

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

ЄМЧЕНКО ЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.515-056.52-072:378

**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

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Полтава – 2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Полтавському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий консультант: – заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Іщейкін Костянтин Євгенович**, т.в.о. директора Державної установи «Інститут медицини праці Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України».

Офіційні опоненти: – доктор медичних наук, професор **БІЛОВОЛ Алла Миколаївна**, Харківський національний медичний університет, завідувачка кафедри дерматології, венерології і медичної косметології;

– доктор медичних наук, професор **ЛІТУС Олександр Іванович**, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, завідувач кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології;

– доктор медичних наук, професор **БОЛОТНА Людмила Анатоліївна**, Харківська медична академія післядипломної освіти, завідувачка кафедри дерматовенерології.

Захист відбудеться « 29 » вересня 2021 року о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 44.601.02 при Полтавському державному медичному університеті МОЗ України (36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Полтавського державного медичного університету МОЗ України (36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

Автореферат розіслано « 28 » серпня 2021 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 44.601.02
д.мед.н., доц.

Н.І. Чекаліна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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. 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 розвитку 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 (Болотная Л.А., 2015; Tasali E., Leproult R., Ehrmann DA., 2018; Colles SL., Dixon JB., 2017). Збільшення випадків коморбідності псоріазу та ожиріння, що спостерігаються останнім часом та призводять до тяжких, атипичних, 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 (Беловол А.Н., Ткаченко С.Г. 2014; Беловол, С. Г. Ткаченко А. Н., Татузян Е.Г. 2018; Alonso-Vale MI., Peres SB., 2019).

Ожиріння розвивається внаслідок порушення обміну речовин та харчової поведінки, має рецидивуючий характер і відзначається накопиченням жирової тканини в організмі. Ожиріння може бути як самостійним багатofакторним захворюванням – первинне ожиріння (аліментарно-конституційне), так і синдромом, що супроводжує перебіг інших захворювань – вторинне ожиріння (симптоматичне). У структурі захворюваності первинне ожиріння зустрічається в 95 % хворих, вторинне – лише в 5 %. Основною етіологічною причиною розвитку первинного ожиріння є аліментарний фактор (Villanueva J, Liveló C, 2019).

Надлишкове накопичення метаболічно-активної жирової тканини призводить до хронічного системного запалення (СЗ) завдяки залученню до неї макрофагів, які виділяють прозапальні цитокіни, що стимулюють активацію макрофагів. Такі процеси мають велике значення в розвитку системного запалення. Системне запалення вважається одним з провідних механізмів розвитку, як ожиріння так і псоріазу. Таким чином, ожиріння і запалення формують порочне коло причинно-наслідкових зв'язків. Так, ожиріння провокує запалення, а запалення в свою чергу, посилює ожиріння і перешкоджає зниженню ваги (Lowes M.A., Suarez-Farinas M., Krueger J.G., 2014).

Клініко-експериментальні дослідження показали, що ключову роль у розвитку системного запалення при ожирінні та псоріазі переважно відіграють

одні й ті ж цитокіни – інтерлейкін-1 (ІЛ-1), -6 та фактор некрозу пухлини – α , тоді як в патогенезі псоріазу вирішальну роль відіграє ІЛ-33 (Лопандина А. А., Болотная Л. А., 2018). ІЛ-33 має подвійну функцію і може функціонувати в якості цитокіна виконуючи дію сигналу «тривоги», індукуючи активацію дендритних клітин у відповідь на вплив подразників, так і в якості ядерного фактора - (NF- κ B), що контролює експресію генів імунної відповіді. Порушення регуляції NF- κ B викликає запалення та розвиток аутоімунних захворювань (Кайдашев І.П. 2012).

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 (Калюжна Л.Д., Літус О.І., Ошивалова О.О., 2013; Jae Ho Han, Chang-Hee Suh, 2017).

Отже, 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 врахуванням 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, а здобувачка є безпосереднім виконавцем вищезазначених тем.

Мета дослідження. Розробити персоналізований, 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.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні **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 високочутливий С-реактивний білок (вч-СРБ) у сироватці крові хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ 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 І-ІІ 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 І-ІІ ступеня.

8. Дослідити протизапальну дію піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ 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 І-ІІ 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 та 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 поширеності та тяжкості псоріазу -Psoriasis Area and Severity Index (PASI), дерматологічний індекс якості життя (ДІЯЖ), зменшення тривалість 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 отриманих 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 біоптапі 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.

Отримані результати наукових досліджень впроваджені в практику роботи стаціонарного та поліклінічного відділення комунального підприємства «Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру полтавської обласної ради» (філіали 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 M1/M2 макрофагів у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості 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 роботи. 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 2018 р., 29 травня 2019 р., 27 лютого 2019 р.), XXII Міжнародній науково-практичній конференції «Theoretical and practical

foundations of social process management» (Helsinki-Finland, 2020), XXIII Міжнародній науково-практичній конференції «Theoretical and practical foundations of social process management» (San Francisco, USA 2020), I Міжнародній науково-практичній конференції «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 й 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 286 хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Полтавському обласному клінічному шкірно-венерологічному диспансері.

Критерії включення в дослідження були наступні: наявність поширеного псоріазу, перебіг захворювання середнього ступеня тяжкості, прогресуюча стадія захворювання, вік хворих від 35 до 65 років, наявність у пацієнтів аліментарного ожиріння I-II ступеня, відсутність ускладнень псоріазу та супутньої патології, спроможність пацієнтів до участі в проведенні дослідження та відсутність лікування з моменту останнього загострення дерматозу. Групу дослідження склали 80 пацієнтів з поширеним неускладненим бляшковим псоріазом, прогресуючою стадією, перебігом середнього ступеня тяжкості із супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, 52 (65%) - осіб чоловічої статі і 28 (35%) – осіб жіночої статі у віці від 35 до 65 років, тривалість основного захворювання коливається від 5 до 39 років, дебют захворювання від 16 до 53 років.

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.

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%) хворих.

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 та постановку дерматологічних проб. Тяжкість перебігу псоріазу оцінювався шляхом розрахунку індексу PASI.

Для оцінки впливу шкірних проявів псоріазу на якість життя пацієнтів використовували опитувальники для розрахунку дерматологічний індекс якості життя (ДІЯЖ).

Для визначення циркадного ритму використовували міжнародній тест Хорна-Остберг в модифікації С.І. Степанової.

Для визначення ступеня ожиріння у обстежених хворих визначали антропометричні показники з оцінкою ІМТ, який розраховували за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$.

Обсяг лабораторних досліджень включав загальноклінічний та біохімічний аналіз крові, забраної вранці натщесерце, виконаний загальноприйнятими методами.

Для дослідження показників системного запалення в сироватці крові, забраної вранці натщесерце, визначали концентрацію: ІЛ-6, ІЛ-33 та вч-СРБ за принципом твердофазного «сендвич»-варіантного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «СРБ-ИФА-БЕСТ (высокочувствительный)», «Human IL-33 ELISA Kit User Guide» «eBioscience™/Affymetrix» (США)» згідно рекомендованих методик.

Для визначення запалення на локальному рівні та дослідження поляризації М1/М2 макрофагів проводили морфологічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів ураженої псоріазом шкіри, отриманих шляхом панч-біопсії, з використанням стрептавідин-пероксидазного методу.

Всі пацієнти методом простої рандомізації були поділені на чотири групи: одну контрольну, до складу якої входили хворі, що отримували лікування псоріазу згідно протоколу та три основні групи, в яких хворі додатково отримували піоглітазон у різних дозах препарату (по 15; 30 та 45 мг на добу протягом 26 тижнів).

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.

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 Стюдента. При інших видах розподілу для оцінки достовірності різниці між обстеженими групами використовували критерій Уїлкінсона-Манна-Уїтні (u) та T -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.

Результати дослідження. Для виявлення особливостей клінічного перебігу псоріазу, поєданого 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.

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 з нормальною масою тіла були задоволені проведеним лікуванням, більшість з них відмічали сезонність захворювання з рецидивом псоріазу 1-2, іноді 3 рази на рік.

При визначенні кількості рецидивів псоріазу за рік, встановлено, що у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня рецидив захворювання спостерігався 1 раз на рік у 2,5% хворих, 2 рази на рік у 13,75% хворих, 3 рази на рік у 56,25% хворих та 4 рази на рік у 27,5% хворих, тоді як у хворих на псоріаз з нормальною масою тіла рецидив захворювання спостерігався 1 раз на рік у 30%, 2 рази на рік у 60%, 3 рази на рік у 10% хворих.

Для оцінки ступеня тяжкості псоріазу досліджували показник індексу PASI, який відображає площу, інтенсивність еритеми, інфільтрацію та лущення псоріатичних висипань та ДІЯЖ, який відображає вплив захворювання на якість життя пацієнта. Показник індексу PASI в групі хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня становив $21,8 \pm 1,4$ бали, а у хворих на псоріаз з нормальною масою тіла - $15,2 \pm 1,2$ бали. Показник ДІЯЖ в групі хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня становив $20,3 \pm 0,5$ бали, тоді як у хворих з нормальною масою тіла - $14,5 \pm 0,4$ бали.

Таким чином, у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня показник індексу PASI був вищий на 30,3%, а показник ДІЯЖ - на 28,6%, ніж у хворих на псоріаз з нормальною масою тіла.

При дослідженні антропометричних показників та 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%, кольорового показника 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%, 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 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 дисліпопротеїдемії, 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.

Отримані результати свідчать про те, що для хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня характерний більш тяжкий перебіг псоріазу, що добре видно за показниками клінічної картини псоріазу, впливу захворювання на якість життя пацієнтів та кількістю рецидивів псоріазу.

Досліджуючи циркадний ритм хворих аналізували дані анкет визначення хронотипу працездатності людини, використовуючи міжнародній 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. Треба відмітити, що люди зі 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 ($r = -0,96399$). 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.

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 ДІЯЖ та хронотипом працездатності хворих. Результати кореляційного аналізу показали сильну негативну кореляційну залежність між цими показниками ($r = -0,87$).

Досліджуючи вплив циркадного ритму на тяжкість перебігу псоріазу у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, провели парний кореляційний аналіз між індексом PASI і хронотипом працездатності хворих. Результати кореляційного аналізу показали сильну негативну кореляційну залежність між цими показниками ($r = -0,77$).

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 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.

Для оцінки характеру системного запалення у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня визначали в сироватці крові хворих концентрацію ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ.

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

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 системного запалення, тяжкістю перебігу псоріазу та ступенем аліментарного ожиріння шляхом проведення парного кореляційного аналізу між досліджуваними показниками.

Результати проведеного парного кореляційного аналізу показали 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 ($r = +0,69$; $p < 0,001$). За результати кореляційного дослідження встановлено, що тяжкість перебігу псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня пов'язана з підвищенням рівня показників системного запалення в сироватці крові в основному за рахунок посилення експресії ІЛ-33.

Результати проведеного парного кореляційного аналізу показали 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 ($r = +0,71$; $p < 0,001$). Отримані результати дослідження свідчать про взаємообтяжливність псоріазу та аліментарного ожиріння.

Результати проведеного парного кореляційного аналізу показали 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 ($r = +0,76$; $p < 0,001$). Отримані результати дослідження свідчать, що основна роль у розвитку системного запалення у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня належить ІЛ-33, який сприяє синтезу ІЛ-6 та вч-СРБ.

Аналізуючи отримані результати нашого дослідження можна стверджувати, що у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням I-II 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 виявлення ролі системного запалення, як загальної ланки патогенезу псоріатичної хвороби, ожиріння та порушень циркадного ритму у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня провели парний 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 кореляційна 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 системного запалення у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням залежить від змін циркадного ритму досліджуваних хворих. 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.

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.

Досліджуючи 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 системного запалення на 0-й та 26-й тиждень лікування.

Для цього всі хворі в залежності від курсу проведено 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.

До початку лікування в кожній групі хворих проводили дослідження клініко-лабораторних та антропометричних показників. Статистична обробка клінічних даних хворих проводилася окремо для кожної групи.

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.

У 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.

У 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.

У 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 у IV групі хворих ожиріння I ступеня діагностували у 7 хворих, а ожиріння II ступеня діагностували у 13 хворих.

Оцінюючи ступінь тяжкості перебігу псоріазу на основі клінічної картини псоріатичного ураження шкіри розраховували індекс PASI в кожній групі хворих.

У I контрольній групі хворих, яким було призначено стандартне лікування псоріазу, середньогруповий показник індексу PASI до початку лікування становив $21,8 \pm 1,4$ бали.

У 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.

У 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 $21,6 \pm 1,4$.

У 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.

У I контрольній групі хворих, яким було призначено стандартне лікування псоріазу, середньогруповий показник ДІЯЖ до початку лікування становив $20,2 \pm 0,7$ бали.

У 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.

У 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.

У 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.

У 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.

У 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.

У 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.

У 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.

При дослідженні показників СЗ розраховували середньогрупові показники ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ до лікування для кожної групи хворих. У 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.

У 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.

У 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.

У 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.

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

Аналізуючи динаміку клініко-антропометричних та лабораторних показників під час та після проведеного лікування відмічено, що 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). Тоді, як редукція індексу PASI <75 спостерігалась у 100% хворих, що відповідає неефективності проведеного лікування.

Через 26 тижнів, під час наступного рецидиву псоріатичної хвороби, що спостерігалось у 100% хворих, показник індексу PASI підвищився до $25,4 \pm 1,75$, що на 3,6 бали (16,5%) вище ніж до початку лікування.

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 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, що свідчить про погіршення тяжкості перебігу псоріазу.

При подальшому спостереженні за клінічною картиною псоріазу спостерігалось статистично значиме збільшення кількості рецидивів псоріазу за рік порівняно із попереднім роком. Так рецидив псоріазу 1 та 2 раз на рік не спостерігався у жодного хворого, тоді як рецидив псоріазу 3 і більше рази на рік спостерігався у 20 хворих.

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 $(36,7 \pm 1,8 \text{ кг/м}^2)$ до $(36,9 \pm 1,7 \text{ кг/м}^2)$, через 4 тижні на 1,4% з $(36,7 \pm 1,8 \text{ кг/м}^2)$ до $(37,2 \pm 1,5 \text{ кг/м}^2)$ та через 26 тижнів на 4,9% $(1,8 \text{ кг/м}^2)$ з $(36,7 \pm 1,8 \text{ кг/м}^2)$ до $(38,5 \pm 1,6 \text{ кг/м}^2)$ у порівнянні з відповідним показником отриманим до лікування.

При дослідженні показників СЗ через 26 тижнів лікування, спостерігалось статистично значиме підвищення усіх показників. Середньогруповий показник ІЛ-33 підвищився з $(73,63 \pm 6,5 \text{ пг/мл})$ до $(76,34 \pm 9,76 \text{ пг/мл})$, що на 3,7% $(2,71 \text{ пг/мл})$ вище ніж до лікування, середньогруповий показник ІЛ-6 підвищився з $(12,9 \pm 1,45 \text{ пг/мл})$ до $(14,0 \pm 1,98 \text{ пг/мл})$, що на 8,5% $(1,1 \text{ пг/мл})$ вище ніж до лікування, середньогруповий показник вч-СРБ підвищився з $(13,74 \pm 0,85 \text{ МО/л})$ до $(14,16 \pm 1,89 \text{ МО/л})$, що на 5,4% $(0,73 \text{ МО/л})$ вище ніж до лікування.

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). Тоді, як редукція індексу PASI > 75 спостерігалась у 70% хворих, що свідчить про ефективність проведеної терапії.

Через 26 тижнів, під час наступного рецидиву псоріатичної хвороби, що спостерігалось у 70% хворих, показник індексу PASI 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.

При подальшому дослідженні спостерігалось зниження кількості рецидивів псоріазу за рік у порівнянні з попереднім роком. Так рецидив псоріазу 1 раз на рік спостерігався у 6 хворих, рецидив псоріазу 2 рази на рік спостерігався у 13 хворих, рецидив псоріазу 3 і більше рази на рік спостерігався у 1 хворого.

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 досліджуваних 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, 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, 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.

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.

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.

Спостерігалось статистично значиме зниження частоти рецидивів псоріазу за рік у порівнянні із контрольною групою хворих, які отримували стандартну терапію лікування псоріазу.

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.

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). Тоді, як редукція індексу PASI > 75 спостерігалась у 90% хворих, що свідчить про ефективність проведеної терапії.

Через 26 тижнів, під час наступного рецидиву псоріатичної хвороби, що спостерігалось у 35% хворих, показник індексу PASI дорівнював $14,5 \pm 1,2$ бали, що на 7,1 бали (32,8%) нижче, ніж до початку лікування.

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.

При подальшому дослідженні спостерігалось статистично значиме зниження кількості рецидивів псоріазу за рік у порівнянні з попереднім роком. Так рецидив псоріазу 1 раз на рік спостерігався у 13 хворих, рецидив псоріазу 2 рази на рік спостерігався у 7 хворих, рецидив псоріазу 3 і більше рази на рік не спостерігався у жодного хворого.

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, 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, 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.

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 III по 15 мг на добу протягом 26 тижнів, спостерігалось статистично значиме зниження усіх показників в досліджуваній групі.

У 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.

У 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.

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.

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. 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. 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.

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 ДЯЖ 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.

За 2 тижні лікування в стаціонарі середньогруповий показник ДЯЖ 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). Тоді, як редукція індексу PASI > 75 спостерігалась у 100% хворих, що свідчить про ефективність проведеної терапії.

Через 26 тижнів, під час наступного рецидиву псоріатичної хвороби, що спостерігалось у 20% хворих, показник індексу PASI дорівнював $10,8 \pm 0,6$, що на 9,5 бали (46,9%) нижче ніж до початку лікування.

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

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, 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, 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.

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.

У досліджуваній групі хворих, які додатково до стандартної терапії отримували піоглітазон по 45 мг на добу протягом 26 тижнів, спостерігалось зниження ДІАЖ 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 ДІАЖ 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 ДІАЖ 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.

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. 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. 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.

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 гістологічного 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); 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.

Для дослідження субпопуляції M1/M2 макрофагів визначали CD68, що є біомаркером, функціонально важливим для M1 макрофагів, його несуть моноцити і тканинні макрофаги людини та пухлино-асоційовані макрофаги. CD163 вважається маркером M2 макрофагів. Таким чином, ми трактували CD68+ клітини як M1 макрофаги, а CD163+ клітини як M2 макрофаги. При патології сприяти запаленню здатні M1 і M2 макрофаги.

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 лімфогістоцитарних інфільтратів. Найбільша кількість імунопозитивних клітин відмічена у сосочковому та сітчастому шарах дерми.

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, 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+ 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).

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 зустрічались 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.

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

У 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 ($p>0,05$).

У 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 ($p>0,25$). 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).

У 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 гістологічному дослідженні після лікування спостерігалось потоншенням 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.

Отже, застосування піоглітазону сприяло зменшенню кількості CD68+ клітин у всіх досліджуваних хворих та зменшенню кількості CD163+ клітин у хворих IV груп, що призвело до та зменшенню щільності інфільтрації шкіри та зниження запалення яке спостерігалось при гістологічному та 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, 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.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне рішення наукової проблеми, 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 ДІЯЖ 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 ІЛ-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 PASI 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 НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ 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 статт. 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 Іщейкін 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. Р. 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 / Я.О. Ємченко, К.Є. Іщейкін, І.П. Кайдашев, І.Г. 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:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. – Полтавський державний медичний університет МОЗ України.

У дисертаційній роботі науково обґрунтовано необхідність включення препарату піоглітазон у комплексне лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

Доведено 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 M1 макрофагів в біоптатах ураженої псоріазом шкіри, індексу PASI, ДІЯЖ, зменшення тривалість лікування та частоти рецидивів захворювання. Найвища 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.

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

АННОТАЦИЯ

Ємченко Я.А. Изучение роли интерлейкина-33 и поляризации макрофагов в патогенезе псориаза у больных с алиментарным ожирением I-II степени для разработки и обоснования персонифицированной терапии. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 - кожные и венерические болезни. - Полтавский государственный медицинский университет МОЗ Украины.

В диссертационной работе научно обоснована необходимость включения препарата пиоглитазон в комплексном лечении больных с распространенным вульгарным псориазом средней степени тяжести, прогрессирующей стадией течения с сопутствующим алиментарным ожирением I-II степени.

Доказана эффективность применения пиоглитазона у больных с распространенным вульгарным псориазом средней степени тяжести, прогрессирующей стадией течения с сопутствующим алиментарным ожирением I-II степени по уровню снижения показателей системного воспаления, количества M1 макрофагов в биоптатах пораженной псориазом кожи, индекса PASI, ДИКЖ, уменьшение продолжительности лечения и частоты рецидивов заболевания. Самая высокая эффективность доказана при комплексном использовании пиоглитазона в дозе 45 мг в сутки в течение 26 недель по сравнению с больными, получавшими традиционное лечение и принимали пиоглитазон в других дозах.

Ключевые слова: псориаз, ожирение, показатели системного воспаления, M1/M2 макрофаги, лечения, пиоглитазон.

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. – As a manuscript.

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 dissertation is devoted to the development of a personalized, complex method of treatment of patients with moderate vulgar psoriasis of moderate severity, progressive stage with concomitant alimentary obesity of I-II degree by studying the polarization of macrophages and IL-33 to increase treatment efficiency.

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.

It was found that in patients with psoriasis and concomitant alimentary obesity, the evening chronotype of performance prevailed. The influence of circadian rhythm on the severity of psoriasis, quality of life of patients and body weight of patients was studied.

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 results research 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.

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 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 and intake duration in the treatment of psoriasis and 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.

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.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза
ВЖК – вільні жирні кислоти
вч-СРБ – високочутливий С-реактивний білок
ДІЯЖ – дерматологічний індекс якості життя
ЖТ – жирова тканина
ЗХС – загальний холестерин
ІЛ – інтерлейкін
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
М1 – макрофаги першого типу
М2 – макрофаги другого типу
М-CSF – макрофагальний колонієстимулюючий фактор
MCP-1 – моноцитарний хемотаксичний протеїн-1
NF- κ B-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

Підписано до друку 20.08.2021 р.
Папір офсетний. Друк трафаретний.
Ум. друк. арк. 1,9. Наклад 100 прим. Формат 60×84/16. Зам. № 927.

Виготовлювач: ТОВ “Фірма “Техсервіс”.
Адреса: 36011, м. Полтава, вул. В. Міщенко, 2.
Тел.: (0532) 56-36-71.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
серія ДК № 4421 від 16.10.2012 р.