Актуальные проблемы экологии: материалы VII международной научно-практической конференции Гродно, 26-28 окт. 2011 г. Гродно: ГрГМУ, 2011. С. 127-128.

240. Агаджанян Н.А., Радыш И.В. Биоритмы, среда обитания, здоровье. М.: Российский университет дружбы народов. 2013. С. 362.

241. Чернышева Ю.Н., Зинчук В.В., Глуткин С.В. Физиологические особенности лиц с различным хронотипом. Итоговая ежегодная научно-практическая конференция ГрГМУ. Актуальные проблемы медицины: материалы конференции, Гродно. 2016. С. 627-630.

242. Глуткин С.В., Чернышова Ю.Н., Зинчук В.В. Физиологическая характеристика лиц с различными хронотипами. Вестн. Смоленской гос. мед. акад. 2017. Т. 16, № 2. С. 48–58.

243. <http://snotvornoe.ru/sleep/biorhythms/about/%E2%80%8>

244. Гмошинская А.А. Лептин крови у лиц с различной массой тела : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.05 Внутренние болезни. 14.00.03 Эндокринология «Научный центр клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения РАМН». Новосибирск. 2003. С. 22.

245. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2009. С. 896.

246. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання».

247. Ємченко Я.О. Рівень показників системного запалення у хворих на псоріаз обтяжений метаболічним синдромом. *Дерматологія та косметологія імені М.О. Торсуєва*. 2018. Вип. 1 (38). С. 31- 35.

248. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). *The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. Bethesda: National Institutes of Health. 2000. NIH publication 00-4084.

249. Crisan D., Scharffetter-Kochanek K., Crisan M. «Topical silver and gold nanoparticles complexed with *Cornus* massuppress inflammation in human psoriasis plaques by inhibiting NF- κ B activity». *Experimental Dermatology*. 2018. V. 27. №. 10. P. 1166-1169.

250. Березина М.В., Михайлова О.Г., Бардимова Т.П. Ожирение: механизмы развития. *Сибирь. мед. журнал*. 2012. Т. 114, №7. С. 15-18.

251. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br. J. Dermatol.* 2008. №159. Suppl. 2. P. 10 -17.

252. Кауд Д. Влияние гормонов репродуктивной сферы на функциональную активность мононуклеарных лейкоцитов у больных псориазом. *Таврический медико-биологич. вестн.* 2009. Т. 12, № 1. С. 36-39.

253. Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. *Ann. Rev. Immunol.* 2014. № 32. P. 227-255.

254. Сариан Е.И. Дисфункция эндотелия у больных псориазом и статины. *Международный медицинский журнал*. 2012. Т. 18, № 3. С. 89-93.

255. Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. *J. Dtsch Dermatol. Ges.* 2012. №10. Suppl. 2. P. 101-195.

256. Вірстюк Н.Г., Волошинович М.С. Особливості перебігу псоріазу залежно від функціонального стану печінки *Дерматологія та венерологія*. 2011. № 2. С. 83-85.
257. Johnston A., Arnadottir S., Gudjonsson J.E. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation *Br. J. Dermatol.* 2008. № 159. P. 342-350.
258. Gisondi P., Tessari G., Conti A. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospitalbased case-control study *Br. J. Dermatol.* 2007. № 1. P. 68-73.
259. Langan S.M., Seminara N.M., Shin D.B. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a populationbased study in the United Kingdom. *J. Invest. Dermatol.* 2012. №132. P. 556-562.
260. Dommasch ED., Li T., Okereke OI. Risk of depression in women with psoriasis: a cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2015. № 4 (173). P. 975-980.
261. Бакулев А.Л., Кравченя С.С. Применение гепатопротекторов при псориазе: Сравнительная клинико-лабораторная и ультрасонографическая оценка эффективности. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. №1 (86). С. 112-117.
262. Бамер Ю.А., Петерман Ф. Роль психосоціальної навантаження при вульгарному псоріазі. *Дерматологія*. 2014. №1. 39-47.
263. Шуленіна О.В. Дослідження вегетативного статусу хворих на atopічний дерматит. *Дерматологія та венерологія*. 2019. №2. С. 36-39.
264. Степанова Е.В., Лоранская И.Д, Ракитская Л.Г. Ожирение как универсальный фактор риска сердечных заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2019. №15 (18). С. 68-77.
265. Джумагазиев А. А., Безрукова Д.А., Богданец М.В. Проблема ожирения в современном мире: реалии и возможные пути решения. 2016. №15 (3). С. 250-256.
266. Квиткова Л.В., Смакотина С.А., Сотникова Ю.М. От индивидуальных особенностей пищевого поведения и хронотипа к

формированию абдоминального ожирения. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 3. С. 22–29.

267. Черникова Е.Ф. Влияние сменного характера труда на состояние здоровья работников (обзорная статья). Гиг. и сан. 2015. Т. 94, № 3. С. 44–48.

268. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda: National Institutes of Health. 2000. NIH publication 00-4084.

269. Engels S., Schneider N.L., Lefeldt N. Anthropogenic electromagnetic noise disrupts magnetic compass orientation in a migratory bird. Nature. 2014. №509. P. 353-6.

270. Hassan A., Ahmad J., Ashraf H. Modeling and analysis of the impacts of jet lag on circadian rhythm and its role in tumor growth . Peer J. 2018. № 6. P. 253-8.

271. Xi B., He D., Zhang M. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrom: a systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews. 2014. № 18. P. 293- 297.

272. De Bacquer D., Van Risseghem M., Clays E. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. Int. J. Epidemiol. 2009. № 38, № 3. P. 848–854.

273. Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И. Мелатонин и метаболический синдром: существует ли связь? Тер. арх. 2012. Т. 84, № 10. С. 109-112.

274. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм. 2011. Т. 8, № 1. С. 5–19.

275. Ford ES., Wheaton AG., Chapman DP [et al]. Associations between self-reported sleep duration and sleeping disorder with concentrations of fasting and 2-hour glucose, insulin, and glycosylated hemoglobin among adults without diagnosed diabetes. J Diabetes. 2014. №6. P. 338-350.

276. Colles SL., Dixon JB., O'Brien PE. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. *Int J Obes (Lond)*. 2017. №31. P. 1722-1730.

277. Salgado-Delgado RC., Angeles-Castellanos M., Saderi N [et al]. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology*. 2010. №151. P. 1019-1029.

278. Sofer S., Stark AH., Madar Z. Nutrition targeting by food timing: time-related dietary approaches to combat obesity and metabolic syndrome. *Adv Nutr*. 2015. №6. P. 214-223.

279. Nikitenko LL., Smith DM., Hague S [et al]. Adrenomedullin and the microvasculature. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2002. №23 (3). P. 101-103.

280. Wozniak SE., Gee LL., Wachtel MS [et al]. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009. №94. P.1847-1856.

281. Zac-Varghese S., Tan T., Bloom SR. Hormonal interactions between gut and brain. *Discov Med*. 2010. №10. P.543-552.

282. Колесникова Л.И., Петрова В.А., Корнакова Н.В [и др]. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2008. №57 (1). С. 52-56.

283. Kolesnikova LI., Madaeva IM., Semenova NV [et al]. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull Exp Biol Med*. 2013. №154 (6). P. 731-733.

284. Dareпskaya MA., Rychkova LV., Kolesnikov SI [et al]. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*. 2017. №112 (Suppl 1). P. 129-130.

285. Esser N., Paquot N., Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg*. 2015. №70. P.193-199.

286. Reiter RJ., Tan D-X., Korkmaz A [et al]. Obesity and metabolic syndrome: Association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med*. 2012. №44 (6). P. 564-577.

287. Garaulet M., Gomez-Abellan P., Alburquerque-Bejar JJ. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)*. 2015. №37. P. 604-611.
288. Melkani GC., Panda S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. *J Physiol*. 2017. №595 (12). P.3691-3700.
289. Villanueva JE., Liveló C., Trujillo AS [et al]. Time-restricted feeding restores muscle function in *Drosophila* models of obesity and circadian-rhythm disruption. *Nat Commun*. 2019. №10 (1) P. 2700.
290. Yamanaka Y., Hashimoto S., Masubuchi S [et al]. Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014. №307 (5). P. 546-557.
291. Van Maanen A, Meije AM., Smits MG. [et al.]. Effects of melatonin and bright light treatment in childhood chronic sleep onset insomnia with late melatonin onset: a randomized controlled study. *Sleep*. 201. № 40 (2). P. 143-158.
292. Mitolo M, Tonon C, La Morgia C. [et al.]. Effects of light treatment on sleep, cognition, mood, and behavior in Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018. № 46(5-6). P. 371-384.
293. Mitsui A., Tada Y., Takahashi T. Serum IL-33 levels are increased in patients with psoriasis. *Experimental dermatology*. 2015. №3 (2). P. 234-239.
294. Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2016. №16 (11). P. 676-689.
295. Jung SL, Baek JH, Lee JH. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Benign Thyroid Nodules: A Prospective Multicenter Study. *Radiol*. 2018. №19 (1). P. 167-174.
296. Bovenschen HJ, Van de Kerkhof PC, Van Erp PE. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A producing cells and are found in lesional skin. *J invest dermatol*. 2011. №9. P. 9-16.
297. Cools N., Petrizzo A., Smits E. [at al]. Dendritic cells in the pathogenesis and treatment of human diseases: Janus Bifrons? *Immunotherapy*. 2011. №3 (10). P. 1203-22.

298. Boyman O, Conrad C, Tonel G. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol.* 2007. № 28. P. 51-7.
299. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol. Clin.* 2013. №3. P. 405-425.
300. Martinez F, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci.* 2008. №1 (13). P. 453-61.
301. Ємченко Я.О., Іщейкін К.Є., Кайдашев І.П. Сучасні погляди на імунопатогенез псоріазу. *Світ медицини та біології.* 2018. № 3 (65). С. 134-139.
302. Hong H.-K., Maury E., Ramsey K.M. [et al.]. Requirement for NF- κ B in maintenance of molecular and behavioral circadian rhythms in mice. *Genes Dev.* 2018. №32. P. 1367–1379.
303. Linh Pham, Leonardo Baiocchi, Lindsey Kennedy. [et al.]. The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators. *Journal of pineal re-search.* 2020. №70. P. 128-135.
304. Rongguo Yu., Linlin Tian., Yi Ding. [at al]. Correlation between inflammatory markers and impaired circadian clock gene expression in the 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice.* 2019. №2. P. 85-93.
305. Komarov F.I., Rapoport S.I., Breus T.K. [et al.]. Desynchronization of biological rhythms as a response to the influence of environmental factors. *Klinicheskaya meditsina.* 2017. №95 (6). P. 502-512.
306. Hand LE, Hopwood TW, Dickson SH [et al.]. The circadian clock regulates inflammatory arthritis. *J. Faseb.* 2016. № 30 (11). P. 3759-3770.
307. Inflammation can lead to circadian sleep disorders: Novel technology turns inflammation on and off, affecting body clock in mice. *Northwestern University. ScienceDaily.* 2018. № 31. P. 128-135.
308. Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2016. №16 (11). P. 676-689.
309. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2019. № 11 (7). P. 272-286

310. Byelan O.V., Mamontova T., Vesnina L. [at al.]. Anti-inflammatory and endothelium protective effect of long-term pioglitazone intake in patients suffering from bronchial asthma concurrent with ischemic heart disease. *Wiadomosci lekarskie*. 2017. №70. P. 712-720.

311. Кайдашев И.П. Полярзация макрофагов и регуляция иммунного ответа (обзор литературы и собственных исследований). *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2017. Т. 23, № 1-2. С. 9-22.

312. Mills C.D., Thomas A.C., Lenz L.L. [at al.]. Macrophage: SHIP of immunity. *Frontiers in Immunology*. 2014. № 5. P. 32-39.

313. Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J. [at al.]. Role of the Toll-like receptor 4/NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007. № 27. P 84-91.

314. Riestra P., Gebreab S.Y., Xu R. [at al.]. Gender-specific associations between ADIPOQ gene polymorphisms and adiponectin levels and obesity in the Jackson Heart Study cohort. *BMC Med. Genet*. 2015. №16. P. 65-59.

315. Впровадження персоніфікованого підходу до діагностики, лікування та профілактики імунозалежних захворювань (огляд літератури та власних досліджень) . *Журнал НАМН України*. 2017. Т. 23. № 1-2. С. 2015-220.

316. Krueger J.G., Brunner P.M. Interleukin-17 alters the biology of many cell types involved in the genesis of psoriasis, systemic inflammation and associated comorbidities. *Experimental Dermatology*. 2018. №27. P. 115–123.

317. Guizhen Chang, Jin Wang, Jingxin Song. [at al.]. Efficacy and safety of pioglitazone for treatment of plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat*. 2020. №31(7). P. 680-686.

318. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Köthe K. [at al.]. Mphi1 and Mphi2 can be repolarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. *Immunobiology*. 2006. №211(6-8). P. 473-86.

319. Белозоров А.П. Новая субпопуляция эффекторных лимфоцитов Т-лимфоцитов и ее участие в патогенезе заболеваний кожи . Дерматология и венерология. 2010. №2 (48). С. 7-10.
320. Teng M., Bowman E., Smyth M. [at al.]. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015. №21(7). P. 719-29.
321. Хайрутдинов В.Р. Роль CD11c-позитивных дендритных клеток в патогенезе псориаза. *Вестник Дерматология и венерология.* 2012. №3. С. 58-64.
322. Harden JL., Krueger JG., Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015. №64. P. 66-73.
323. Valdimarsson H., Thorleifsdottir RH., Sigurdardottir SL. [at al.]. Psoriasis - as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol.* 2009. №30 (10). P. 494-501.
324. Ouser LA, Wright JF, Dunussi-Joannopoulos K. [at al.]. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2008. №226. P. 87-102.
325. Cosmi L, Liotta F, Maggi E. Th17 and non-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014. №164 (3). P. 171-177.
326. Chan JR., Blumenschein W., Murphy E. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med.* 2006. №203. P. 77-87.
327. Hsu HC., Yang P., Wang J. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol.* 2008. №9. 166-75.
328. Паньшина Н.Н., Шилова Л.Н., Александров А.А. Клиническое значение интерлейкина-8 при псориатическом артрите. *Вестник Волгоградского государственного мед. университета.* 2015. №3 (55). P. 51-53.

329. Chong SZ, Wong KL, Lin G. [et al.]. Human CD8. T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Eur J Immunol.* 2011. №41 (6). P. 1639-51.
330. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M. [et al.]. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* 2007. №80. P. 273-90.
331. Довжанский С.И. Псориаз или псориатическая болезнь. В 2-х ч. Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та. 1992. Т. 1. С. 260.
332. Задорожный Б.А. Псориаз. Киев. Здоровья. 1973. 178 с.
333. Ябленик Б.С. Чешуйчатый лишай. М. Медицина. 1964. С. 180 .
334. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. М.: Медицина. 1986. С. 301.
335. Мордовцева В.Н. Псориаз (патогенез, клиника, лечение) Под ред. В.Н. Мордовцевой. Кишинев: Штиинца. 1991. С. 185.
336. Мордовцев В.Н, Альбанова В.И. Генодерматозы и болезни с наследственным предрасположением. *Патология кожи.* 1993. Т. 2. С. 26-36.
337. Мяделец В.О., Мяделец О.Д., Крылов Ю.В. Качественные и количественные показатели состояния эпидермиса при псориатической эритродермии. *Вестник ВГМУ.* 2009. №3. С. 113-117.
338. Мяделец В.О., Адашкевич В.П., Мяделец О.Д. Клинические и патоморфологические критерии псориатической эритродермии. Витебск: ВГМУ. 2010. С. 225.
339. Шахламов В.А. Капилляры М.: Медицина. 1971. С. 200.
340. Волнухин В.А., Вавилов А.М., Кравцова И.В. Гистологические и иммуногистохимические изменения кожи больных псориазом при лечении ПУВА-ваннами. *Вестник дерматол. и венерол.* 2007. №2. С.3-7.
341. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front. Biosci.* 2008. Vol. 1, №13. P. 453-461.

342. Cassol E1, Cassetta L, Rizzi C. [at al.]. M1 and M2a polarization of human monocyte-derived macrophages inhibits HIV-1 replication by distinct mechanisms. *J Immunol.* 2009 . №182 (10). P. 37-46.

343. Heilbronn L.K , Campbell L.V. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14 (12). P. 309-313.

344. Zeyda M., Farmer D., Todoric J., Aszmann O., Speiser M., Gyori G., Zlabinger G.J., Stulnig T.M. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int. J. Obes. (Lond).* 2007. Vol. 31(9). P. 1420-1428.

345. Tedesco S., Bolego C., Toniolo A. [at al.]. Phenotypic activation and pharmacological outcomes of spontaneously differentiated human monocyte-derived macrophages. *Immunobiology.* 2015. №220. P. 545-554.

346. Gutzmer R., Diestel C., Mommert S., Kother B., Stark H. Histamine H4 receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2005. №174. P. 5224-5232.

347. Gschwandtner M., Bunk H., Kother B., Thurmond RL., Kietzmann M., Werfel T . Histamine down-regulates IL-27 production in antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol.* 2012. №92. P. 21– 29.

348. Glatzer F., Mommert S., Kother B., Gschwandtner M., Stark H., Werfel T. Histamine downregulates the Th1-associated chemokine IP-10 in monocytes and myeloid dendritic cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014. №163. P. 11-19.

349. Arango G., Duque A. Descoteaux. Macrophage Cytokines: Involvement in Immunity and Infectious Diseases. *Frontiers in Immunology.* 2014. №5. P. 532–536.

350. Wang Y., Edelmayer R., Wetter J. [at al.]. Monocytes/Macrophages play a pathogenic role in IL-23 mediated psoriasis- like skin inflammation. *Scientific Reports.* 2019. № 9. P. 5310.

351. Ji J., Xue TF., Guo XD. [at al.]. Antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor γ facilitates M1-to-M2 shift of microglia by enhancing autophagy via the LKB1-AMPK signaling pathwa. *Aging Cell*. 2018. №17. P. 101-112.
352. Luo W., Xu Q., Wang Q. [at al.]. Effect of modulation of PPAR- γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*. 2017. №7. P. 310-318.
353. Chen Z., Yuan P., Sun X. [at al.]. Pioglitazone decreased renal calcium oxalate crystal formation by suppressing M1 macrophage polarization via the PPAR- γ -miR-23 axis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2019. №317. P. 512-528.
354. Leopold C.M., Wager E., Arnett L.S. Schlesinger. Macrophage nuclear receptors: emerging key players in infectious diseases. *PLoS Pathog*. 2019. № 15. P. 285-293.
355. Crisan D., Scharffetter-Kochanek K., Crisan M. [at al.]. Topical silver and gold nanoparticles complexed with *Cornus* mass suppress inflammation in human psoriasis plaques by inhibiting NF- κ B activity. *Experimental Dermatology*. 2018. № 27. P. 216-223.
356. Akhtar T., Wani WY., Kama MA. [at al.]. Role of angiogenic growth factors in psoriasis: a review. *Current Drug Metabolism*. 2018. № 19. P. 910-916.
357. J. Fuentes-Duculan, M. Suárez-Fariñas, L. C. Zaba [at al.]. A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010. № 130.P. 2412-2422.
358. El-Gharabawy R.M., Ahmed A.S., Al-Najjar A.H. Mechanism of action and effect of immune-modulating agents in the treatment of psoriasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017. №85. P.141-147.

ДОДАТКИ

Додаток А.2.3

Методологія оцінки індексу PASI

Для оцінки площі ураження тіла пацієнта умовно поділяється на чотири ділянки: ноги, тулуб, руки, голова. Кожна з цих 4 ділянок оцінюється окремо - від 0 до 6 балів залежно від ступеня ураження:

- 0% ділянки (відсутність клінічних проявів), що оцінюється - 0 балів;
- < 10% ділянки, що оцінюється - 1 бал;
- 10-29% ділянки, що оцінюється - 2 бали;
- 30-49% ділянки, що оцінюється - 3 бали;
- 50-69% ділянки, що оцінюється - 4 бали;
- 70-89% ділянки, що оцінюється - 5 балів;
- 90-100% ділянки, що оцінюється - 6 балів.

У подальшому для кожної окремої ділянки тіла людини оцінювали інтенсивність кожної з трьох клінічних ознак (еритема, лущення й інфільтрація). Інтенсивність оцінюється в одиницях від 0 (відсутність ознаки) до 4 (максимальний ступінь прояву):

- 0 - відсутність ознак;
- 1 - незначна ознака;
- 2 - помірна ознака;
- 3 - ознака виражена значною мірою;
- 4 - ознака виражена дуже сильно.

Ваговий коефіцієнт області відповідає площі поверхні шкіри:

- 0,4 - ноги;

- 0,3 - тулуб;
- 0,2 - руки;
- 0,1 - голова.

Де площа голови складає - 10%, тулуба - 30%, верхніх кінцівок - 20 %, нижніх кінцівок - 40%.

Індекс PASI

Ділянка	Еритема	Лущення	Інфільтрація	Ступінь пошкодження	Питомий коефіцієнт	PASI
Голова	0-4	0-4	0-4	0-6	0,1	0-7,2
Верхні кінцівки	0-4	0-4	0-4	0-6	0,2	0-14,4
Тулуб	0-4	0-4	0-4	0-6	0,3	0-21,6
Нижні кінцівки	0-4	0-4	0-4	0-6	0,4	0-28,8
Загальне значення індексу PASI						0-72

Після цього для кожної окремої ділянки визначаємо індекс за наступною формулою:

(еритема + лущення + інфільтрація) × ступінь пошкодження × питомий коефіцієнт ділянки

$$PASI = 0,1 \times (E_{гол} + I_{гол} + L_{гол}) \times П_{гол} + 0,2 \times (E_{вк} + I_{вк} + L_{вк}) \times П_{вк} + 0,3 \times (E_{т} + I_{т} + L_{т}) \times П_{т} + 0,4 \times (E_{нк} + I_{нк} + L_{нк}) \times П_{нк},$$

де E - еритема;

I - інфільтрація;

L - лущення;

П - площа відповідної анатомічної ділянки (голова, верхні кінцівки, тулуб, нижні кінцівки).

Маленькі літери відображають до якої частини тіла належить цей показник:

гол - голова;

вк - верхні кінцівки;

т - тулуб;

нк - нижні кінцівки.

Після підрахунку індексу для кожної з 4 ділянок підсумовуємо показники й отримуємо загальний сумарний індекс PASI:

- 0 (нема шкірних проявів захворювання)
- 10 - легкий перебіг захворювання;
- 20-30 - середній ступінь тяжкості;
- 30-72 - тяжкий перебіг.

Додаток Б.2.3

**Опитувальник - визначення якості життя дерматологічного
хворого**

1.	Протягом останнього тижня, наскільки сверблячою, чутливою, болючою або пекучою була Ваша шкіра?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.	Протягом останнього тижня, наскільки Вам доводилося ніяковіти або соромитися внаслідок шкірних проблем?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.	Протягом останнього тижня, наскільки Ваші шкірні проблеми заважали Вам ходити в магазин чи доглядати за Вашим помешканням або городом?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні Не має до мене відношення	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.	Протягом останнього тижня, наскільки Ваші шкірні проблеми впливали на вибір Вами одягу?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні Не має до мене відношення	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.	Протягом останнього тижня, наскільки Ваші шкірні проблеми впливали на Ваше спілкування з іншими людьми або на дозвілля?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні Не має до мене відношення	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.	Протягом останнього тижня, наскільки Ваші шкірні проблеми ускладнювали Ваші заняття будь-яким видом спорту?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні Не має до мене відношення	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

7.	Чи перешкоджали Ваші шкірні проблеми Вашій роботі або навчанню протягом останнього тижня?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні Не має до мене відношення	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.	Якщо “Ні”, то наскільки Ваші шкірні проблеми заважали Вам в роботі або в навчанні протягом останнього тижня?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.	Протягом останнього тижня, наскільки Ваші шкірні проблеми ускладнювали спілкування з Вашим партнером або з ким-небудь з Ваших близьких друзів або родичів?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні Не має до мене відношення	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10.	Протягом останнього тижня, наскільки Ваші шкірні проблеми викликали які-небудь сексуальні труднощі?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні Не має до мене відношення	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
11.	Протягом останнього тижня, наскільки лікування Вашої шкіри завдавало Вам проблеми, наприклад, забруднювало Ваше помешкання або забирало час?	Дуже сильно Значно Трохи Зовсім ні Не має до мене відношення	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

При відповіді на запитання треба позначити галочкою один з квадратиків для кожного питання

Додаток В.2.4

Опитувальник - визначення хронотипу працездатності людини (Тест Хорна-Остберга в модифікації С. І. Степанової)

1. Коли б Ви хотіли вставати, якби були абсолютно вільні у виборі свого розпорядку дня і керувалися при цьому виключно особистими бажаннями?

Час, години		Бали
Узимку	Улітку	
5.00-6.45	4.00-5.45	5
6.46-8.15	5.46-7.15	4
8.16-10.45	7.16-9.45	3
10.46-12.00	9.46-11.00	2
12.01-13.00	11.01-12.00	1

2. Коли б Ви хотіли лягати спати, якби планували свій вечірній час абсолютно вільно і керувалися б при цьому виключно особистими бажаннями?

Час, години		Бали
Узимку	Улітку	
20.00-20.45	21.00-21.45	5
20.46-21.30	21.46-22.30	4
21.31-00.15	22.31-01.15	3
00.16-01.30	01.16-02.30	2
01.31-03.00	02.31-04.00	1

3. Наскільки велика Ваша потреба в будильнику, якщо вранці Вам необхідно встати в точно визначений час?

Абсолютно немає потреби	4
В окремих випадках	3
Потреба в будильнику досить велика	2
Будильник мені абсолютно необхідний	1

4. Якби Вам довелося готуватися до здачі іспитів в умовах жорсткого ліміту часу і використовувати для занять ніч (23.00-02.00 год.), наскільки продуктивною була б Ваша робота в цей час?

Абсолютно марною, зовсім не міг би працювати	4
Була б деяка користь	3
Робота була б достатньо ефективною	2
Робота була б високоефективною	1

5. Чи легко Вам прокидатись вранці в звичайних умовах?

Важко	1
Досить важко	2
Досить легко	3
Дуже легко	4

6. Чи відчуваєте Ви, що повністю прокинулися в перші півгодини після підйому?

Дуже велика сонливість	1
Є невелика сонливість	2
Досить ясна голова	3
Повна ясність думки	4

7. Який Ваш апетит у перші півгодини після підйому?

Апетиту зовсім немає	1
Апетит знижений	2
Досить хороший апетит	3
Прекрасний апетит	4

8. Якби Вам довелося готуватися до іспитів в умовах жорсткого ліміту часу і використовувати для підготовки ранній ранок (4-7 год.), наскільки продуктивною була б Ваша робота в цей час?

Абсолютно марною, зовсім не міг би працювати	1
Була б деяка користь	2
Робота була б достатньо ефективною	3
Робота була б високоефективною	4

9. Чи відчуваєте Ви фізичну втому в перші півгодини після підйому?

Дуже велика млявість (аж до повної розбитості)	1
Невелика млявість	2
Незначна бадьорість	3
Повна бадьорість	4

10. Якщо Ваш наступний день вільний від роботи, коли Ви ляжете спати?

Не пізніше, ніж зазвичай	4
Пізніше на 1 годину і менше	3
На 1-2 години пізніше	2

11. Чи легко Ви засинаєте в звичайних умовах?

Дуже важко	1
Досить важко	2
Досить легко	3
Дуже легко	4

12. Ви вирішили зміцнити своє здоров'я за допомогою фізичної культури. Ваш друг запропонував займатися разом по 1-ій годині два рази на тиждень. Для Вашого друга найкраще це робити із 7-ої до 8-ої години ранку. Чи є цей період найкращим і для Вас?

У цей час я б знаходився в хорошій формі	4
Я був би в досить хорошому стані	3
Мені було б важко	2
Мені було б дуже важко	1

13. Коли Ви увечері відчуваєте себе настільки втомленим, що повинні лягти спати?

Час, години.	Бали
20.00-21.00	5
21.01-22.15	4
22.16-00.45	3
00.46-2.00	2
2.01-3.00	1

14. При виконанні двогодинної роботи, що вимагає від Вас повної

мобілізації розумових сил, який з 4-х можливих періодів Ви б обрали для цієї роботи, якби були абсолютно вільні у виборі свого розпорядку дня і керувалися при цьому виключно особистими бажаннями?

Час, години.	Бали
8.00-10.00	6
11.00-13.00	4
15.00-17.00	2
19.00-21.00	0

15. Наскільки велика Ваша втома ближче до 23-ї години?

Дуже втомлююся	5
Помітно втомлююся	3
Злегка втомлююся	2
Зовсім не втомлююся	0

16. З якоїсь причини Вам довелося лягти спати на декілька годин пізніше, ніж зазвичай. На наступний ранок немає необхідності вставати в певний час. Який з чотирьох запропонованих варіантів Вам найбільше підходить?

Прокинуся у звичайний час і більше не засну	4
Прокинуся у звичайний час і буду дрімати	3
Прокинуся у звичайний час і знову засну	2
Прокинуся пізніше, ніж зазвичай	1

17. Ви повинні чергувати вночі з 4-ої до 6-ої годин. Наступний день у Вас вільний. Який з чотирьох запропонованих варіантів для Вас найбільш прийнятний?

Спати буду тільки після нічного чергування	1
Перед чергуванням подрімаю, а після чергування ляжу спати	2
Перед чергуванням добре висплюся, а після чергування ще подрімаю	3
Повністю висплюся перед чергуванням	4

18. Ви повинні протягом 2-х годин виконувати важку фізичну роботу. Який час Ви виберете для цього, якщо будете повністю вільні у плануванні свого розпорядку дня і зможете керуватися виключно особистими бажаннями?

Час, години.	Бали
8.00-10.00	4
11.00-13.00	3
15.00-17.00	2
19.00-21.00	1

19. Ви вирішили всерйоз зайнятися спортом. Ваш друг пропонує тренуватися разом два рази в тиждень по 1-ій годині, найкращий час для нього 22-23 година. Наскільки сприятливим, судячи по самопочуттю, був би цей час для Вас?

Так, я був би в хорошій формі	1
Мабуть, я був би в прийнятній формі	2
Трохи запізно, я був би в поганій формі	3
Ні, в цей час я зовсім не міг би тренуватися	4

20. О котрій годині Ви воліли вставати в дитинстві під час літніх канікул, коли час підйому вибирався виключно за Вашим особистим бажанням

Час, години.	Бали
5.00-6.45	5
6.46-7.45	4
7.46-9.45	3
9.46-10.45	2
10.46-12.00	1

21. Уявіть собі, що Ви можете вільно вибирати свій робочий час. Припустимо, Ви маєте 5-годинний робочий день (включаючи перерви), і Ваша робота цікава і задовольняє Вас. Виберіть 5 безперервних годин, коли ефективність Вашої роботи була б найвищою

Час, години.	Бали
00.01-5.00	1
5.01-8.00	5
8.01-10.00	4
10.01-16.00	3
16.01-21.00	2

21.01-24.00	1
-------------	---

22. В який час доби Ви повністю досягаєте «вершини» своєї трудової діяльності?

Час, години.	Бали
00.01-4.00	1
4.01-8.00	5
8.01-9.00	4
9.01-14.00	3
14.01-17.00	2
17.01-24.00	1

23. Іноді доводиться чути про людей ранкового і вечірнього типу. До якого з цих типів Ви відносите себе?

Чітко до ранкового	6
Швидше до ранкового, ніж до вечірнього	4
Швидше до вечірнього, ніж до ранкового	2
Чітко до вечірнього	0

**Додаток Г
(Акти впровадження)**



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції для впровадження: Результати дослідження поляризації макрофагів у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23

Автори: доц. Ємченко Я.О. – завідувачка кафедри шкірних та венеричних хвороб; проф. Ішейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль макрофагів в імунопатогенезі псоріазу та ожиріння / Ємченко Я.О. // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018. Т. 18, № 4 (64). С. 122-127.

2. PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+ Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients // Ya. O. Yemchenko, K. Ye Ishcheikin, I. P. Kaidashev, V. I. Shynkevych // Hindawi. PPAR Research. 2020. P. 35-41

Базова установа, що проводить впровадження: Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ПДМУ.

Термін впровадження: 2020-2021 рр.

Форма впровадження: у наукову роботу.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Відповідальний за впровадження:

директор НДІ ГОРПФ, с.н.с.

О. А. Шликова

З А Т В Е Р Д Ж У Ю
 Проректор з наукової роботи ПДМУ
 професор І.П. Кайдашев
 « 13 » жовтня 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції для впровадження: Результати дослідження поляризації макрофагів у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23

Автори: доц. Ємченко Я.О. – завідувачка кафедри шкірних та венеричних хвороб; проф. Іщейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль макрофагів в імунопатогенезі псоріазу та ожиріння / Ємченко Я.О. // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018. Т. 18, № 4 (64). С. 122-127.
2. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.
3. PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+ Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients // Ya. O. Yemchenko, K. Ye Ishcheikin, I. P. Kaidashev, V. I. Shynkevych // Hindawi. PPAR Research. 2020. P. 35-41

Базова установа, що проводить впровадження: кафедра шкірних та венеричних хвороб ПДМУ.

Термін впровадження: 2020-2021 рр.

Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Відповідальний за впровадження:

професор кафедри шкірних та венеричних хвороб,

професор

М. О. Дудченко

ЗАТВЕРДЖУЮ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Використання піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – здобувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: використання піоглітазону в у комплексному лікуванні хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II сприяє зменшенню інтенсивності клінічних проявів псоріазу, швидшому настанню ремісії, зменшенню кількості рецидивів псоріазу та зниженню рівня показників системного запалення.

4. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Аспекти формування персоніфікованого підходу до лікування коморбідності псоріатичної хвороби / Ємченко Я. О., Ішейкін К. С., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (151). Р. 34-38.

2. Ємченко Я.О. Доцільність застосування піоглітазону в комплексному лікуванні псоріазу у хворих з надлишковою масою тіла / Ємченко Я. О., Ішейкін К. С., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (150). Р. 18-21.

3. Ємченко Я.О. Тіазолідиніони у лікуванні хворих на розповсюджений псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням / Я.О. Ємченко, К.Є. Ішейкін, І.П. Кайдашев // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2020. – Т. 20, № 4 (72). – С. 30-34.

6. Базова установа, що проводить впровадження: кафедра шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету (протокол № 4 від 6.10.2020р.).

7. Де і коли впроваджено: в лекційний курс і практичне заняття студентів 4 курсу за темою «Псоріаз, Червоний плоский лишай: клініка, діагностика, лікування».

8. Ефективність впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про етіопатогенез псоріазу на фоні аліментарним ожирінням I-II ступеня та підвищити ефективність лікування даних хворих.

9. Термін впровадження: 2020-2021 навчальний рік.

10. Форма впровадження: у навчальний процес кафедра шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету.

11. Кількість хворих, які пройшли обстеження:80.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри шкірних та венеричних хвороб
Полтавського державного медичного університету
д.мед.н., професор

Дудченко М.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету
 професор _____ В.М. Дворник
 _____ 20__ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 м. Полтава

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження поляризації макрофагів у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про етіопатогенез псоріазу на фоні аліментарним ожирінням I-II ступеня та підвищити ефективність лікування таких хворих шляхом корекції процесів запалення на системному та локальному рівнях.

4. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль макрофагів в імунopatогенезі псоріазу та ожиріння / Ємченко Я.О. // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018. Т. 18, № 4 (64). С. 122-127.

2. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

3. PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+ Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients // Ya. O. Yemchenko, K. Ye Ishcheikin, I. P. Kaidashev, V. I. Shynkevych // Hindawi. PPAR Research. 2020. P. 35-41.

6. Базова установа, що проводить впровадження: кафедра шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету (протокол № 2 від 3.09.2020р.).

7. Де і коли впроваджено: в лекційний курс і практичне заняття студентів 4 курсу за темою «Псоріаз, Червоний плоский лишай: клініка, діагностика, лікування».

8. Термін впровадження: 2020-2021 навчальний рік.

9. Форма впровадження: у навчальний процес кафедра шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету.

10. Кількість хворих, які пройшли обстеження:80.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри шкірних та венеричних хвороб
 Полтавського державного медичного університету
 д.мед.н., професор

Дудченко М.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження показників системного запалення у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – здобувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.С. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про етіопатогенез псоріазу на фоні аліментарним ожирінням I-II ступеня та підвищити ефективність лікування таких хворих шляхом корекції показників системного запалення.

4. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

2. Ємченко Я.О. Роль локального запалення в імунopatогенезі псоріазу / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 1 (65). – Р. 109-114.

3. Yemchenko Ya.O. Application of pioglitazone in the comprehensive treatment of psoriatic patients with concomitant alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev // Проблеми екології та медицини. – 2020. – Т. 24, № 5-6. – Р. 7-10.

6. Базова установа, що проводить впровадження: кафедра шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету (протокол № 3 від 24.09.2020р.).

7. Де і коли впроваджено: в лекційний курс і практичне заняття студентів 4 курсу за темою «Псоріаз, Червоний плоский лишай: клініка, діагностика, лікування».

8. Термін впровадження: 2020-2021 навчальний рік.

9. Форма впровадження: у навчальний процес кафедра шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету.

10. Кількість хворих, які пройшли обстеження: 80.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри шкірних та венеричних хвороб
Полтавського державного медичного університету
д.мед.н., професор

Дудченко М.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар комунального підприємства
«Полтавського обласного клінічного
шкірно-венерологічного диспансеру
Полтавської обласної ради»

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження поляризації макрофагів у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Іщейкін К.С. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувально-діагностичному процесі дозволяє розширити уявлення про етіопатогенез псоріазу на фоні аліментарним ожирінням I-II ступеня для підвищення ефективності лікування таких хворих шляхом корекції процесів запалення на системному та локальному рівнях.

4. Установа розробник: : кафедра шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль макрофагів в імунопатогенезі псоріазу та ожиріння / Ємченко Я.О. // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018. Т. 18, № 4 (64). С. 122-127.

2. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

3. PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+ Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients // Ya. O. Yemchenko, K. Ye Ishcheikin, I. P. Kaidashev, V. I. Shynkevych // Hindawi. PPAR Research. 2020. P. 35-41

6. Базова установа, що проводить впровадження: комунального підприємства «Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру полтавської обласної ради».

7. Де і коли впроваджено: в лікувально-діагностичний процес стаціонарного та поліклінічного відділення комунального підприємства «Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру полтавської обласної ради» (м. Полтава, м. Кременчук, м. Лубни) у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням.

8. Ефективність впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувально-діагностичному процесі дозволяє покращити діагностику для підвищення ефективності лікування хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням.

9. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

10. Форма впровадження: в лікувально-діагностичний процес у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

11. Кількість хворих, які пройшли обстеження: 80.

Відповідальний за впровадження:
заступник головного лікаря КП «ПОКШВД ПОР»
з лікувальної роботи

Кузьменко В.О.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження показників системного запалення у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.С. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувально-діагностичному процесі дозволяє розширити уявлення про етіопатогенез псоріазу на фоні аліментарним ожирінням I-II ступеня для підвищення ефективності лікування таких хворих шляхом корекції показників системного запалення.

4. Установа розробник: кафедра шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

2. Ємченко Я.О. Роль локального запалення в імунопатогенезі псоріазу / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 1 (65). – Р. 109-114.

3. Yemchenko Ya.O. Application of pioglitazone in the comprehensive treatment of psoriatic patients with concomitant alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev // Проблеми екології та медицини. – 2020. – Т. 24, № 5-6. – Р. 7-10.

6. Базова установа, що проводить впровадження: комунального підприємства «Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру полтавської обласної ради».

7. Де і коли впроваджено: в лікувально-діагностичний процес стаціонарного та поліклінічного відділення комунального підприємства «Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру полтавської обласної ради» (м. Полтава, м. Кременчук, м. Лубни) у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням.

8. Ефективність впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувально-діагностичному процесі дозволяє покращити діагностику хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням хворих для підвищення ефективності їх лікування.

9. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

10. Форма впровадження: в лікувально-діагностичний процес у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

11. Кількість хворих, які пройшли обстеження: 80.

Відповідальний за впровадження:
заступник головного лікаря КП «ПОКШВД ПОР»
з лікувальної роботи

Кузьменко В.О.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Застосування піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Іщейкін К.С. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: використання піоглітазону в у комплексному лікуванні хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II сприяє зменшенню інтенсивність клінічних проявів псоріазу, швидшому настанню ремісії, зменшенню кількості рецидивів псоріазу та зниженню рівня показників системного запалення.

4. Установа розробник: кафедра шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Аспекти формування персоніфікованого підходу до лікування коморбідності псоріатичної хвороби / Ємченко Я. О., Іщейкін К. С., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (151). Р. 34-38.

2. Ємченко Я.О. Доцільність застосування піоглітазону в комплексному лікуванні псоріазу у хворих з надлишковою масою тіла / Ємченко Я. О., Іщейкін К. С., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (150). Р. 18-21.

3. Ємченко Я.О. Тіазолідиніони у лікуванні хворих на розповсюджений псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням / Я.О. Ємченко, К.С. Іщейкін, І.П. Кайдашев // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2020. – Т. 20, № 4 (72). – С. 30-34.

6. Базова установа, що проводить впровадження: комунального підприємства «Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру полтавської обласної ради».

7. Де і коли впроваджено: в лікувальній процес стаціонарного та поліклінічного відділення комунального підприємства «Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру полтавської обласної ради» (м. Полтава, м. Кременчук, м. Лубни) у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

8. Ефективність впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувальному процесі дозволяє покращити лікування хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

9. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

10. Форма впровадження: в лікувальний процес у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

11. Кількість хворих, які пройшли обстеження: 80.

Відповідальний за впровадження:
заступник головного лікаря КП «ПОКШВД ПОР»
з лікувальної роботи

Кузьменко В.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва»



Карабасв Д.Т.

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Застосування піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.С. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: використання піоглітазону в у комплексному лікуванні хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II сприяє зменшенню інтенсивність клінічних проявів псоріазу, швидшому настанню ремісії, зменшенню кількості рецидивів псоріазу та зниженню рівня показників системного запалення.

4. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Аспекти формування персоналізованого підходу до лікування коморбідності псоріатичної хвороби / Ємченко Я. О., Ішейкін К. С., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (151). Р. 34-38.

2. Ємченко Я.О. Доцільність застосування піоглітазону в комплексному лікуванні псоріазу у хворих з надлишковою масою тіла / Ємченко Я. О., Ішейкін К. С., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (150). Р. 18-21.

3. Ємченко Я.О. Тіазолідиніони у лікуванні хворих на розповсюджений псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням / Я.О. Ємченко, К.С. Ішейкін, І.П. Кайдашев // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2020. – Т. 20, № 4 (72). – С. 30-34.

6. Базова установа, що проводить впровадження: комунальне некомерційне підприємство «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва»

7. Де і коли впроваджено: в лікувально-діагностичний процес комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва» у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

8. Ефективність впровадженняотримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувальному процесі дозволяє покращити лікування хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

9. Форма впровадження: в лікувальний процес у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

10. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва»

Гуменюк О.П.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва»

Карабасв Д.Т.
2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження поляризації макрофагів у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

4. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль макрофагів в імунопатогенезі псоріазу та ожиріння / Ємченко Я.О. // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018. Т. 18, № 4 (64). С. 122-127.

2. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

3. PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+ Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients // Ya. O. Yemchenko, K. Yelshcheikin, I. P. Kaidashev, V. I. Shynkevych // Hindawi. PPAR Research. 2020. P. 35-41

5. Базова установа, що проводить впровадження: комунальне некомерційне підприємство «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва»

6. Де і коли впроваджено: в лікувально-діагностичний процес комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва» у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

7. Ефективність впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувально-діагностичному процесі дозволяє покращити діагностику хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням хворих для підвищення ефективності їх лікування.

8. Форма впровадження: в лікувально-діагностичний процес у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

9. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва»



Гуменок О.П.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва»

Карабасв Д.Т.
«_____» _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження показників системного запалення у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.С. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

4. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

2. Ємченко Я.О. Роль локального запалення в імунопатогенезі псоріазу / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 1 (65). – Р. 109-114.

3. Yemchenko Ya.O. Application of pioglitazone in the comprehensive treatment of psoriatic patients with concomitant alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev // Проблеми екології та медицини. – 2020. – Т. 24, № 5-6. – Р. 7-10.

5. Базова установа, що проводить впровадження: комунальне некомерційне підприємство «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва»

6. Де і коли впроваджено: в лікувально-діагностичний процес комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва» у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

7. Ефективність впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувально-діагностичному процесі дозволяє покращити діагностику хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням хворих для підвищення ефективності їх лікування.

8. Форма впровадження: в лікувально-діагностичний процес у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

9. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва»



Гуменюк О.П.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр»

Пукаляк Р.М.

20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження показників системного запалення у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

4. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

2. Ємченко Я.О. Роль локального запалення в імунопатогенезі псоріазу / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 1 (65). – Р. 109-114.

3. Yemchenko Ya.O. Application of pioglitazone in the comprehensive treatment of psoriatic patients with concomitant alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev // Проблеми екології та медицини. – 2020. – Т. 24, № 5-6. – Р. 7-10.

5. Базова установа, що проводить впровадження: комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр»

6. Де і коли впроваджено: в лікувально-діагностичний процес поліклінічного відділення комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр» у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

7. Ефективність впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувально-діагностичному процесі дозволяє покращити діагностику хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням хворих для підвищення ефективності їх лікування.

8. Форма впровадження: в лікувально-діагностичний процес у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

9. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

Відповідальний за впровадження:

Керівник Регіонального центру клінічної імунології та алергології



Чоп'як В.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр»

 Пукалюк Р.М.
20__ р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження поляризації макрофагів у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

4. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль макрофагів в імунopatогенезі псоріазу та ожиріння / Ємченко Я.О. // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018. Т. 18, № 4 (64). С. 122-127.

2. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

3. PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+ Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients // Ya. O. Yemchenko, K. Ye Ishcheikin, I. P. Kaidashev, V. I. Shynkevych // Hindawi. PPAR Research. 2020. P. 35-41

5. Базова установа, що проводить впровадження: комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр»

6. Де і коли впроваджено: в лікувально-діагностичний процес поліклінічного відділення комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр» у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

7. Ефективність впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувально-діагностичному процесі дозволяє покращити діагностику хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням хворих для підвищення ефективності їх лікування.

8. Форма впровадження: в лікувально-діагностичний процес у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

9. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

Відповідальний за впровадження:

Керівник Регіонального центру клінічної імунології та алергології



Чоп'ук В.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр»

Пукаляк Р.М.

20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Застосування піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: використання піоглітазону в у комплексному лікуванні хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II сприяє зменшенню інтенсивності клінічних проявів псоріазу, швидшому настанню ремісії, зменшенню кількості рецидивів псоріазу та зниженню рівня показників системного запалення.

4. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Аспекти формування персоналізованого підходу до лікування коморбідності псоріатичної хвороби / Ємченко Я. О., Ішейкін К. Є., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (151). Р. 34-38.

2. Ємченко Я.О. Доцільність застосування піоглітазону в комплексному лікуванні псоріазу у хворих з надлишковою масою тіла / Ємченко Я. О., Ішейкін К. Є., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (150). Р. 18-21.

3. Ємченко Я.О. Тіазолідиніони у лікуванні хворих на розповсюджений псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням / Я.О. Ємченко, К.Є. Ішейкін, І.П. Кайдашев // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2020. – Т. 20, № 4 (72). – С. 30-34.

6. Базова установа, що проводить впровадження: комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр»

7. Де і коли впроваджено: в лікувальній процес поліклінічного відділення комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр» у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

8. Ефективність впровадження отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувальному процесі дозволяє покращити лікування хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

9. Форма впровадження: в лікувальній процес у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

10. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

Відповідальний за впровадження:

Керівник Регіонального центру клінічної імунології та алергології

Чоп'як В.В.

Генеральному директору КНП ЛОР
«Львівська обласна клінічна лікарня»
Григорук М. М.
_____ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження поляризації макрофагів у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувально-діагностичному процесі дозволяє покращити діагностику хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням хворих для підвищення ефективності їх лікування.

4. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль макрофагів в імунопатогенезі псоріазу та ожиріння / Ємченко Я.О. // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018. Т. 18, № 4 (64). С. 122-127.

2. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

3. PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+ Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients // Ya. O. Yemchenko, K. Ye Ishcheikin, I. P. Kaidashev, V. I. Shynkevych // Hindawi. PPAR Research. 2020. P. 35-41

6. Базова установа, що проводить впровадження: КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня».

7. Де і коли впроваджено: в лікувально-діагностичний процес поліклінічного відділення КНП ЛОР Львівської обласної клінічної лікарні у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

8. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

9. Форма впровадження: в лікувально-діагностичний процес у хворих на псоріаз з супутнім ожирінням.

Відповідальний за впровадження:

Заступник генерального директора з медичної частини
КНП ЛОР Львівської обласної клінічної лікарні

Юхимів Л.С.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження показників системного запалення у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Іщейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувально-діагностичному процесі дозволяє покращити діагностику хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням хворих для підвищення ефективності їх лікування.

4. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

2. Ємченко Я.О. Роль локального запалення в імунopatогенезі псоріазу / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 1 (65). – Р. 109-114.

3. Yemchenko Ya.O. Application of pioglitazone in the comprehensive treatment of psoriatic patients with concomitant alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev // Проблеми екології та медицини. – 2020. – Т. 24, № 5-6. – Р. 7-10.

6. Базова установа, що проводить впровадження: КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня».

7. Де і коли впроваджено: в лікувально-діагностичний процес поліклінічного відділення КНП ЛОР Львівської обласної клінічної лікарні у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

8. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

9. Форма впровадження: в лікувально-діагностичний процес у хворих на псоріаз з супутнім ожирінням.

Відповідальний за впровадження:

Заступник генерального директора з медичної частини
 КНП ЛОР Львівської обласної клінічної лікарні

Юхимів Л.С.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Застосування піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: використання піоглітазону в у комплексному лікуванні хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II сприяє зменшенню інтенсивність клінічних проявів псоріазу, швидшому настанню ремісії, зменшенню кількості рецидивів псоріазу та зниженню рівня показників системного запалення.

4. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Аспекти формування персоніфікованого підходу до лікування коморбідності псоріатичної хвороби / Ємченко Я. О., Ішейкін К. Є., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (151). Р. 34-38.

2. Ємченко Я.О. Доцільність застосування піоглітазону в комплексному лікуванні псоріазу у хворих з надлишковою масою тіла / Ємченко Я. О., Ішейкін К. Є., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (150). Р. 18-21.

3. Ємченко Я.О. Тіазолідиніони у лікуванні хворих на розповсюджений псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням / Я.О. Ємченко, К.Є. Ішейкін, І.П. Кайдашев // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2020. – Т. 20, № 4 (72). – С. 30-34.

6. Базова установа, що проводить впровадження: КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня».

7. Де і коли впроваджено: в лікувальній процес поліклінічного відділення КНП ЛОР Львівської обласної клінічної лікарні у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

8. Ефективність впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувальному процесі дозволяє покращити лікування хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

9. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

10. Форма впровадження: в лікувальний процес у хворих на псоріаз з супутнім ожирінням.

Відповідальний за впровадження:

Заступник генерального директора з медичної частини
 КНП ЛОР Львівської обласної клінічної лікарні

 Юхимів Л.С.



ЗАТВЕРДЖУЮ
 Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
 професор *М.Р. Жегоцький* М.Р.
 20__ р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Результати дослідження поляризації макрофагів у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.
2. **Автор:** Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.С. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.
3. **Суть впровадження:** отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про етіопатогенез псоріазу на фоні аліментарним ожирінням I-II ступеня.
4. **Установа розробник:** Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.
5. **Джерела інформації:**
 1. Ємченко Я.О. Роль макрофагів в імунopatогенезі псоріазу та ожиріння / Ємченко Я.О. // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018. Т. 18, № 4 (64). С. 122-127.
 2. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.
 3. PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+ Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients // Ya. O. Yemchenko, K. Ye Ishcheikin, I. P. Kaidashev, V. I. Shynkevych // Hindawi. PPAR Research. 2020. P. 35-41
6. **Базова установа, що проводить впровадження:** кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №__ від ____20__р.).
7. **Де і коли впроваджено:** в лекційний курс і практичні заняття студентів кафедри клінічної імунології та алергології.
8. **Термін впровадження:** 2020-2021 навчальний рік.
9. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з метою поглиблення знань студентів.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри клінічної імунології та алергології
 Львівського національного медичного університету
 імені Данила Галицького д.мед.н., професор

Чоп'як В.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
 професор  Гжегоцький М.Р.
 _____ 20 ____ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження системного запалення у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про етіопатогенез псоріазу на фоні аліментарним ожирінням I-II ступеня.

4. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

2. Ємченко Я.О. Роль локального запалення в імунпатогенезі псоріазу / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 1 (65). – Р. 109-114.

3. Yemchenko Ya.O. Application of pioglitazone in the comprehensive treatment of psoriatic patients with concomitant alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev // Проблеми екології та медицини. – 2020. – Т. 24, № 5-6. – Р. 7-10.

6. Базова установа, що проводить впровадження: кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № __ від ____ 20 __ р.).

7. Де і коли впроваджено: в лекційний курс і практичні заняття студентів кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

8. Термін впровадження: 2020-2021 навчальний рік.

9. Форма впровадження: у навчальний процес кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з метою поглиблення знань студентів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної імунології та алергології
 Львівського національного медичного університету
 імені Данила Галицького д.мед.н., професор



Чоп'як В.В.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
 професор *М.Р. Гжегоцький* М.Р.
 _____ 20____ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження системного запалення у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

4. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

2. Ємченко Я.О. Роль локального запалення в імунopatогенезі псоріазу / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 1 (65). – Р. 109-114.

3. Yemchenko Ya.O. Application of pioglitazone in the comprehensive treatment of psoriatic patients with concomitant alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev // Проблеми екології та медицини. – 2020. – Т. 24, № 5-6. – Р. 7-10.

5. Де впроваджено: кафедра дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

6. Ефективність впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про етіopatогенез псоріазу на фоні аліментарним ожирінням I-II ступеня.

7. Форма впровадження: у навчальний процес кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з метою поглиблення знань студентів.

8. Термін впровадження: 01.01.20-31.12.2021 навчальний рік.


Обговорено та затверджено на засіданні кафедри дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (Протокол № ___ від ____ р.)

Завідувач
 кафедри дерматології, венерології
 Львівського національного медичного
 університету імені Данила Галицького
 д.мед.н., професор



Сизон О.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
професор:  Гжегоцький М.Р.

20 ____ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Результати вивчення поляризації макрофагів у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.
2. **Автор:** Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.С. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.
3. **Установа розробник:** Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.
4. **Джерела інформації:**
 1. Ємченко Я.О. Роль макрофагів в імунопатогенезі псоріазу та ожиріння / Ємченко Я.О. // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018. Т. 18, № 4 (64). С. 122-127.
 2. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.
 3. PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+ Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients // Ya. O. Yemchenko, K. Ye Ishcheikin, I. P. Kaidashev, V. I. Shynkevych // Hindawi. PPAR Research. 2020. P. 35-41
5. **Де впроваджено:** кафедра дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
6. **Ефективність впровадження:** отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про етіопатогенез псоріазу на фоні аліментарним ожирінням I-II ступеня.
7. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з метою поглиблення знань студентів.
8. **Термін впровадження:** 01.01.20-31.12.2021 навчальний рік.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (Протокол №__ від ____ р.)

Завідувач
кафедри дерматології, венерології
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д.мед.н., професор



Сизон О.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження застосування піоглітазону в комплексному лікуванні хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.С. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: застосування піоглітазону у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ сприяло зменшенню інтенсивності клінічних проявів псоріазу, тривалість лікування, сприяло зменшенню кількості рецидивів псоріазу та призвело до зниженню рівня системного запалення за показниками: ІЛ-33, ІЛ-6, вч-СРБ.

4. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Аспекти формування персоніфікованого підходу до лікування коморбідності псоріатичної хвороби / Ємченко Я. О., Ішейкін К. С., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (151). Р. 34-38.

2. Ємченко Я.О. Доцільність застосування піоглітазону в комплексному лікуванні псоріазу у хворих з надлишковою масою тіла / Ємченко Я. О., Ішейкін К. С., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (150). Р. 18-21.

3. Ємченко Я.О. Тіазолідиндіони у лікуванні хворих на розповсюджений псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням / Я.О. Ємченко, К.С. Ішейкін, І.П. Кайдашев // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2020. – Т. 20, № 4 (72). – С. 30-34.

6. Базова установа, що проводить впровадження: кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № __ від ____ 20__ р.).

7. Де і коли впроваджено: в лекційний курс і практичні заняття студентів кафедри клінічної імунології та алергології.

8. Ефективність впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про етіопатогенез псоріазу на фоні аліментарним ожирінням І-ІІ ступеня та підвищити ефективність лікування таких хворих.

9. Термін впровадження: 2020-2021 навчальний рік.

10. Форма впровадження: у навчальний процес кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з метою поглиблення знань студентів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної імунології та алергології
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького д.мед.н., професор

Чоп'як В.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар клініки професійних
захворювань Державної установи
«Інститут медицини праці імені
Ю.І.Кундієва Національної академії
медичних наук України»

Курмишов О.В. Курмишов О.В.
« » 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Результати дослідження показників системного запалення у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.Є. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

4. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 2. – Р. 224-229.

2. Ємченко Я.О. Роль локального запалення в імунопатогенезі псоріазу / Я.О. Ємченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Т. 19, № 1 (65). – Р. 109-114.

3. Yemchenko Ya.O. Application of pioglitazone in the comprehensive treatment of psoriatic patients with concomitant alimentary obesity / Ya.O. Yemchenko, K.Ye. Ishcheikin, I.P. Kaidashev // Проблеми екології та медицини. – 2020. – Т. 24, № 5-6. – Р. 7-10.

5. Базова установа, що проводить впровадження: клініка професійних захворювань Державної установи «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України»

6. Де і коли впроваджено: в лікувально-діагностичний процес консультативно-поліклінічного відділення клініки професійних захворювань Державної установи «Інститут медицини праці імені Ю.І.Кундієва Національної академії медичних наук України» у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

7. Ефективність впровадження: отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувально-діагностичному процесі дозволяє покращити діагностику хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням хворих для підвищення ефективності їх лікування.

8. Форма впровадження: в лікувально-діагностичний процес у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

9. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

Відповідальний за впровадження:


Заступник головного лікаря з лікувальної роботи
клініки професійних захворювань

Усачова Н.С.

Н.С.Усачова

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар клініки професійних захворювань Державної установи «Інститут медицини праці імені Ю.І.Кундієва Національної академії медичних наук України»

 Курмишов О.В.
« _____ » _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Застосування піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

2. Автор: Ємченко Я.О. – завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб; Ішейкін К.С. – професор кафедри шкірних та венеричних хвороб.

3. Суть впровадження: використання піоглітазону в у комплексному лікуванні хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II сприяє зменшенню інтенсивності клінічних проявів псоріазу, швидшому настанню ремісії, зменшенню кількості рецидивів псоріазу та зниженню рівня показників системного запалення.

4. Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

5. Джерела інформації:

1. Ємченко Я.О. Аспекти формування персоналізованого підходу до лікування коморбідності псоріатичної хвороби / Ємченко Я. О., Ішейкін К. С., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (151). Р. 34-38.

2. Ємченко Я.О. Доцільність застосування піоглітазону в комплексному лікуванні псоріазу у хворих з надлишковою масою тіла / Ємченко Я. О., Ішейкін К. С., Кайдашев І. П. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2, №2 (150). Р. 18-21.

3. Ємченко Я.О. Тіазолідиндіони у лікуванні хворих на розповсюджений псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням / Я.О. Ємченко, К.С. Ішейкін, І.П. Кайдашев // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2020. – Т. 20, № 4 (72). – С. 30-34.

6. Базова установа, що проводить впровадження: клініка професійних захворювань Державної установи «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України»

7. Де і коли впроваджено: в лікувально-діагностичний процес консультативно-поліклінічного відділення клініки професійних захворювань Державної установи «Інститут медицини праці імені Ю.І.Кундієва Національної академії медичних наук України» у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

8. Ефективність впровадження отримані в науковому дослідженні Я.О. Ємченко дані та їх використання в лікувальному процесі дозволяє покращити лікування хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

9. Форма впровадження: в лікувальний процес у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

10. Термін впровадження: 2020-2021 рік.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з лікувальної роботи клініки професійних захворювань



Н.С.Усачова