

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»  
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского  
(структурное подразделение)

На правах рукописи

**Рычкова Ирина Владимировна**

**КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ,  
НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор ПРИТУЛО О.А.

Симферополь – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Современные представления об этиопатогенезе псориаза.....	12
1.2 Взаимосвязь псориаза и метаболического синдрома.....	18
1.2.1 Патогенетические особенности, связывающие псориаз с ожирением.	21
1.2.2 Роль цитокинов псориаза в патогенезе ожирения.....	23
1.2.3 Роль адипокинов в патогенезе псориаза.....	24
1.3 Современные перспективные направления болезнь-модифицирующей терапии псориаза.....	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных.....	33
2.2 Дизайн исследования.....	35
2.3 Методы исследования пациентов.....	37
2.3.1 Диагностика метаболического синдрома.....	37
2.3.2 Методы оценки степени тяжести и эффективности терапии псориаза..	39
2.3.3 Лабораторные методы исследования.....	41
2.3.4 Определение генных полиморфизмов.....	43
2.3.5 Методы статистической обработки данных.....	45
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕНО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ УСТЕКИНУМАБ.....	46
3.1 Клинико-anamnestическая характеристика больных псориазом, находящихся на генно-инженерной биологической терапии препаратом устекинумаб.....	46
3.2 Результаты генотипирования образцов ДНК.....	57
3.2.1 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфного гена лептина G(-2548)A.....	58
3.2.2 Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфного гена адипонектина G(+276)T.....	63
3.2.3 Анализ аспределения генотипов и аллелей полиморфного гена рецептора адипонектина A(+219)T.....	67
Глава 4 ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ УСТЕКИНУМАБА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С И БЕЗ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....	73
4.1 Оценка эффективности терапии препаратом устекинумаб у больных среднетяжелым, тяжелым псориазом.....	73
4.2 Биохимические изменения у больных псориазом с и без метаболического синдрома.....	78

ГЛАВА 5 ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ МЕТФОРМИН И СИБУТРАМИН БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА.....	92
5.1 Оценка эффективности комплексной терапии больных псориазом с метаболическим синдромом.....	93
5.2 Динамика биохимических показателей у больных псориазом с метаболическим синдромом на фоне генно-инженерной и антиметаболической терапии.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Псориаз – распространенное хроническое, иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, мультифакториальной природы, ведущее значение в развитии которого играют наследственные факторы. В последнее время отмечается увеличение количества больных молодого возраста, рост тяжелых форм псориаза резистентных ко многим видам терапии, которые приводят к инвалидизации, социальной дезадаптации и снижению качества жизни больных (Знаменская Л.Ф. с соавт., 2012; Кунгуров Н.В. с соавт., 2012; Кубанов А.А. с соавт., 2014, 2015, 2016; Олисова О.Ю. с соавт., 2015, 2016, 2017).

Установлено, что у больных псориазом наличие коморбидных заболеваний, таких как: метаболический синдром, болезнь Крона, сердечно-сосудистая патология, цереброваскулярные заболевания и др., утяжеляют течение псориаза (Kimball et al., 2010; Armstrong et al., 2013; Strohal et al., 2013; Yeung et al., 2013). Частота псориаза в популяции, по данным различных авторов, составляет 1,5% до 5% (Parisi R. et al., 2013; Takeshita J. et al., 2017), а метаболического синдрома – 20-25%, в то же время в мире метаболический синдром у больных псориазом встречается в 2-2,5 раза чаще (Родионова Т.И. с соавт., 2012; Rodriguez-Zьсига М.Ж.М., Garsna-Perdomo Н.А., 2017). Отмечено, что у 73% пациентов с псориазом имеется хотя бы одно из метаболических нарушений, составляющих метаболический синдром (Takeshita J. et al., 2017).

Псориаз является иммуноассоциированным заболеванием, в развитии которого основная роль отводится Т-клеткам, инициирующим иммунновоспалительный процесс посредством продукции в очагах поражения факторов роста, хемокинов, цитокинов (Fujita H. et al., 2013; Lowes M.A. et al., 2014; Luan L. et al., 2015). Согласно данным литературы, псориаз характеризуется преобладанием цитокинов Th1-клеток (Garsia-Rodriguez S. et al., 2013; Diani M. et

al., 2015; Gisondi P. et al., 2018). Выявлен подтип Т-хелперов – Th17, представляющий собой одну из центральных осей в иммунновоспалительном каскаде при псориазе (Rendon A. et al., 2019, Chiricozzi A. et al., 2019). Благодаря многочисленным исследованиям последних лет (Николашина О.Е. с соавт., 2015), в псориазных очагах выявлены дискретные популяции клеток Th1 и Th17 типа, секретирующие цитокины, различные медиаторы воспаления, путем обратной связи приводящие к формированию и персистенции воспаления в псориазных очагах (Олисова О.Ю. с соавт., 2017).

Результаты генетических исследований позволяют рассматривать псориаз как полигенное заболевание, при котором один и тот же фенотип может быть ассоциирован с различными генетическими вариантами (Довжанский С.И., 2006). Есть данные о наличии ассоциации между метаболическим синдромом и полиморфизмом некоторых генов, контролирующих процессы адипогенеза, воспаления, углеводного и липидного обмена. В последнее десятилетие получены данные о наследуемом характере развития абдоминального ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии (Кузьмина-Крутицкая С.Р., 2011; Sterry W., 2007). Основываясь на этих данных, можно предположить наличие общих генетических детерминант у псориаза и абдоминального ожирения, но в литературе материала по изучению данного вопроса недостаточно (Махрова И.А., 2011; Garsia-Rodriguez S., 2013).

Кроме того, установлено, что в основе патогенеза как псориаза, так и атеросклероза и абдоминального ожирения, лежит дисбаланс цитокинов Т-хелперов 1 и 17 типа (Monteiro-Sepulveda M. et al., 2015).

Известно, что жировая ткань является активным эндокринным органом, секретирующим различные медиаторы воспаления, включающие гормоноподобные молекулы – адипокины и некоторые провоспалительные цитокины – интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , IL-6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), предполагается, что эти молекулы могут быть связующим звеном между воспалением, абдоминальным ожирением, псориазом, атеросклерозом и сердечно-

сосудистыми заболеваниями (Абдельлатиф А.М., 2015; Batya, V. et al., 2006; Lynch M. et al., 2017).

Абдоминальное ожирение является центральным признаком метаболического профиля, включая инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дислипидемию, артериальную гипертензию и неалкогольную жировую болезнь печени, отдельно или вместе составляющих метаболический синдром (Jung U.J. et al., 2014; Upadhyay J. et al., 2018). Мета-анализы показали, что у больных псориазом более чем в два раза выше риск развития метаболического синдрома по сравнению с группой здоровых лиц (Machado-Pinto J et al., 2016, Sanminder S. et al., 2017, Takeshita J. et al., 2017).

Доказано, что абдоминальное ожирение утяжеляет течение псориаза и снижает эффективность системной терапии, в том числе иммунобиологической (Takeshita J. et al., 2017).

Проблема изучения патогенетических механизмов ассоциированного течения псориаза и метаболического синдрома остается актуальной задачей в дерматологии. Терапия псориаза все чаще требует индивидуально ориентированного подхода к таким больным, который обоснованно бы учитывал воздействие не только на псориаз, но и на коморбидную патологию, что в конечном итоге приведет к повышению эффективности терапии (Кочергин Н.И., 2009; Заблоцкая А.Г., 2015; Соколовский Е.В. с соавт., 2015).

### **Степень разработанности темы исследования**

Среди зарубежных специалистов изучением метаболического синдрома у больных псориазом занимались Gisoni P. et al. (2015), Gelfand J.M. (2006), Mozos I. (2017), Takeshita J. (2017), Rodriguez-Zьсига M.J.M. (2017), которые внесли значимый вклад в изучение патогенеза псориаза и метаболического синдрома, взаимного влияния заболеваний, разработку критериев выбора терапии с коморбидной патологией. В отечественной литературе имеются единичные публикации, посвященные вопросам коморбидных заболеваний у пациентов с псориазом (Донцова Е.В. с соавт., 2019, Хайрутдинов В.Р. с соавт., 2016, 2018; Расин М.С., 2016; Круглова Л.С. с соавт., 2017; Бакулев А.Л. с соавт., 2018 и др.).

Авторы сходятся во мнении о наличии общих звеньев патогенеза псориаза и метаболического синдрома и более тяжелом, торпидном его течении. В тоже время, работ по комплексной терапии больных псориазом с коморбидными заболеваниями, получающих генно-инженерную биологическую терапию, явно недостаточно. Как в зарубежных, так и в отечественных клинических рекомендациях не встречаются схемы комбинированной терапии больных псориазом с метаболическим синдромом.

**Цель исследования:** повышение эффективности терапии больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза с учетом коррекции метаболических нарушений.

**Задачи исследования:**

1. Определить на основе клинико-лабораторного обследования больных среднетяжелым, тяжелым псориазом с метаболическим синдромом особенности клинической картины дерматоза.

2. Оценить эффективность генно-инженерной биологической терапии препаратом устекинумаб у больных псориазом с метаболическим синдромом, установить критерии влияющие на тяжесть течения заболевания и снижающие терапевтический ответ на лечение.

3. Исследовать полиморфизм генов лептина G(-2548)A, адипонектина G(276)T и рецептора адипонектина A(+219)T у больных псориазом с абдоминальным ожирением.

4. Разработать, научно обосновать и оценить комплексный метод лечения больных псориазом с метаболическим синдромом, получающих генно-инженерные биологические препараты, с включением сахароснижающих препаратов и регуляторов аппетита (метформин и сибутрамин).

**Научная новизна исследования**

Выявлены особенности клинической картины и течения псориаза у больных с МС: поздняя манифестация заболевания, непрерывно-рецидивирующее течение, торпидность к системной базисной терапии, приверженность высыпаний к

крупным складкам, гениталиям, более редкое поражение ногтевых пластинок, высокая распространенность коморбидных состояний.

Определены критерии, влияющие на степень тяжести псориаза и снижающие эффективность терапии: индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дислипидемия.

Впервые выявлена ассоциация между риском развития абдоминального ожирения у пациентов с псориазом и носительством генотипа AA, аллеля А полиморфизма G(-2548)A гена лептина, а также генотипа AA и аллеля А гена рецептора адипонектина-2 A(+219)T. Данные варианты могут являться предикторами развития ожирения у больных псориазом, что необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов.

На основании выявленных клинико-биохимических показателей разработан и научно обоснован метод комплексного лечения больных псориазом с метаболическим синдромом, повышающий эффективность терапии больных со среднетяжелым тяжелым течением псориаза.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В сравнении с пациентами без метаболического синдрома показано негативное влияние избыточной массы тела на тяжесть течения псориаза у пациентов, находящихся на терапии препаратом устекинумаб.

Выявлены прогностические факторы – однонуклеотидные полиморфизмы расположенные в гене лептина G(-2548)A, рецептора адипонектина-2 A(+219)T, позволяющие прогнозировать развитие абдоминального ожирения у больных псориазом.

Учитывая клинические, биохимические показатели разработан и внедрен в клиническую практику патогенетически обоснованный алгоритм обследования, комплексного лечения больных псориазом с метаболическим синдромом, заключающийся в использовании метформина и сибутрамина, повышающий эффективность терапии у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Работа выполнена в дизайне открытого проспективного рандомизированного сравнительного исследования с использованием клинических, лабораторных, молекулярно-генетических, статистических методов.

*Объект исследования* – больные среднетяжелым и тяжелым псориазом с метаболическим синдромом, получающие терапию генно-инженерным биологическим препаратом (устекинумаб).

*Предмет исследования* – особенности клинических, генотипических, биохимических показателей у больных псориазом с метаболическим синдромом, патогенетическое обоснование использования сахароснижающих препаратов и регуляторов аппетита (метформина и сибутрамина) в комплексном лечении больных, находящихся на генно-инженерной биологической терапии препаратом устекинумаб. Диссертационное исследование выполнено с соблюдением всех требований национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Особенности клинической картины псориаза у больных с метаболическим синдромом явились: позднее начало заболевания, отсутствие сезонности обострений, приверженность локализации в области крупных складок и кожи гениталий, более редкое поражение ногтевых пластинок, выраженность сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, гепатобилиарной, эндокринной систем, частые нарушения пуринового обмена.

2. Установлена ассоциация между развитием абдоминального ожирения у пациентов, страдающих псориазом, и носительством генотипа AA, а также аллеля А полиморфизма G(-2548)A гена лептина, аллеля А и генотипа AA гена рецептора адипонектина-2 A(+219)T.

3. Комплексная терапия больных псориазом с метаболическим синдромом, включающая метформин и сибутрамин, в отличие от монотерапии генно-инженерным биологическим препаратом, повышает терапевтическую эффективность лечения.

#### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены в практику ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» МЗ Краснодарского края, лечебный и учебный процессы кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, в учебный процесс на кафедре дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского.

### **Личный вклад соискателя**

Автором самостоятельно проведен скрининг пациентов с псориазом, разделение на группы согласно дизайна исследования, обследование больных, назначение терапии и оценка эффективности проводимого лечения. На основании полученных результатов диссертант сформировал базу данных, выполнил статистический анализ, сформулировал основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

### **Степень достоверности и апробация результатов диссертации**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов, объемом проанализированного материала. Определение биохимических показателей, генных полиморфизмов проводилось на сертифицированном оборудовании. Полученные данные обработаны с помощью адекватных методов статистического анализа.

Материалы диссертационного исследования представлены на научно-практических конференциях: «Первые всероссийские дебаты по псориазу и псориатическому артриту» (Калининград, 2016); III Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма (Севастополь, 2017); VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа» (Казань, 2017); V Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма» (Алушта, 2019).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 10 печатных работ в журналах, из них 7 в рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», собственных результатов исследования, отраженных в двух главах, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 31 рисунком и 34 таблицами. Список литературы содержит 283 источника, в том числе 90 работ отечественных и 193 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Современные представления об этиопатогенезе псориаза

В соответствие с современной научной концепцией псориаз – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, с доминирующим значением в его развитии генетических факторов, характеризующееся дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с возможным поражением опорно-двигательного аппарата [26, 64, 92].

Около 2–5% жителей планеты страдают псориазом. Заболеваемость псориазом в России в 2018 году составила 66,5 на 100 тыс. населения [69]. Имеются данные литературы, указывающие на незначительное превалирование мужчин среди больных псориазом [81]. Заболеваемость псориазом в Республике Крым в 2018 году составила 61,29 на 100 тыс. населения [69].

За последние несколько лет заболевание чаще стало регистрироваться у детей, молодых людей, отмечается склонность к непрерывно-рецидивирующему течению, развитию тяжелых форм, приводящих к инвалидизации пациентов (псориатический артрит), снижению качества жизни, социальной дезадаптации и резистентности к проводимой терапии [149].

Псориаз ассоциирован с широким спектром коморбидных состояний: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая патология, абдоминальное ожирение, метаболический синдром, гиперлипидемия, воспалительные заболевания кишечника, депрессия и тревога, алкоголизм, лимфомы, неалкогольное поражение печени (гепатоз) [201, 227]. Наши ученые сходятся во

мнении, что наличие коморбидностей увеличивает тяжесть заболевания у больных псориазом, что необходимо учитывать при назначении лечения, в особенности генно-инженерной биологической терапии [9, 84,150].

Возникновение псориаза провоцируется многочисленными факторами окружающей среды с доминирующей ролью генетической предрасположенности [67, 76, 170]. Согласно результатам генетических исследований, псориаз рассматривается как полигенное заболевание, при котором один и тот же фенотип может быть ассоциирован с различными генетическими вариантами. Конкордантность по заболеванию у монозиготных близнецов значительно выше (достигает 72%), чем у дизиготных близнецов (12–30%) [20].

На сегодняшний день выделено несколько локусов предрасположенности, которые картированы на 8 хромосомах (PSORS1 – PSORS8). Самое высокое отношение шансов для наследуемости псориаза связано с локусом PSORS1 на хромосоме 6p, охватывающим сегмент в области I класса МНС (главный комплекс гистосовместимости), особенно локусы HLA-B и -C. Серологические данные указывают на то, что антиген HLA-Cw6 на коротком плече 6 хромосомы (6p21.3), которому отводится до 50% всего генетического компонента болезни, ответственен за восприимчивость к псориазу в локусе PSORS1. Кроме того, SNP, участвующие в активации клеток, продуцирующих интерлейкин (IL) 17 (ген IL-23R и IL-12B), связаны с развитием псориаза [7, 16, 23].

В настоящее время общепризнано, что у таких генетически восприимчивых людей триггеры окружающей среды, такие как стрептококковая инфекция или суперантигены, биомеханический стресс (известный как феномен Кебнера в коже, но также имеющий ключевое значение для развития энтезита), стресс и курение, прием некоторых лекарственных препаратов ( $\beta$ -адреноблокаторы, аминохинолины и др.) могут инициировать заболевание [133, 281].

Развитие псориаза опосредуется, главным образом, Т-лимфоцитами и дендритными клетками, которые выделяют различные цитокины, хемокины и

другие медиаторы воспаления, вызывающие поражение кожи и опорно-двигательного аппарата, поддерживающие системный воспалительный процесс. [65, 113, 185, 206].

В последние два десятилетия огромный прогресс в понимании патофизиологии псориаза выявил ведущую роль IL-23 и IL-17A [2, 50, 281]. В этих иммунологических условиях IL-23-продуцирующие клетки, в основном представленные миелоидными дендритными клетками и макрофагами, инфильтрируют псориатическую кожу, стимулируя экспрессию IL-17A и других воспалительных цитокинов [4]. Множественные иммунные клетки, включая нейтрофилы, Th22, Th1 и Th9 клетки, способствуют усилению воспаления кожи, усиливая IL-17A-индуцированный кератиноцитарный ответ [4]. Кератиноциты являются ключевыми клетками, продуцирующими цитокины (например, IL-36 $\gamma$ , IL-17C, IL-6, IL-1 $\beta$ ), хемокины (например, CCL-20, CXCL-1,-3,-8,-9,-11), и противомикробные средства пептиды (например, LCN2, DEFB4, S100A-7, -8, -9, -7A, 12), которые создают обратные воспалительные цепи [87, 101, 254].

Определена роль ряда цитокинов и факторов роста (IL-3, IFN- $\gamma$ , IL-6, GM-CSF, IL-19) в развитии ускоренной пролиферации кератиноцитов, что рассматривается как патологический процесс, развивающийся на фоне цитокинового дисбаланса, нарушения механизмов, отвечающих за контроль митоза клеток [216].

Кроме Т-хелперов, значимую роль в развитии псориаза играют миелоидные дендритные клетки (ДК), кератиноциты, макрофаги и нейтрофильные гранулоциты [42, 84, 203]. Псориатическое воспаление дебютирует с активации и последующего созревания антигенпрезентирующих ДК.

Активированные миелоидные ДК (МДК) продуцируют IL-23 – интерлейкин, который обладает способностью активировать Т-лимфоциты, в частности, Th22, Th17, Th1, стимулировать синтез различных цитокинов, в том числе IL-17 [165]. Цитокины, секретируемые этими эффекторными Т-клетками, стимулируют кератиноциты, которые способствуют продукции других воспалительных клеток, таких как нейтрофилы, высвобождая хемокины.

Активация аутокринных и паракринных петель обратной связи приводит к развитию и поддержанию кожного воспаления [107].

Участие цитокинов в развитии псориаза изучено подробно. TNF- $\alpha$  рассматривается как основной цитокин в запуске иммунопатологических реакций при псориазе, обладает провоспалительной и иммунорегуляторной активностью, участвует в развитии воспаления. Хотя часть литературы противоречива, есть данные о том, что циркулирующие уровни TNF- $\alpha$  (в дополнение к IFN- $\gamma$ , IL-12) повышены при псориазе и коррелируют с тяжестью заболевания [56, 62, 203, 248, 273].

TNF- $\alpha$  регулирует способность антигенпрезентирующих клеток, таких как дендритные клетки, активировать Т-клетки. Он индуцирует экспрессию С-реактивного белка (часть острофазового ответа), нескольких цитокинов, таких как IL-6 (который опосредует пролиферацию Т-клеток и гиперпролиферацию кератиноцитов) и хемокинов, включая CCL20 (рекрутирует миелоидные DCs и Th17 клетки) и IL-8 [31, 276]. Облегчает продукцию IL-23 дендритными клетками и увеличивает влияния других цитокинов, участвующих в патогенезе псориаза, таких как IL-17. Поэтому антагонисты TNF- $\alpha$  опосредуют часть своего действия через подавление оси IL-23/Th17 [31, 131].

Кроме того, TNF- $\alpha$  влияет на системный липидный обмен, увеличивая уровень сывороточных триглицеридов (ТГ) *in vivo* и стимулируя продукцию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), что приводит к развитию инсулинорезистентности и формированию атерогенного липидного профиля [56].

У больных артериальной гипертензией была выявлена сильная корреляционная взаимосвязь между содержанием TNF- $\alpha$  и IL-6 в крови и функциональным состоянием эндотелия, эти результаты подтверждают, что данные цитокины участвуют в развитии системного воспаления [24, 273].

IL-2 – важный цитокин в патогенезе псориаза, так как блокада рецепторов к IL-2 приводила к прекращению воспалительного процесса [266].

IL-6 – плейотропный провоспалительный цитокин, синтезируемый Т-лимфоцитами в ответ на системное воспаление [147, 176], вызывает

гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса синергически взаимодействуя с IL-1 и TNF- $\alpha$  [85, 217]. У больных псориазом отмечается увеличение количества IL-6 как в эпидермисе, так и в дерме, отвечает за повышение уровня провоспалительных белков, синтезированных в печени, и возникновение системных реакций при псориазе [119].

Хемокин IL-8 – сильный хемоаттрактант для полиморфноядерных лейкоцитов, уровень которого значительно повышается при псориазе [130, 217], что может быть вызвано действием IL-1 на кератиноциты, синтезирующие IL-8. IL-8 индуцирует инфильтрацию эпидермиса полиморфноядерными лейкоцитами.

IL-10 – регуляторный цитокин с противовоспалительным действием, способствует активации эндотелиальных клеток, обладает защитным эффектом [74, 171].

IL-17A принадлежит к семейству провоспалительных цитокинов, которое включает IL-17A-F. Он чрезмерно экспрессируется при псориазе (как в коже, так и в крови), все чаще отмечается его участие в иммунопатогенезе псориаза. IL-17 продуцируется Th17-клетками, нейтрофилами, тучными клетками и NK-клетками. Кератиноциты – это преобладающие клетки, экспрессирующие рецепторы IL-17 (IL-17R; вероятно, состоящие из двух субъединиц IL-17RA, объединенных с одной субъединицей IL-17RC) при псориазе. Активная форма IL-17A состоит либо из гомодимеров IL-17A, либо из гетеродимеров IL-17A-IL-17F; первые обладают большей биологической активностью. Включение IL-17R индуцирует активацию NF- $\kappa$ B сигнализации [64, 174, 243].

IL-12 и IL-23 играют важную роль во врожденном и приобретенном иммунитете. Во время воспаления IL-12, продуцируемый Th17-клетками, активированными дендритными клетками и макрофагами, может регулировать дифференцировку наивных Th-клеток в Th1-лимфоциты. IL-23 высвобождается дендритными клетками и макрофагами и опосредует терминальную дифференцировку и активацию Th17-клеток (включая индукцию IL-17A и IFN- $\gamma$ ), активацию кератиноцитов и регуляцию экспрессии TNF- $\alpha$  в макрофагах.

Генетические исследования связывают однонуклеотидные полиморфизмы IL-23R, IL-23A, IL-12B, TYK2 и STAT3 с предрасположенностью к псориазу, выявили IL-23 в качестве критического цитокина в патогенезе заболевания [178].

IL-12 – гетеродимер, состоит из двух субъединиц – IL-12p40 и IL-12p35 [34]. *In vitro* доказано, что IL-23 также осуществляет процесс остеокластогенеза по IL-17, TNF- $\alpha$  и RANKL-зависимому механизму [167, 236]. IL-17, в свою очередь, *in vitro* индуцирует экспрессию RANKL в остеобластах [175]. Таким образом, можно говорить о важной роли IL-23 и других Th17-цитокинов в формировании поражений суставов при псориатическом артрите.

Активированными T-клетками продуцируется IL-21, который влияет на пролиферацию T- и B-клеток, на цитолитическую активность NK-клеток [169]. Также IL-21 продуцируется Th17-клетками и по аутокринному пути поддерживает и развивает Th17-дифференцировку и продукцию IL-17 [93, 173]. Показано, что IL-21 влияет на повышение IL-23R, участие которого ранее описано в патогенезе псориаза [98].

IL-22 является членом семейства цитокинов IL-10 и, как было установлено, повышается в коже и сыворотках больных псориазом. Продукция IL-22 клетками Th22 и Th17 индуцируется IL-23 и опосредует множественные эффекты на кератиноциты, включая гиперпролиферацию, дифференцировку, миграцию и продукцию провоспалительных цитокинов и AMP. Было показано, что IL-22 действует в синергии с IL-17A для индуцирования продукции AMP кератиноцитами [155].

Текущая патогенетическая модель псориаза сосредоточена на оси IL-23/IL-17, и в настоящее время динамически интегрируется и реконструируется в соответствии с новыми открытиями, такими как недавняя идентификация аутоантигенов и аутореактивных T-клеток. Тем не менее, многие аспекты все еще нуждаются в разъяснении, и их изучение поможет лучше понять патогенез псориаза и улучшить терапевтический эффект и стратегию борьбы с этой болезнью.

## 1.2 Взаимосвязь псориаза и метаболического синдрома

Sommer D. и соавт. (2006) подчеркивают, что в современном учении о псориазе весомая патогенетическая роль отводится хроническому системному воспалению, которое наряду с иммунопатогенетической «составляющей», приводит к метаболическим и сосудистым нарушениям. Эпидемиологические исследования указывают на то, что абдоминальное ожирение приводит к более высокому риску развития псориаза и ухудшению отдаленных клинических исходов. Более того считается, что ожирение при псориазе является ключевым звеном в развитии сахарного диабета 2 типа и заболеваний сердечно-сосудистой системы [11, 12, 17, 21, 52, 86].

При псориазе повышена частота встречаемости коморбидных состояний, таких как: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, болезнь Крона, цереброваскулярные заболевания, неакогальная жировая дистрофия печени в 2–2,5 раза, чем в популяции. Известно, что коморбидности утяжеляют течение псориаза, влияют на качество жизни пациентов [102, 103, 191, 283].

Клинический интерес к коморбидным состояниям при псориазе способствовал исследованию иммунной системы и медиаторов воспаления, которые могли бы связать псориаз с сопутствующими заболеваниями. Общее представление о патогенезе остается предметом для дискуссии, смещаясь от изолированного поражения эпидермиса до системного аутовоспалительного процесса.

Распространенность метаболического синдрома в Российской Федерации составляет около 20% среди населения [48]. По данным разных авторов, распространенность метаболического синдрома среди лиц старше 30 лет составляет 12–30% в популяции, среди больных псориазом метаболический синдром встречается у 30–40% пациентов [158, 162, 263].

Существуют убедительные доказательства, подтверждающие связь между среднетяжелыми и тяжелыми формами вульгарного псориаза и абдоминальным

ожирением [158, 280]. Прежде всего, в ряде исследований сообщалось о более высокой распространенности ожирения у больных псориазом по сравнению с контролем. Neimann A. L. et al. обнаружили, что распространенность абдоминального ожирения у больных псориазом составила 20,7%; пациенты с тяжелым псориазом имели более высокие скорректированные шансы абдоминального ожирения (OR 1,79; 95% CI, 1,55-2,05), чем контроль [235]. Более высокий уровень распространенности, до 25% больных псориазом, был зарегистрирован во Франции [208]. В другом популяционном исследовании близнецов, включающем 34781 человек, Леннберг и др. исследовали вклад генетических и экологических факторов во взаимодействие между абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2 типа и псориазом. Псориаз, сахарный диабет 2 типа и абдоминальное ожирение были тесно связаны независимо от пола, возраста и курения [106]. Обширный мета-анализ показал, что у пациентов с псориазом более чем на 50% повышен риск развития абдоминального ожирения по сравнению с общей популяцией [104]. В частности, при использовании мета-анализа случайных эффектов объединенное отношение шансов (OR) для абдоминального ожирения среди пациентов с псориазом составило 1,66 (95%, CI:1,46–1,89) по сравнению с контролем. Кроме того, существует корреляция между тяжестью псориаза и абдоминальным ожирением [104]. Snekvik I. et al. в популяционном исследовании (Nord-Trøndelag Health Study), проведенном в Норвегии, было проспективно изучено влияние индекса массы тела, абдоминального ожирения на риск развития псориаза у 33734 человек [226]. По сравнению с лицами с нормальным весом, страдающие абдоминальным ожирением имели относительный риск развития псориаза 1,87, а люди, увеличившие свою массу тела на 10 кг и более, имели относительный риск 1,72 по сравнению со стабильным весом [226]. Аналогичные результаты были получены Kumar S. et al. в проспективном исследовании женщин-медсестер (n = 121700), которые наблюдались в течение 12-летнего периода (1996–2008 гг.) в исследовании здоровья медсестер. В частности, многовариантный относительный риск развития псориаза у женщин с абдоминальным ожирением составил 1,63

(95% CI, 1,33–2,00) [225]. Данные подтверждают, что абдоминальное ожирение и длительное увеличение веса удваивают риск развития псориаза. Недавнее исследование выявило причинно-следственную связь абдоминального ожирения с риском развития псориаза путем использования крупномасштабного GWAS в европейской и японской популяциях [94].

Кроме того, абдоминальное ожирение чаще встречается у пациентов с псориатическим артритом (ПсА), чем у пациентов с другими воспалительными артритами, такими как ревматоидный артрит [168]. В когортном исследовании, включавшем 89 049 участников, включенных в исследование Nurses Health Study II за 14-летний период (1991–2005 гг.), более высокий ИМТ был связан с повышенным риском развития ПсА [202]. По сравнению с ИМТ менее 25,0 коэффициент риска составил 1,83 для ИМТ от 25,0 до 29,9 (95% CI 1,15–2,89), 3,12 для ИМТ от 30,0 до 34,9 (95% CI 1,90–5,11) и 6,46 для ИМТ свыше 35,0 (95% CI 4,11–10,16). Выявлена градуированная положительная связь между изменением массы тела с показателями абдоминального ожирения и риском развития псориатического артрита ( $p < 0,001$ ) [202]. Хотя патофизиологическая связь не совсем ясна, возможные объяснения включают усиление системного воспаления, вызванного жировой тканью, особенно висцеральной жировой тканью, высвобождающей адипокины. Несбалансированная продукция про- и противовоспалительных адипокинов при абдоминальном ожирении способствует развитию хронического системного воспаления, которое может привести к обострению псориаза.

Эта гипотеза подтверждается несколькими исследованиями, показывающими влияние снижения массы тела на степень тяжести псориаза. Действительно, потеря висцерального жира приводит к снижению воспалительной цитокиновой нагрузки за счет снижения концентрации TNF- $\alpha$ , IL-6, лептина и повышению чувствительности к инсулину. Был опубликован мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующий влияние снижения веса на тяжесть псориаза [279]. Доля пациентов, достигших PASI75, была выше в группе, получавших коррекцию массы тела [279]. В

рандомизированном контролируемом исследовании с участием больных псориазом с ИМТ > 27 кг/м<sup>2</sup> было обнаружено, что те, кто находится на низкоэнергетической диете (т. е. 800–1000 ккал/сут), достигали более высокого индекса регресса PASI и улучшения качества жизни быстрее, чем в контрольной группе [143]. В частности, на 16-й неделе средняя потеря массы тела была на 15,4 кг (95% СI, 12,3–18,5 кг;  $p < 0,001$ ) больше в группе вмешательства, чем в контрольной группе [143]. Кроме того, снижение массы тела может увеличить скорость реагирования, таким образом, в 24-недельном рандомизированном контролируемом слепом клиническом исследовании с участием 61 пациента было установлено, что ответ PASI75 был достигнут у 20 из 30 пациентов (66,7%), получавших циклоспорин плюс низкокалорийную диету, по сравнению с 9 из 31 (29,0%) пациентов, получавших лечение только циклоспорином ( $p < 0,001$ ) [280]. В недавнем рандомизированном исследовании 20-недельное диетическое вмешательство, связанное с усилением физической нагрузки, уменьшило тяжесть псориаза у систематически лечившихся пациентов с избыточным весом или абдоминальным ожирением с активным псориазом [138]. В частности, медиана снижения PASI составила 48% (95% СI. 33,3–58,3%) в группе вмешательства и 25,5% (95% СI. 18,2–33,3%) в группе контроля [138]. Основываясь на представленных данных, медицинская комиссия Национального фонда по борьбе с псориазом настоятельно рекомендует включать гипокалорийную диету пациентам с избыточным весом и абдоминальным ожирением, страдающих псориазом, наряду со стандартной медикаментозной терапией [239].

### **1.2.1 Патогенетические особенности, связывающие псориаз с ожирением**

У пациентов с абдоминальным ожирением, страдающих псориазом, провоспалительные медиаторы не вырабатываются исключительно внутри псориазической бляшки, поскольку жировая ткань также является важным источником воспалительных цитокинов и адипокинов, которые могут

поддерживать воспаление кожи, таким образом, абдоминальное ожирение может как предрасполагать, так и утяжелять псориаз [132].

С другой стороны, воспаление кожи может изменять липидный и углеводный обмена, способствуя или усугубляя абдоминальное ожирение [132]. Жировая ткань, ответственная за накопление энергии, так называемая белая жировая ткань, помимо адипоцитов, содержит эндотелиальные клетки, фибробласты, макрофаги, миелоидные клетки и Th-клетки [148]. Доминирующими популяциями иммунных клеток являются Th2-клетки, T-регуляторные (Treg), Breg и естественные киллеры (NK)T-клетки, тогда как абдоминальное ожирение коррелирует с выраженной инфильтрацией провоспалительными клетками, в том числе Th1 и Th17-клетками [105, 110, 224, 229, 268, 278]. Эта инфильтрация вызывает повышенную экспрессию воспалительных цитокинов, которые играют центральную роль в патогенезе псориаза, такие как IL-17, IL-22 и интерферон (IFN)- $\gamma$ . Наряду с этим, тучные мыши показали повышенный уровень IL-6 и повышенное количество IL-17-секретирующих CD4<sup>+</sup> клеток в жировой ткани, в отличие от худых мышей, которые преимущественно характеризуются Th2 - и Treg – ориентированной активацией иммунитета [105, 123, 224, 268, 278]. Потенциальная роль абдоминального ожирения как отягощающего фактора, способствующего тяжести псориаза, нашла подтверждение в модели тучных мышей, демонстрирующей обострение псориазоподобных поражений после индукции имиквимодом, что было связано с усилением экспрессии ключевых цитокинов и их продуктов, в частности, IL-17A, IL-22, IL-23p19, IL-17C и  $\beta$ -дефензина 3 [221].

Кроме того, абдоминальное ожирение может способствовать развитию псориаза через активность адипокинов, которые могут оказывать провоспалительное и пролиферативное действие как на иммунные клетки, так и на клетки кожи.

Адипокины, секретируемые адипоцитами и другими клетками, присутствующими в жировой ткани, главным образом макрофагами, составляют

гетерогенную группу белков, включающую лептин, адипонектин, хемерин, висфатин и резистин и др. [164].

### **1.2.2 Роль цитокинов псориаза в патогенезе ожирения**

Патогенетическая роль цитокинов псориаза в изменении метаболизма глюкозы и липидов является спорной, поскольку нет последовательных доказательств их влияния на абдоминальное ожирение, с некоторыми цитокинами, которые, как полагают, имеют защитную активность против полноты.

Физиологически TNF- $\alpha$  стимулирует синтез лептина адипоцитами, индуцирует липолиз и ингибирует как липогенез, так и выработку анаболического инсулиноподобного фактора роста 1 [120, 164, 276]. Таким образом, TNF- $\alpha$  рассматривается как цитокин, ограничивающий увеличение массы тела, следовательно, повышенные уровни TNF- $\alpha$ , обнаруженные у лиц с абдоминальным ожирением, как предполагается, играют защитную функцию. Напротив, TNF- $\alpha$  может также способствовать абдоминальному ожирению, противодействуя активности рецепторов инсулина и ингибируя транспортер глюкозы-4, с последующим повышением уровней инсулина, которые стимулируют центр голода [164]. Несмотря на потенциальный вклад TNF- $\alpha$  в резистентность к инсулину, введение анти- TNF- $\alpha$ -связывающего белка не улучшило резистентность к инсулину у больных сахарным диабетом или инсулинорезистентных пациентов, хотя в недавнем исследовании сообщалось о повышенной экспрессии рецепторов лептина, индуцированной терапией адалимумабом в макрофагах *in vitro* [141, 231]. Аналогичным образом анти- TNF- $\alpha$  терапия у больных псориазом без сахарного диабета не приводила к значительному изменению сывороточных концентраций как лептина, так и резистина [253], хотя они были более вероятно связаны с увеличением массы тела, положительно коррелируя с уровнем лептина в сыворотке крови и предполагаемым снижением инсулинорезистентности. Так или иначе у больных

находящихся на терапии ингибиторами TNF- $\alpha$ , может повышаться индекс массы тела [158]. Роль других цитокинов псориаза, таких как IL-22, IL-23, IFN- $\gamma$  и IL-17, в патогенезе абдоминального ожирения изучена незначительно. Тем не менее, было сообщено о защитной активности IL-17 против абдоминального ожирения, поскольку он может ингибировать адипогенез и снижать поглощение липидов и глюкозы, действуя как на преадипоциты, так и на адипоциты, хотя применение анти-IL-17 агентов для лечения больных псориазом не было связано с ожирением [167, 172, 259]. Что касается так называемых цитокинов субъединицы p40, IL-12 и IL-23, то ингибирование обоих цитокинов с помощью устекинумаба оказывало благоприятное влияние на инсулинорезистентность, поскольку он был способен усиливать экспрессию как лептина, так и рецептора лептина *in vitro* дифференцированными макрофагами [141].

### **1.2.3 Роль адипокинов в патогенезе псориаза**

Среди адипокинов можно выделить те, которые проявляют провоспалительную активность и вызывают инсулинорезистентность, нарушение метаболизма глюкозы и липидов, дисфункцию сосудов (резистин, хемерин, фетуин-а, лептин), и те адипокины (адипонектин и оментин), которые обладают противовоспалительной активностью и противоположными свойствами в отношении метаболизма липидов и глюкозы. Особую патогенетическую роль при псориазе играет хемерин, который действует как хемоаттрактант для плазмацитоидных ДК, макрофагов и NK-клеток, способствуя их рекрутированию [121, 252]. У больных псориазом повышенный уровень хемерина в крови коррелировал с тяжестью заболевания, а также снижался при антипсориазической терапии, такой как циклоспорин, метотрексат или блокаторы TNF- $\alpha$  [108, 126, 260]. Следует отметить, что наличие поражения суставов ассоциировано с более высоким уровнем хемерина в крови по сравнению с больными псориазом без псориазического артрита [260]. Другой адипокин – висфатин, действует как хемоаттрактант для моноцитов и лимфоцитов. Висфатин также стимулирует

продукцию провоспалительных цитокинов (например, IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ), и в комбинации с TNF- $\alpha$  усиливает продукцию кератиноцитами хемокинов (например, CXCL8, CXCL10 и CCL20) и антимикробных пептидов (цАМФ, hBD-2, hBD-3 и S100A7) [192, 234], индуцирует экспрессию Т-клеточных костимулирующих молекул, ингибирует апоптоз нейтрофилов [275]. Было обнаружено, что уровень висфатина в сыворотке крови повышен у больных псориазом и коррелирует с тяжестью заболевания, подобно резистину [127, 142, 144, 145, 179, 180, 223, 242].

Резистин считается медиатором воспаления, уровень которого в плазме крови повышен у больных псориазом и коррелирует с тяжестью заболевания [180]. Эти повышенные уровни резистина не зависят от абдоминального ожирения, но, вероятно, они связаны с воспалением, о чем также свидетельствует снижение концентрации резистина в крови различными антипсориазическими препаратами [223].

И наоборот, существуют другие адипокины, такие как лептин и адипонектин, которые способствуют насыщению и потреблению энергии [127], а их дефицит предрасполагает к абдоминальному ожирению [133, 222]. Иммунологически они оказывают противоположное действие: адипонектин проявляет противовоспалительные функции [153], поскольку снижает продукцию TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-8, IL-22 и IL-21 и стимулирует продукцию IL-10 и IL-1RA [96, 198, 250], напротив, лептин индуцирует высвобождение провоспалительных медиаторов моноцитами/макрофагами, участвует в генерации Т-клеток, созревании и выживании, в частности, способствует дифференцировке CD4+ клеток в сторону Th17-фенотипа и увеличивает продукцию IL-17A [69,70]. Кроме того, они оказывают противоположное действие на кератиноциты, поскольку лептин стимулирует пролиферацию кератиноцитов *in vitro* и индуцирует экспрессию провоспалительных продуктов, полученных из кератиноцитов, таких как IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ , тогда как адипонектин ингибирует как пролиферацию, дифференцировку кератиноцитов, так и секрецию кератиноцитами IL-6, IL-8, IL-17, IL-22 и TNF- $\alpha$  [96, 97, 199]. В целом воспаление, опосредованное цитокинами

и адипокинами, считается патогенетической связью между псориазом и абдоминальным ожирением, хотя роль адипокинов в патогенезе псориаза и вклад цитокинов псориаза в развитие абдоминального ожирения до конца не выяснены.

Терапевтический подход к псориазу все чаще требует индивидуально ориентированного подхода, который обоснованно учитывает благотворное воздействие не только на кожные проявления, но и на коморбидные заболевания, связанные с псориазом. Особенно, абдоминальное ожирение, как одно из главных составляющих метаболического синдрома, являющееся наиболее часто встречающимся коморбидным состоянием, которое имеет значение как для общего состояния здоровья пациента, так и для клинических результатов терапии псориаза.

Следовательно, проблема патогенетических механизмов ассоциированного течения псориаза и метаболического синдрома остается важной задачей в дерматологии. Поиск новых методов комплексной терапии больных псориазом с коморбидной патологией, направленных на коррекцию метаболического синдрома, является актуальным перспективным направлением современной дерматологии.

### **1.3 Современные перспективные направления болезнь-модифицирующей терапии псориаза**

На сегодняшний день существует достаточное количество препаратов в арсенале врача-дерматолога, что позволяет сочетать препараты с различными механизмами действия, нацеленные на два или более путей ингибирования внутри клетки не только для того, чтобы ограничить неблагоприятные эффекты, но и обеспечить потенциальный синергичный эффект, учитывая особенности течения заболевания, наличие коморбидной патологии, противопоказаний для назначения каких-либо методов терапии. На начальном этапе в лечении тяжелых форм псориаза используют фототерапию.

Применяют методы средневолновой УФ-терапии (УФВ-терапии) и методы ПУВА-терапии. Фототерапия вызывает изменение популяции

антигенпредставляющих клеток (клеток Лангерганса) и модифицирует внутриклеточные и межклеточные сигнальные механизмы, приводя к развитию Th2 - предпочтительно Th1-ответов, также вызывает апоптоз активированных Т-лимфоцитов [38], однако возможно развитие и ряда нежелательных явлений: зуд, сухость, фотостарение, повышен риск развития злокачественных новообразований кожи.

Метотрексат ингибирует репликацию Т и В - лимфоцитов и подавляет секрецию различных цитокинов, включая IL-1 (интерлейкин-1), интерферон-гамма и TNF- $\alpha$  [5, 128].

Наиболее распространенными побочными эффектами метотрексата являются: гепатотоксичность, инфекционные поражения кожи и слизистых оболочек, нарушение кроветворения, тератогенный эффект [128].

Циклоспорин А ингибирует активацию Т-клеток путем ингибирования интерлейкина-2 (IL-2) и продукции интерферона-гамма путем ингибирования кальциневрина [139].

Побочные эффекты включают: нефротоксичность, артериальную гипертензию, повышенный уровень триглицеридов, гиперплазию десен, тремор, электролитные нарушения, многочисленные лекарственные взаимодействия и злокачественные новообразования, такие как рак кожи и лимфома.

Ацитретин – моноароматический ретиноид второго поколения [63]. Он действует путем модуляции пролиферации эпидермальных кератиноцитов, присоединяясь к ядерному рецептору RAR или RXR [194].

Побочные эффекты: сухость слизистых оболочек и кожных покровов и слизистых, головные боли, боли в костях и мышцах, транзиторное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, увеличение концентрации триглицеридов и холестерина в плазме крови, что может способствовать развитию ишемической болезни сердца [144, 258].

Наиболее активными средствами противовоспалительной терапии являются глюкокортикоидные гормоны, обладающие вазоконстрикторным и мембраностабилизирующим действием. Подавляют иммунные факторы со

снижением количества и функциональной активности лимфоцитов, ингибируют продукции провоспалительных цитокинов, путем уменьшения пролиферации клеток в зоне поражения, но их применение должно быть ограничено, как системно, так и наружно у больных с абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией, инсулинорезистентностью [277].

Следует отметить, что системная терапия псориаза имеет существенные недостатки, а также обладает множеством побочных эффектов. Положительные результаты терапии системными препаратами наблюдаются не всегда, что возможно связано с отсутствием коррекции основных звеньев патогенеза псориаза и наличием коморбидной патологии.

Иммунное воспаление при псориазе является точкой приложения действия болезнь-модифицирующих препаратов патогенетического действия. Понимание роли системного иммунозависимого воспаления и инсулинорезистентности в патогенезе псориаза может способствовать оптимизации терапии дерматоза [77, 79, 84, 158].

Современные цели и задачи терапии псориаза: PASI90/PASI100, устойчивая выживаемость терапии (длительная и стойкая ремиссия), предупреждение развития тяжелых форм заболевания, минимизация побочных эффектов, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов [37,77].

В последние два десятилетия более глубокое понимание патофизиологии псориаза позволило разработать терапию, включающую биологические препараты и малые молекулы. Данные препараты оказывают иммуносупрессирующее действие и направлены на подавление активности основных провоспалительных цитокинов, при минимальной интерференции с нормальными механизмами иммунного ответа [7, 114].

Непрерывность проводимой терапии лежит в основе успешного контроля над заболеванием. В ряде случаев прерывание терапии становится неизбежным: плановые и внеплановые хирургические вмешательства, беременность, перебои с закупкой лекарственного препарата и т.д. Последующее возобновление проводимого лечения может сопровождаться снижением терапевтической

эффективности [73].

На сегодняшний день для лечения псориаза в Российской Федерации зарегистрированы и с каждым годом появляются все новые биологические препараты: ингибитор TNF- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибитор IL-17 (секукинумаб, нетакимаб), а также «малые молекулы» (ингибиторы ферментов) и т.д. [9, 29].

Инфликсимаб представляет собой моноклональное химерное антитело, образованное человеческим доменом IgG1 тяжелой цепи и доменом карра легкой цепи, связанным с переменными областями мышинового происхождения [41].

Исследования свидетельствуют о появлении в крови больных антител к инфликсимабу, что снижает его терапевтическую эффективность, повышает риск инфузионных реакций, увеличивает массу тела пациентов [232].

Адалимумаб представляет собой полностью рекомбинантные человеческие, IgG1 моноклональные антитела, действующие как конкурентный ингибитор, связываясь с растворимым мембраносвязанным TNF- $\alpha$ , высвобождаемым кератиноцитами и другими антигенпрезентирующими клетками (АПК). Это приводит к уменьшению инфильтрации нейтрофилов, Т-клеток и дендритных клеток, а также к снижению высвобождения IL-1, IL-8 и IFN- $\gamma$  [118].

Ингибиторы TNF- $\alpha$  могут повышать индекс массы тела пациентов [158].

Устекинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, ингибирующее субъединицу p40, общую для IL-12 и 23, единственный препарат с иммунорегуляторным механизмом действия. Блокирует воздействие IL-12 и IL-23 на активацию иммунных клеток, вызываемую этими цитокинами внутриклеточную передачу сигнала и секрецию цитокинов, играющих ключевую роль в развитии псориаза [209, 251].

Устекинумаб обладает высоким профилем безопасности и низким риском развития побочных эффектов в отличие от других биологических препаратов [44, 91].

Секукинумаб – ингибитор IL-17A, препарат содержащий полностью человеческие антитела к IL-17A, которые, к тому же, являются не нейтрализующими.

Нетакимаб – оригинальное высокогуманизированное моноклональное антитело, ингибитор IL-17, с высокой специфической противовоспалительной активностью, демонстрирующий хорошую эффективность в отношении проявлений псориаза, системного воспаления, обладающий благоприятным профилем безопасности и низкой иммуногенностью [90].

Безусловно, терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) является одним из наиболее перспективных направлений, однако существуют и свои недостатки: первичная неэффективность, снижение выживаемости [77]. Интерес для научных исследований и клиницистов представляет влияние терапии на коморбидную патологию. Поэтому стратегическим важным решением становится определение терапевтических мишеней, блокада которых могла бы оказать положительное влияние как на псориаз, так и на коморбидную патологию.

Пациентам с избыточной массой тела, при изменениях липидного профиля, инсулинорезистентности, высоким риском развития атеросклеротических осложнений рекомендовано использование гиполипидемических препаратов в комплексной терапии псориаза.

Исследования, проводимые европейскими авторами, убедительно доказывают эффективность гиполипидемических препаратов, в частности, статинов, в лечении псориаза, но у них есть побочные эффекты, в частности, гепатотоксичность [241].

Применение гиполипидемических препаратов, изменение образа жизни (умеренные физические нагрузки), включая низкокалорийную диету в комплексной терапии псориаза, является обоснованным и должно приводить к влиянию, как на углеводный, липидный, пуриновый обмены, так и на псориазический процесс, снижая тем самым риск развития атерогенных

осложнений и сердечно-сосудистой патологии, уменьшая проявления хронического системного воспаления.

Низкокалорийная диета должна стать пожизненной системой питания. Калорийность дневного рациона составляет не более 1200 килокалорий. Необходимо сократить употребление мяса и животных жиров, основу рациона должны составлять злаки, макаронные изделия из твердых сортов пшеницы, хлеб из муки грубого помола, овощи и фрукты, творог и кисломолочные продукты. Питаться необходимо часто 4-5 раз в сутки, но небольшими порциями. Отказ от курения и алкоголя.

К препаратам антиметаболического действия зарегистрированных в России относится метформин.

Метформин уменьшает гиперинсулиемию, способствует снижению массы тела, величины артериального давления и улучшению функции эндотелия сосудов у больных с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. Благоприятно воздействует и на липидный обмен, восстанавливая чувствительность гепатоцитов к инсулину, снижает продукцию в печени холестерин-липопротеины очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), в результате чего уменьшается содержания триглицеридов.

Единственный препарат анорексигенного действия, зарегистрированный в Российской Федерации, предназначенный для снижения массы тела – сибутрамин.

Редуксин (сибутрамин) ингибирует серотониновые и норадренолиновые рецепторы, тем самым способствуя увеличению чувства насыщения и снижению потребности в пище, также влияет на бурую жировую ткань опосредованно активируя  $\beta$ 3-адренорецепторы. Снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации в плазме крови липопротеинов высокой плотности и понижением количества триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и мочевой кислоты. Усиление термогенеза на фоне применения сибутрамина устраняет характерное при снижении массы тела замедление

скорости основного обмена, что вносит дополнительный вклад в достижение отрицательного энергобаланса.

Основываясь на представленных в обзоре литературы научных данных, можно констатировать, что проблема патогенетических механизмов "ассоциированного" течения псориаза и метаболического синдрома остается актуальной, а также сделать ряд выводов:

1. Важной задачей клинической дерматовенерологии является формирование дифференцированного патогенетически обоснованного протокола лечения дерматологических заболеваний, ассоциированных с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью.

2. Важной патогенетической «точкой соприкосновения» псориаза и метаболического синдрома является хроническое системное воспаление.

3. Публикаций, посвященных исследованию клинической эффективности метформина и редуксина в комплексной терапии псориаза у больных с метаболическим синдромом, по материалам PubMed не обнаружено.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», структурного подразделения Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, кафедры дерматовенерологии и косметологии г. Симферополь, ГБУЗ РК «Клинического кожно-венерологического диспансера», г. Симферополь. Проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование, протокол которого утвержден локальным этическим комитетом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, протокол № 4 от 04.04.2019 г.

#### **2.1 Клиническая характеристика обследованных больных**

На базе ГБУЗ РК «ККВД» было проведено клинико-антропометрическое, биохимическое обследование больных вульгарным псориазом со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести в период с 2016 по 2020 гг. Полученные данные явились основанием для проведения комплексного обследования больных псориазом, с выявлением метаболического синдрома у пациентов с избыточной массой тела на терапии генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб.

Критерии включения:

- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- возраст от 18 лет включительно (на момент подписания информированного согласия) и до 68 лет;
- неэффективность одного или двух препаратов предшествующей системной небиологической терапии;
- у пациента среднетяжелая и тяжелая формы псориаза: BSA > 10%, PASI > 10, DLQI > 10;

- отрицательный мочевой тест на беременность при включении женщин, использование надежных методов контрацепции обоими партнерами. Применение одного барьерного способа в комбинации с одним из следующих: спермициды, внутриматочная спираль или пероральные контрацептивы.

Критерии невключения в исследование:

- псориазическая эритродермия, пустулезный псориаз, каплевидный псориаз;
- активная системная или рецидивирующая инфекция, имеющаяся у пациента на момент скринингового обследования или рандомизации,
- диагноз ВИЧ-инфекции, сифилиса;
- положительные лабораторные маркеры на вирусные гепатиты В или С (HbsAg, HCVAb);
- отклонения в биохимическом анализе крови (повышение показателей более чем в 2,5 раза);
- наличие психических заболеваний, попытки суицида в анамнезе, алкоголизм, наркомания;
- установленный диагноз туберкулеза, в том числе в анамнезе, латентные формы туберкулеза (положительный диаскин тест, или квантифероновый тест, или T-spot);
- стабильная стенокардия напряжения III–IV функционального класса, нестабильная стенокардия или наличие в анамнезе инфаркта миокарда, перенесенного менее чем за 1 год до момента включения в исследование, сердечная недостаточность средней и тяжелой степени;
- тяжелое течение бронхиальной астмы, отёк Квинке в анамнезе, дыхательная недостаточность (среднетяжелой и тяжелой степени), хроническая обструктивная болезнь легких 3 или 4 степени тяжести, сахарный диабет при неудовлетворительном гликемическом контроле, т.е. при уровне гликированного гемоглобина  $HbA1C \geq 8\%$ , пациент с тиреотоксикозом, сохраняющийся на фоне приема

тиреостатических препаратов, или гипотиреоз не компенсированный приемом препаратов гормонов щитовидной железы, системные аутоиммунные заболевания (включая, но не ограничиваясь, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, системная склеродермия, воспалительная миопатия, смешанные формы воспалительных заболеваний соединительной ткани и др.);

- злокачественные заболевания с длительностью ремиссии менее 5 лет;
- реакция повышенной чувствительности на компоненты препаратов;
- беременность и кормление грудью;
- применение больными лекарственных средств и/или биологически активных добавок, направленных на снижение массы тела в течение 3 месяцев перед исследованием.

## **2.2 Дизайн исследования**

В обследование было скринировано 74 больных среднетяжелым, тяжелым распространенным вульгарным псориазом PASI>10, 68 из них рандомизированы для терапии генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб. Для определения генных полиморфизмов было обследовано 227 больных псориазом, находящихся в регистре больных псориазом и группа здоровых лиц (n=100). Проводилось исследование однонуклеотидного полиморфизма промоторной области лептина, с целью выявления встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов гена лептина, адипонектина и рецептора адипонектина-2 у больных псориазом с абдоминальным ожирением и без него.

I этап с 0 по 96 неделю терапии больные были распределены на 2 группы:

- группа I – больные псориазом без метаболического синдрома, получавшие 45 мг препарата для подкожного введения (n=32);
- группа II – больные псориазом с метаболическими нарушениями (масса тела>100 кг), получавшие 90 мг препарата устекинумаб для подкожного введения (n=36);

– контрольную группу составили 30 здоровых доноров, сопоставимые по возрасту и гендерным признакам.

Проводилось динамическое наблюдение клинической эффективности терапии, изменений биохимических показателей в ходе лечения.

II этап – наблюдение с 96 по 144 недели терапии, где больные псориазом с метаболическим синдромом разделены на 2 подгруппы:

– ПА подгруппа – больные псориазом с метаболическим синдромом после консультации эндокринолога, получавшие сахароснижающие препараты и регуляторы аппетита (метформин и сибутрамин) совместно с устекинумабом (n=20);

– ПВ подгруппа – больные псориазом с метаболическим синдромом, получавшие монотерапию устекинумабом (n=16) (рисунок 2.1). Всем пациентам проводилось динамическое наблюдение клинической эффективности изменений биохимических показателей в ходе терапии.

Пациентам II-й группы с метаболическим синдромом была назначена низкокалорийная диета и рекомендованы умеренные физические нагрузки.

Оценка эффективности терапии проводилась на 0, 24, 48, 72, 96, 120, 132, 144 неделях терапии.

Генно-инженерная биологическая терапия препаратом устекинумаб проводилась по схеме: 0 неделя, через 4 недели, 1 раз в 12 недель п/к.

С целью уточнения анамнеза жизни пациентов были использованы методы опроса и анкетирования.

Оценка генеалогического анамнеза проводилась на основе опроса семейного анамнеза пациентов и членов их семей [82].

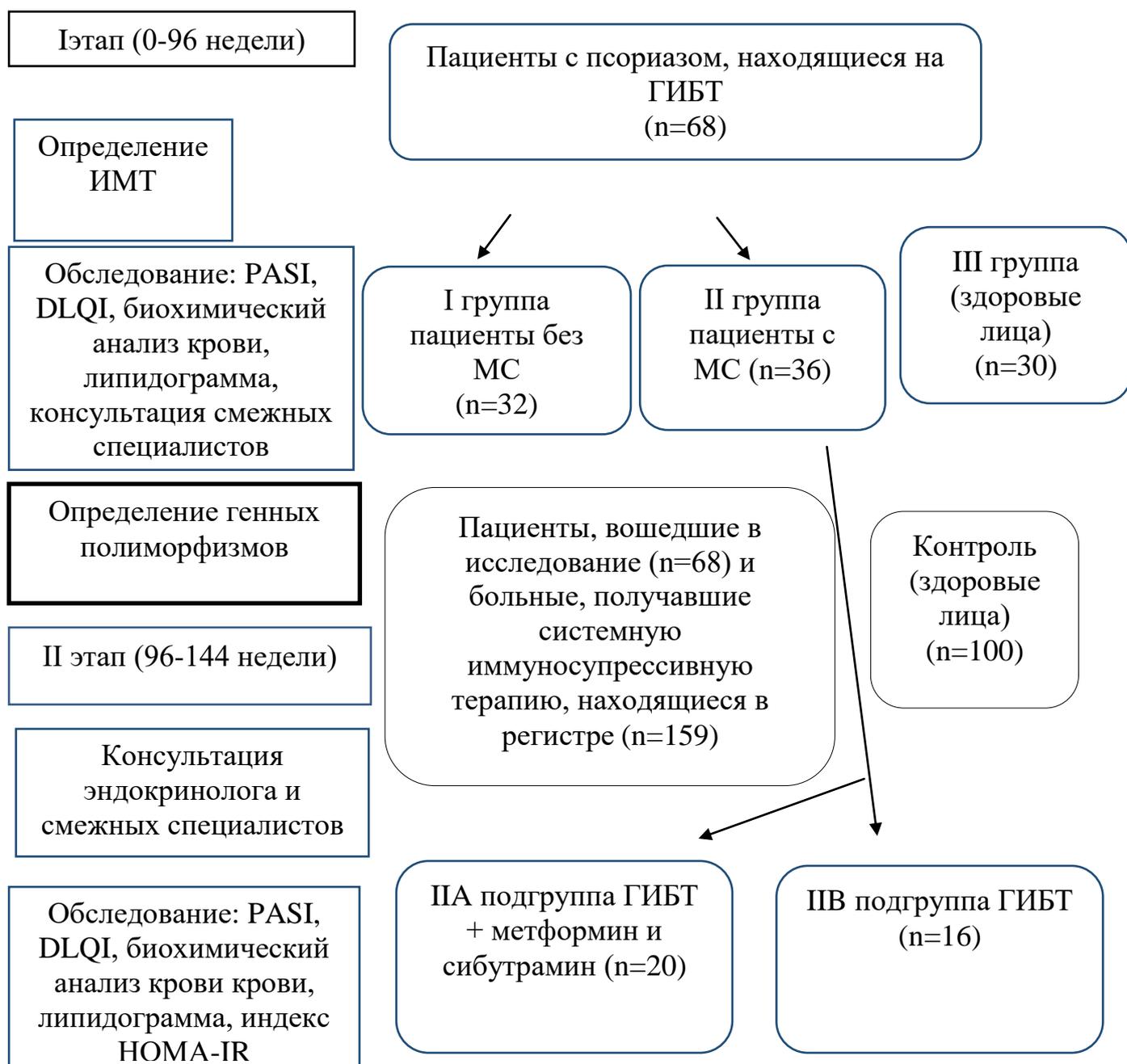


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

## 2.3 Методы исследования

### 2.3.1 Диагностика метаболического синдрома

Для диагностики метаболического синдрома использованы следующие критерии, согласно (Международная группа по ожирению ВОЗ (IOTF WHO), 1997 г.):

Основной критерий:

- – абдоминальный (висцеральный) тип ожирения – окружность талии (ОТ)  $\geq 80$  см у женщин и  $\geq 94$  см у мужчин;

Дополнительные критерии:

- – артериальная гипертензия при диастолическом АД выше 90 мм рт. ст и/или систолическое АД выше 140 мм рт. ст;

**Липидограмма:**

- – дислипидемия устанавливалась при уровне общего холестерина  $> 5,2$  ммоль/л, триглицеридов –  $> 1,7$  ммоль/л, холестерин-липопротеины высокой плотности (ХС ЛПВП) –  $< 1,0$  ммоль/л;

**Ранние нарушения углеводного обмена:**

- – гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $> 6,1$  ммоль/л);
- – нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе в пределах  $> 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л [Российские клинические рекомендации. Эндокринология, 2016, 2018].

Антропометрические показатели (масса тела и рост) определяли с помощью медицинских весов и ростомера.

Индекс массы тела (ИМТ) используется для диагностики избыточной массы тела и ожирения, а также для оценки его степени (масса тела (m) в килограммах, деленная на квадрат роста (h) в метрах, кг/м<sup>2</sup>) (Международная группа по ожирению ВОЗ (IOTF WHO), 1997 г.), интерпретация данных представлена в таблице 2.1.

$$\text{ИМТ (BMI)} = m/h^2,$$

Таблица 2.1– Классификация ожирения по ИМТ

ИМТ, (кг/м <sup>2</sup> )	Масса тела	Риск развития сопутствующей патологии
<18,5	Дефицит массы тела	Низкий (повышен риск других заболеваний)
18,5 – 24,99	Норма	Обычный
25 – 29,99	Избыточная масса тела (предожирение)	Повышенный
30 – 34,99	Ожирение первой степени	Высокий
35 – 39,99	Ожирение второй степени	Очень высокий
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)	Чрезвычайно высокий

Для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения рекомендуется измерение окружности талии в утреннее время: окружность талии  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин является диагностическим критерием абдоминального ожирения (согласно рекомендациям ВОЗ, 1997) (таблица 2.2).

Таблица 2. 2– Показатели окружность талии

Показатели	Окружность талии у мужчин, см	Окружность талии у женщин, см
Нормальная масса тела	<94	<80
Избыточная масса тела	94-101,9	80-87,9
Ожирение	>102	>88

### 2.3.2 Методы оценки степени тяжести и эффективности терапии псориаза

Критериями оценки эффективности терапии являлись: оценка индекса PASI (Psoriasis area severity index – индекс распространенности и тяжести псориаза), BSA (Body Surface Area – площадь пораженной псориазом кожи), DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологический индекс качества жизни).

Для определения степени тяжести псориаза использован стандартизованный и воспроизводимый метод оценки – индекс PASI (Psoriasis Area And Severity Index). Оценка PASI проведена из расчётных данных: лёгкая степень до 9,9 баллов PASI, средняя степень – от 10 до 19,9 баллов, тяжёлая – 20 – 72 баллов.

Для оценки терапевтической эффективности использовали показатель регресса индекса PASI, который рассчитывался по формуле:  $100\% - ((\text{PASI после лечения} \times 100\%) / \text{PASI до лечения})$ . Под клиническим выздоровлением и значительным улучшением понимали снижение PASI на 75 – 100% от исходного; под умеренным улучшением – снижение PASI на 50 – 74%; под незначительным улучшением – снижение PASI на фоне терапии на 0 – 49%, ухудшением – увеличение PASI от исходного [28].

Для оценки влияния псориаза на качество жизни пациентов и оценки эффективности терапии применяли Дерматологический Индекс Качества Жизни (The Dermatology Life Quality Index (DLQI)). До и после терапии пациенты сами оценивали свое состояние от 0 до 30 баллов (анкета состояла из 10 вопросов), общее количество баллов суммировалось.

### **Оценка активности и влияния терапии на псориатический артрит**

Оценка псориатического артрита проводилась ревматологом. Оценивали число болезненных суставов и число припухших суставов, дистальные межфаланговые суставы стоп не учитывали. Для оценки активности псориатического артрита пациентом, а также выраженности боли, использовали Визуальную Аналоговую Шкалу (ВАШ 0– 100 мм). Ответ на терапию оценивали пациенты по специально разработанному для псориатического артрита критериям PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), а также критериям EULAR.

Улучшение:

1. уменьшение общей оценки активности псориатического артрита пациент/врач на  $\geq 1$  пункт;
2. уменьшение ЧБС/ЧПС на  $\geq 30\%$ .

Оценка эффективности терапии псориатического артрита основывалась на оценке индекса DAS (Disease Activity Score – оценка активности заболевания), а также критериям EULAR.

#### Формулы DAS

$$DAS = 0,54 \times \sqrt{IP} + 0,065 \times (ЧПС) + 0,330 \times \ln(COЭ) + 0,0072 \times (OЗП),$$

где IP – индекс Ричи, ЧПС – число припухших суставов из 66, COЭ – скорость оседания эритроцитов (по Вестергрену), OЗП – общая оценка активности псориатического артрита больным, ВАШ, мм.

Пороговые значения DAS для определения активности псориатического артрита: высокая активность –  $DAS > 3,7$ , умеренная –  $DAS > 2,4 \leq 3,7$ , низкая –  $DAS \leq 2,4$ .

Критерии ответа на терапию EULAR: уменьшение DAS по сравнению с исходным на  $\leq 0,6$  – нет ответа; изменение DAS от 0,6 до 1,2 – удовлетворительный ответ; уменьшение DAS на  $> 1,2$  – хороший ответ.

Влияние терапии на псориатический спондилит оценивали на основании изменения индекса активности Анкилозирующего Спондилита BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – опросник состоит из 6 вопросов, для ответа используется числовая рейтинговая шкала от 0 («очень хорошо») до 10 («очень плохо»).

Уменьшение BASDAI на 50% (BASDAI 50) свидетельствует о наличии ответа на терапию.

Для оценки общесоматического профиля назначались обследования и консультации у смежных специалистов: ревматолога, терапевта, кардиолога, фтизиатра (рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, диаскин-тест), эндокринолога, онколога, гастроэнтеролога, гинеколога.

### 2.3.3 Лабораторные методы исследования

В ходе терапии проводилось исследование белкового, липидного, пуринового и углеводного обменов. Кровь для исследования забирали натошак из локтевой вены пациента с соблюдением правил асептики.

Всем больным был проведён комплекс динамических лабораторных исследований: определение в сыворотке крови липидного спектра: холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ); маркеров воспаления: С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Исследование проведено путём фотодиметрических (ХС, ХС-ЛПВП, ТГ) и турбидиметрических (ХС-ЛПНП, СРБ, индекс атерогенности) методов; для определения нарушений пуринового обмена определяли показатели мочевой кислоты на анализаторе биохимическом модульном Stat Fax 3300 (Awareness Technology, Inc., США) на реагентах той же фирмы. Референсные значения, представленные в таблице 2.3, получены в лаборатории ООО «ГЕМОТЕСТ ЛИДЕР» путем проведения популяционного анализа; прибор, реагенты и условия проведения были одинаковыми.

Для оценки инсулинорезистентности использован индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Он рассчитывался по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натошак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натошак (ммоль/л)} / 22,5$ . Референсные значения, представленные в таблице 2.3, 2.4, получены в лаборатории ООО «ГЕМОТЕСТ ЛИДЕР».

Таблица 2.3 – Референсные значения биохимических показателей

Показатель	Референсный интервал	Ед.изм.
Холестерин	0-5,2	ммоль/л
Триглицериды	0-2,25	ммоль/л
ХС-ЛПВП	1,03-1,55	ммоль/л
ХС-ЛПНП	0-3,3	ммоль/л
Индекс атерогенности	2,2-3,5	у.е.
СРБ	0-1	мг/л
СОЭ	М 2 – 15	мм/ч
	Ж 2 – 20	мм/ч
Мочевая кислота	М 202,3 - 416,5	мкмоль/л
	Ж 142,8 - 339,2	мкмоль/л

Таблица 2.4 – Референсные значения для определения инсулинорезистентности

Оценка уровня глюкозы в крови		
Показатель	Ед.изм.	Признак
От 3,9 до 5,5	ммоль/л	Нормальный уровень
От 5,6 до 6,9	ммоль/л	Повышенный уровень (преддиабет)
7 и выше	ммоль/л	Диабет
Инсулин		
2,6 - 24,9	мкЕд/мл.	
Индекс инсулинорезистентности (НОМА IR)		
Для лиц от 20 до 60 лет: 0 - 2,7.		

### 2.3.4 Определение генных полиморфизмов

Работа по определению молекулярно-генетического полиморфизма выполнена под руководством ведущего научного сотрудника Малого К.Д. на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. ДНК выделяли с помощью фенол-хлороформной методики. Однонуклеотидные полиморфизмы исследуемых маркеров определяли, используя методику аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентными

зондами. Синтез праймеров и зондов осуществлен в научно-производственной компании «Синтол» (Москва), их последовательности представлены в таблице 2.5.

Определение генных полиморфизмов выполняли с помощью аллель-специфической ПЦР в реальном времени на приборе «CFX-96» фирмы «BioRad Laboratories» (Соединенные Штаты Америки). Реакция проводилась в объеме 25 мкл, режим амплификации: 1×95°/5 с, 45×(95°/15 с – 58°/50 с).

Таблица 2.5 – Последовательность праймеров и зондов к генным полиморфизмам

Ген	Полиморфизм	Праймеры и зонды
Лептин	G(-2548)A	Праймеры
		F 5`-cctgtaattttcccatgagaac-3`
		R 5`-tgcaacatctcagcacttag-3`
		Зонды
		5`-FAM-cgtgccccgacagggttgcgctgatcggcacg-BHQ1
		5`-R6G-cgtgccccgacagggttgcactgatcggcacg-BHQ
Адипонектин	G(276)T	Праймеры
		F 5`caggaagaatgtttctg
		R 5`agaggaatcagaatatgaa
		Зонды
		5`FAM-atataaactatatgaaggcattcattattaactaa-BHQ
		5` R6G-atataaactatatgaagtcattcattattaactaa-BHQ
Рецептор адипонектина R2	A(219)T	Праймеры
		F 5`acgaagaggtgataatga
		R 5`atagtagtagtagtagtagtagtag
		Зонды
		5`FAM -aatgtggaggaagtggcagagg-BHQ
		5`R6G -aatgtggaggatgtggcagagg-BHQ

Пациенты с метаболическим синдромом консультированы эндокринологом, производилась оценка антропометрических показателей, результатов

биохимических исследований с назначением коррекции метаболического профиля в виде: индивидуальной диеты, соблюдения режима, приема препаратов (метформина и сибутрамина).

### **2.3.5 Методы статистической обработки данных**

Анализ данных производился в программах Microsoft Excel XP, STATISTICA 7.0, MedCalc. Анализ данных на нормальное распределение был произведён при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Тьюки, Д Агостина-Пирсона. Параметрические данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Непараметрические данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов. Сравнение групп проводилось с помощью критерия Стьюдента, двухфакторного дисперсионного анализа с повторениями по Фишеру. При сравнении групп друг с другом по количественным признакам использовали U-тест Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при значении уровня достоверности ниже 0,05 ( $p < 0,05$ ).

### ГЛАВА 3

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕАПИИ ПРЕПАРАТОМ УСТЕКИНУМАБ

В ГБУЗ РК «Клиническом кожно-венерологическом диспансере» проведено обследование и лечение генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб 68 пациентов с диагнозом: распространенный вульгарный псориаз, среднетяжелой, тяжелой степени тяжести.

### 3.1 Клинико-anamнестическая характеристика больных, находящихся на генно-инженерной биологической терапии препаратом устекинумаб

На терапии находилось 68 пациентов, на основании физиологических параметров у 53% больных регистрировалось ожирение. В ходе лечения наблюдалось снижение терапевтической эффективности у пациентов с метаболическим синдромом, что послужило основанием для дальнейшего комплексного клинико-антропометрического, биохимического обследования больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, с выявлением метаболического синдрома и его коррекцией, на терапии генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб.

На I этапе проводилось распределение больных по возрасту, полу, массе тела в две группы. В исследование вошли больные в возрасте от 18 до 68 лет. Распределение по полу: 22 женщины (32,0%) и 46 мужчин (68,0%) (рисунок 3.1). 62% пациентов жители города, 38% – жители сельской местности.



Рисунок 3.1 – Гендерное распределение больных псориазом

Распределение по социальному статусу: рабочие – 30,0%, служащие – 39,0%, безработные – 15,0%, пенсионеры – 16,0%, учащиеся – 0% (рисунок 3.2).

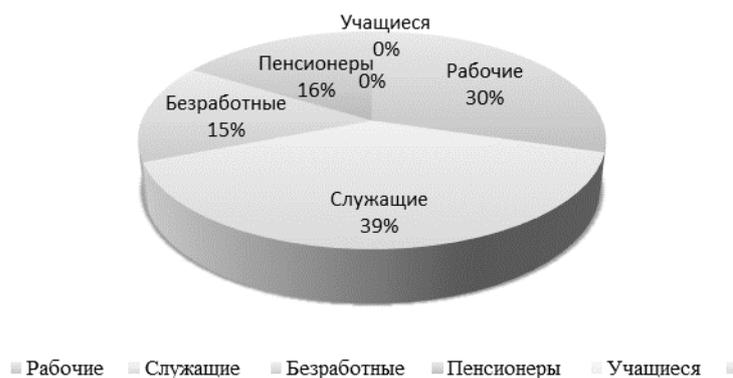


Рисунок 3.2 – Распределение пациентов по социальному статусу

При анализе факторов, влияющих на возникновение псориаза, следует отметить, что из 32 пациентов I-й группы 23 (71,8%) указывали на начало заболевания, связанное с психотравмирующими ситуациями, 6 (18,8%) больных на перенесенные инфекционно-вирусные заболевания, 3 (9,4%) больных на травмы, оперативные вмешательства, прием медикаментов.

Из 36 пациентов II-й группы связь начала заболевания с психоэмоциональным стрессом была установлена только у 7 (19,4%) пациентов, перенесенные инфекционно-вирусные заболевания – у 2 (5,5%) больных. У большинства пациентов установить причину начала заболевания не представлялось возможным.

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 68 лет; в I-й группе чаще встречались больные в возрастном диапазоне от 18 – 40 лет, во II-й группе – от 41 до 60 лет (таблица 3.1, рисунок 3.3).

Таблица 3.1 – Распределение больных псориазом по возрасту

Возраст группа	18 – 30 (n=1)	31–40 (n=24)	41–50 (n=27)	51–60 (n=13)	61 и старше (n=3)	Всего (n=68)
I-я группа	1 (3,0%)	18 (56,0%)	8 (25,0%)	4 (13,0%)	1 (3,0%)	32
II-я группа	-	6 (16,0%)	19 (53,0%)	9 (25,0%)	2 (6,0%)	36

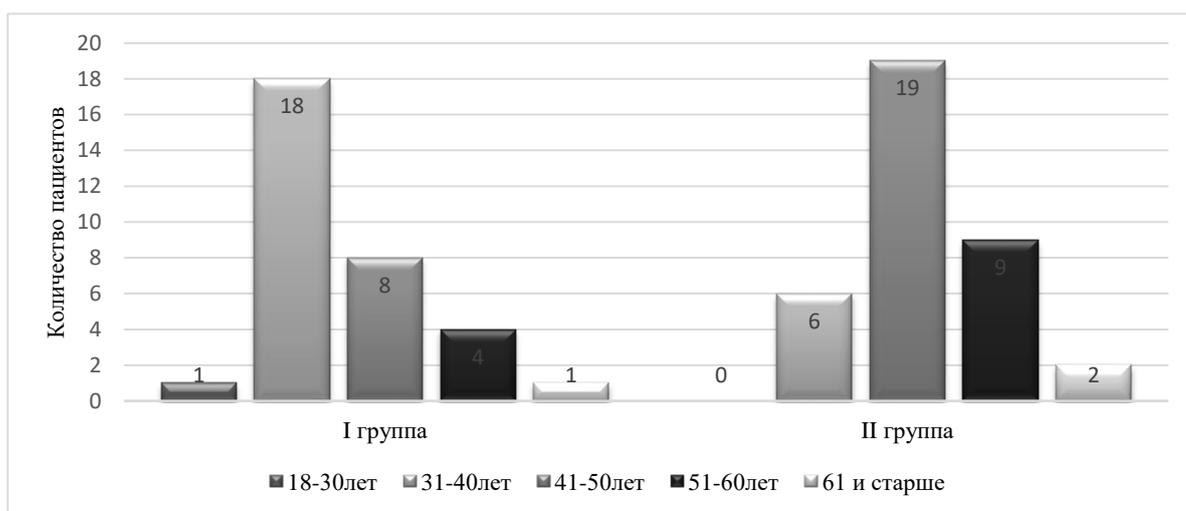


Рисунок 3.3 – Распределение больных псориазом по возрасту

При сборе генеалогического анамнеза было установлено, что псориаз у родственников I и II степени родства выявлен у 26 пациентов (81,3%) I-й группы и лишь 14 пациентов (39,0%) II-й группы.

При опросе пациентов II-й группы выявлено, что у 29 (80,5%) первоначально наблюдался метаболический синдром, а затем появился псориаз и лишь у 7 (19,5%) первоначально отмечался псориаз, а затем проявления метаболического

синдрома.

Пик начала заболевания у больных I-й группы приходился, преимущественно, на юношеский и молодой возраст от 9 до 35 лет. Наибольшее количество больных II-й группы указывало на начало заболевания в зрелом возрасте от 41 до 59 лет (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Дебют заболевания у больных псориазом с и без метаболического синдрома

Возраст группа	До 9 лет (n=2)	10–20 (n=21)	21–30 (n=14)	31–40 (n=3)	41–50 (n=24)	51 и старше (n=4)
I-я группа (n=32)	2 (6,3%)	18 (56,2%)	10 (31,2%)	2 (6,3%)	–	–
II-я группа (n=36)	–	3 (8,3%)	4 (11,1%)	1 (2,8%)	24 (66,7%)	4 (11,1%)

Все больные I-й группы неоднократно получали амбулаторное и стационарное лечение, 12 (33,3%) пациентов получали санаторно-курортное лечение. Эффективность предыдущего лечения (метотрексат, циклоспорин) была кратковременна у 25 больных (78,0%), не отмечали положительного эффекта от лечения – 7 больных (22,0%). Частота рецидивов у 7 больных (21,8%) – 4 раз в год; у 5 больных (15,7%) – 5 раз в год, у 20 больных (62,5%) – непрерывно-рецидивирующее течение.

Из 36 больных псориазом II-й группы с метаболическим синдромом всем пациентам неоднократно проводилось стационарное и амбулаторное лечение, 16 (44,4%) из них получали санаторно-курортное лечение.

Эффективность предыдущего лечения (метотрексат, циклоспорин) была кратковременна у 6 больных (16,6%), с уменьшением инфильтративно-воспалительного компонента и уменьшением площади поражения, рецидивом

через 1–2 месяцев.

Не отмечали положительного эффекта от лечения 30 больных (83,3%). Кроме того, дерматоз характеризовался торпидностью к проводимой системной иммуносупрессивной терапии, незначительным уменьшением инфильтрации в области поражения, быстрым рецидивированием и прогрессированием заболевания.

Частота рецидивов у 5 больных (13,9%) – 5–6 раз в год, у 31 пациента (86,1%) непрерывно-рецидивирующее течение.

Все больные получали системные иммуносупрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин). Ранее 29 (90,6%) пациентов I-й группы находились на терапии метотрексатом, 3 (9,4%) получали терапию циклоспорином, 8 (25,0%) получали системные глюкокортикостероиды, 27 (84,0%) – нестероидные противовоспалительные препараты.

Терапию метотрексатом ранее получали 35 (97,2%) пациентов II-й группы, 1 (2,8%) пациент – циклоспорином, 8 (22,0%) больных получали системные глюкокортикостероиды и 32 (89,0%) – нестероидные противовоспалительные препараты. Выявлено, что непереносимость и неэффективность терапии метотрексатом была выше в группе больных псориазом с МС (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Предшествующая системная базисная терапия

Препараты	I-я группа (n=32)	II-я группа (n=36)
Метотрексат:	29 (90,6%)	35 (97,2%)
Непереносимость	5 (15,6%)	7 (19,4%)
Неэффективность	24 (75,0%)	28 (77,7%)
Ацитретин	-	-
Циклоспорин	3 (9,4%)	1 (2,8%)
Системные глюкокортикостероиды	8 (25,0%)	8 (22,0%)
Нестероидные противовоспалительные препараты	27 (84,0%)	32 (89,0%)

6 (19,0%) пациентов I-й группы без метаболического синдрома ранее лечились тофацитинибом, 4 (12,0%) – адалимумабом.

3 (8,0%) больных II-й группы ранее получали терапию препаратом тофацитиниб, 9 (25,0%) – адалимумаб (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Предшествующая биологическая терапия

	I-я группа (n=32)	II-я группа (n=36)
Инфликсимаб	-	-
Тофацитиниб	6 (19,0%)	3 (8,0%)
Адалимумаб	4 (12,0%)	9 (25,0%)

В связи с непрерывно-рецидивирующим течением псориаза, распространенностью процесса, тяжестью заболевания, неэффективностью и непереносимостью системной иммуносупрессивной терапии больным обеих групп была назначена терапия генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб.

Большой интерес представлял анализ преимущественной локализации высыпаний и установление клинических особенностей дерматоза у больных псориазом с метаболическим синдромом. Как видно из представленных данных таблицы 3.5, область поражения туловища, верхних и нижних конечностей, кожи лица и головы в обеих группах практически не различалась в процентном соотношении. Область поражения разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов и ногтевых пластинок была вовлечена в меньшей степени у больных II-й группы (23 (63,9%) и 17 (47,2%)), чем в I-й (31 (96,8%) и 25 (78,1%)). В тоже время поражение крупных складок 32 (88,9%) и кожи половых органов 6 (16,6%) выше во II-й группе больных по сравнению с I-й группой (9 (28,1%) и 2 (6,2%), соответственно) (таблица 3.5).

При псориазе высока распространенность коморбидных состояний: метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2

типа, болезнь Крона и др. Наличие коморбидностей увеличивает тяжесть заболевания у больных псориазом [239], что послужило основанием для особого внимания при сборе анамнеза на наличие коморбидной патологии у больных псориазом.

Таблица 3.5 – Преимущественная локализация высыпаний в обеих группах больных псориазом

Локализация процесса	Количество больных	
	I-я группа n=32	II-я группа n=36
Туловище	32 (100%)	36 (100%)
Разгибательные поверхности локтевых и коленных суставов	31 (96,8%)	23 (63,9%)
Верхние конечности	24 (75,0%)	28 (77,8%)
Нижние конечности	30 (93,7%)	33 (91,6%)
Кожа лица и волосистой части головы	23 (71,8%)	29 (80,5%)
Кожа половых органов	2 (6,2%)	6 (16,6%)
Крупные складки кожи	9 (28,1%)	32 (88,9%)
Ногтевые пластинки	25 (78,1%)	17 (47,2%)

Анализ коморбидной патологии показал, что у пациентов II-й группы с метаболическим синдромом кардиоваскулярные заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов) встречались в два раза чаще, чем у больных псориазом без метаболического синдрома (32 (88,9%) и 14 (43,7%), соответственно) (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Наличие коморбидной патологии у больных псориазом

Заболевания	Количество больных	
	I-я группа n=32	II-я группа n=36
Заболевания сердечно-сосудистой системы	14 (43,7%)	32 (88,9%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	22 (68,7%)	25 (69,4%)
Заболевания гепатобилиарной системы	13 (40,6%)	23 (64,0%)
Заболевания эндокринной системы	11 (34,3%)	29 (80,5%)
Заболевания почек и мочевыделительной системы	15 (46,8%)	12 (33,3%)
Нарушение пуринового обмена (подагра)	3 (9,3%)	16 (44,4%)
Заболевания органов дыхания	9 (28,1%)	12 (33,3%)

Интересно и то, что у больных I-й группы, без признаков метаболического синдрома, встречалась патология сердечно-сосудистой системы у 14 (43,7%) (рисунок 3.4).



Рисунок 3.4 – Коморбидная патология, выявленная у пациентов больных псориазом

При изучении анамнеза и проведении дополнительных исследований (биохимических и инструментальных) было установлено, что у больных II-й группы частота калькулезного холецистита, дискинезии желчевыводящих путей, жирового гепатоза печени отмечалась в 1,5 раза чаще, чем у больных псориазом I-

й группы (23 (64,0%) и 13 (40,6%), соответственно) ( $p < 0,01$ ). Патология со стороны эндокринной системы, в частности: инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз, превышали в 2,5 раза во II-й группе больных по сравнению с I-й группой (29 (80,5%) и 11 (34,3%), соответственно) ( $p < 0,001$ ).

Кроме того, при исследовании уровня мочевой кислоты у 16 (44,4%) пациентов II-й группы отмечали повышение ее концентрации, что позволило выделить подагру как сопутствующую патологию у больных с метаболическим синдромом, тогда как у больных I-й группы подагра выявлена всего у 3 (9,3%) пациентов.

У больных псориазом с метаболическим синдромом чаще встречалась патология со стороны желудочно-кишечного тракта (хеликобактерный гастрит, колиты, язвенная болезнь в стадии ремиссии) по сравнению с пациентами без метаболического синдрома 25 (69,4%) и 23 (68,7%), соответственно.

Заболевания органов дыхания (пневмония в анамнезе, хронический бронхит, гайморит, тонзиллит) были зарегистрированы у 9 (28,1%) пациентов I-й группы и у 12 (33,3%) больных II-й группы ( $p < 0,05$ ).

В исследование включались больные со среднетяжелой, тяжелой степенью тяжести псориаза индекс PASI: у больных I-й группы составил  $29,7 \pm 9,33$  в среднем, а во II-й группе –  $32,1 \pm 11,2$  (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Распределение больных псориазом в зависимости от показателей индекса PASI

	I-я группа, абс. n=32	II-я группа, абс. n=36
Индекс PASI ( $M \pm m$ )	$29,7 \pm 9,33$	$32,1 \pm 11,2^*$

Примечание. \* – различия между больными псориазом, с и без метаболического синдрома,  $p > 0,05$ .

Высыпания на коже были представлены наличием на инфильтрированном гиперемизированном фоне папул и бляшек, сливающихся между собой в обширные очаги, разнообразные по очертанию, с серебристо-белым шелушением на поверхности. Цвет элементов варьировал от ярко- или темно-красного до

застойно-синюшного (чаще на нижних конечностях). При поскабливании папул выявлялись три характерных симптома псориатической триады: «стеаринового пятна», «терминальной пленки», «кровавой росы». Псориаз крупных складок характеризовался наличием гладких, блестящих, слегка влажных, резко ограниченных папулезных и бляшечных элементов. Поражения ногтевых пластинок выявлены у 17 (47,2%) больных II-й группы, у 25 (78,1%) больных I-й группы и включали симптом масляного пятна, симптом «наперстка», онихолизиса. Причем поражение начиналось, как правило, с дистального или латерального края ногтя.

Отличительными особенностями характеристики клинических проявлений у больных II-й группы явилось: выраженная инфильтрация как в прогрессирующей, так и в стационарной стадиях, образование плотных чешуйко-корок, преимущественное расположение в области крупных складок и кожи гениталий, более редкое поражение ногтевых пластинок.

Учитывая проведенный анализ, необходимо подчеркнуть, что клинические проявления псориатического процесса во многих чертах сходны, но у больных с метаболическим синдромом имелись некоторое различия. К таковым можно отнести: дебют заболевания в основном после 40 лет, слабая связь с семейным анамнезом, непрерывно-рецидивирующее течение, резистентность к проводимой терапии.

Многие отечественные и зарубежные авторы утверждают, что терапию псориаза существенно усложняет наличие коморбидной патологии, в частности, наиболее часто встречающегося метаболического синдрома, включающего комплекс расстройств, способствующие активации хронического системного субклинического воспаления.

Это и явилось основанием для комплексного обследования пациентов с целью определения клинических, биохимических особенностей проявления псориаза у больных с метаболическим синдромом, все больные подвергались тщательному анализу по выявлению нарушений метаболического профиля.

Сравнительная характеристика исследуемых больных псориазом I-й и II-й

групп при первом осмотре представлена в таблице 3.8.

Установлено (таблица 3.8), что у больных II-й группы имеет место повышение ИМТ, которое укладывалось в диапазон, характерный для ожирения I-II степени. При этом нами учитывалось, что проявляющийся абдоминальным ожирением повышенный ИМТ и увеличение окружности талии у мужчин  $\geq 94$  см, у женщин 80 см и выше, являются одними из основных признаков метаболического синдрома.

Во II-ю группу включались также пациенты, имеющие нарушение толерантности к глюкозе, мягкую артериальную гипертензию (таблица 3.8). Пациенты принимали антигипертензивную терапию, назначенную кардиологом (кроме  $\beta$ -блокаторов). Если возникала необходимость в замене препарата, она проводилась после консультации кардиолога.

Таблица 3.8 – Сравнительная характеристика больных I-й и II-й групп при первом осмотре

Показатель	Статистический показатель	Ед.измер.	I-я группа n = 32	II-я группа n = 36
ИМТ	$M \pm m$	-	$25,05 \pm 2,7$	$33,9 \pm 4,8^*$
ОТ/ОБ (степень абдоминального ожирения)	$M \pm m$	-	$0,80 \pm 0,10$	$0,95 \pm 0,08$
Систолическое артериальное давление (САД)	$M \pm m$	мм рт. ст.	$128 \pm 9$	$149 \pm 8^*$
Диастолическое артериальное давление (ДАД)	$M \pm m$	мм рт. ст.	$72 \pm 6$	$96 \pm 4^*$
Уровень глюкозы в крови натощак	$M \pm m$	ммоль/л	$4,8 \pm 0,24$	$7,8 \pm 0,13^*$
Уровень глюкозы в крови, (через 2 ч после нагрузки)	$M \pm m$	ммоль/л	$6,1 \pm 0,8$	$9,2 \pm 0,9^*$
Уровень общего холестерина	$M \pm m$	ммоль/л	$5,2 \pm 0,11$	$5,89 \pm 0,09$
Уровень триглицеридов	$M \pm m$	ммоль/л	$1,04 \pm 0,05$	$2 \pm 0,1^*$
ХС ЛПВП	$M \pm m$	ммоль/л	$1,58 \pm 0,04$	$0,83 \pm 0,03^*$
Индекс атерогенности	$M \pm m$	-	$2,3 \pm 0,12$	$5,02 \pm 0,08^*$

Примечание. \* – различия между больными псориазом, с и без метаболического синдрома,  $p < 0,05$ .

Больным в обязательном порядке проводилось измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС), массы тела и окружности талии, определение уровня глюкозы в плазме крови натощак и через 2 часа после нагрузки 75 мг глюкозы, регистрация любых нежелательных явлений.

Рекомендации по изменению образа жизни включали в себя: физические нагрузки умеренной интенсивности (с учетом кардионагрузки), гипокалорийная диета, разработанная совместно с эндокринологом, частое дробное питание.

### **3.2 Результаты генотипирования образцов ДНК**

Установлено, что хроническое субклиническое системное воспаление при МС играет значимую роль в нарушениях обмена веществ. В основе патогенеза псориаза, атеросклероза и абдоминального ожирения лежит дисбаланс цитокинов Т-хелперов 1 и 17 типа. Жировая ткань является активным эндокринным органом, секретирующим различные медиаторы воспаления, включающие гормоноподобные молекулы – адипокины и некоторые провоспалительные цитокины – интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , IL-6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [20, 50, 51].

Лептин – пептидный гормон жировой ткани, обладающий провоспалительными свойствами и являющийся одним из ведущих факторов в формировании инсулинорезистентности. Он может играть значимую роль в развитии абдоминального ожирения и более тяжелом течении псориаза.

Адипонектин – противовоспалительный полипептид, секретируемый адипоцитами и действующий как инсулин-сенситизирующий гормон. Обнаружена ассоциация между снижением уровня адипонектина в сыворотке крови и увеличением массы тела, а также ускорением развития атеросклероза. У больных псориазом с МС уровень адипонектина ниже, чем у больных псориазом без метаболического синдрома [33, 95].

Ранее МС рассматривался с позиции приобретенных нарушений обмена веществ. В последнее десятилетие получены данные о наследуемом характере развития абдоминального ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии. В связи с этим можно предположить наличие общих генетических детерминант у псориаза и абдоминального ожирения [43, 48, 156, 264], что и послужило основанием для изучения встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов G(-2548)A (rs7799039) гена лептина, G(276)T (rs1501299) адипонектина и A(+219)T (rs11061971) рецептора адипонектина-2 у больных псориазом, страдающих абдоминальным ожирением и у больных псориазом без него.

Нами обследовано 227 больных псориазом: 114 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) $<30$  кг/м<sup>2</sup> (средний возраст  $44,5\pm 14,8$  лет, 67/114 (58,8%) мужчин и 47/114 (41,2%) женщин); 113 пациентов с ИМТ $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> (средний возраст  $46,1\pm 13,9$  лет, 70/113 (61,9%) мужчин и 43/113 (38,1%) женщины). В качестве контроля обследовали 100 практически здоровых лиц с ИМТ $<30$  кг/м<sup>2</sup> (средний возраст  $42,1\pm 13,4$  лет, 59/100 (59%) мужчин и 41/100 (41%) женщина).

### 3.2.1. Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфного гена лептина G(-2548)A

Встречаемость генотипов AA, AG и GG полиморфизма G(-2548)A гена лептина у больных псориазом (с ИМТ $<30$  и ИМТ $\geq 30$ ), в целом, (32/227 (14,1%), 104/227 (45,8%) и 91/227 (40,1%), соответственно) и здоровых людей (17/100 (17%), 52/100 (52%) и 31/100 (31%), соответственно) не имела статистически значимых различий (табл. 3.1.1).

Таблица 3.2.1.1 – Распределение аллелей и генотипов полиморфизма G(-2548)A гена лептина у больных псориазом с абдоминальным ожирением, без него и здоровых лиц

Группа	Частота генотипов, абс. (%)				Частота аллелей, абс. (%)		
	AA	AG	GG	Всего:	A	G	Всего:
Больные псориазом с ИМТ<30 кг/м <sup>2</sup>	10 (8,8)*	48 (42,2)	56 (49,1)*	114 (100)	68 (29,8)*	160 (70,2)	228 (100)
Больные псориазом с ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup>	22 (19,5)*	56 (49,6)	35 (31)*	113 (100)	100 (44,2)*	126 (55,8)	226 (100)
Больные псориазом всего	32 (14,1)	104 (45,8)	91 (40,1)	227 (100)	168 (37)	286 (63)	454 (100)
Здоровые лица	17 (17)	52 (52)	31 (31)	100 (100)	87 (43,5)	113 (56,5)	200 (100)

*Примечание:* \* – статистически значимые различия между больными псориазом с абдоминальным ожирением и без абдоминального ожирения,  $p < 0,05$ .

Анализ распределения генотипов данного полиморфизма среди больных псориазом выявил повышение частоты генотипа AA среди пациентов с ИМТ≥30 кг/м<sup>2</sup> в сравнении с больными с ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup> 22/113 (19,5%) и 10/114 (8,8%), соответственно (OR=2,51, 95% CI: 1,13–5,59, Se=0,89, Sp=0,63;  $p < 0,05$ ). Частота аллеля A у пациентов с ИМТ≥30 кг/м<sup>2</sup> была выше, чем у пациентов с ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup> 100/226 (44,2%) и 68/228 (29,8%), соответственно (OR=1,87, 95% CI: 1,27–2,75, Se=0,88, Sp=0,66;  $p < 0,05$ ) (таблица 3.1).

Генетическая гетерогенность сравниваемых подгрупп была исключена соответствием распределения исследуемых генотипов равновесию Харди-Вайнберга. Распределение частот генотипов полиморфизма G(-2548)A гена лептина в выборках «случаев» (больные псориазом с ИМТ≥30) и «контролей» (больные псориазом с ИМТ<30) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, о

чем свидетельствует уровень значимости  $p > 0,05$  (тест  $\chi^2$ -квadrat, степень свободы=1) для каждой группы (табл. 3.1.2, 3.1.3).

Таблица 3.2.1.2 – Тест Харди-Вайнберга для подгруппы больных псориазом с ИМТ $\geq$ 30

Генотипы	Больные псориазом с ИМТ $\geq$ 30	HWE	$\chi^2$	<i>p</i>
	n=113			
AA	0,195	0,196	0,00	1
AG	0,496	0,493		
GG	0,310	0,311		

Таблица 3.2.3 – Тест Харди-Вайнберга для подгруппы больных псориазом с ИМТ<30

Генотипы	Больные псориазом с ИМТ<30	HWE	$\chi^2$	<i>p</i>
	n = 114			
Генотип A/A	0,088	0,089	0,00	1
Генотип A/G	0,421	0,419		
Генотип G/G	0,491	0,492		

Учитывая выполнение условий равновесия Харди-Вайнберга и для «случаев», и для «контролей» распределение аллелей полиморфизма G(-2548)A гена лептина в подгруппах больных псориазом с ИМТ<30 и с ИМТ $\geq$ 30 было проанализировано в мультипликативной модели наследования (табл. 3.1.4).

Таблица 3.2.1.4 – Результаты распределения полиморфных аллелей гена лептина G(-2548)A у больных псориазом с ИМТ<30 и ИМТ≥30 в мультипликативной модели наследования

Аллели	Больные псориазом с ИМТ≥30	Больные псориазом с ИМТ<30	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
	n=113	n=114			значение	95% CI
A	0,442	0,298	10,13	0,001	1,87	1,27-2,75
G	0,558	0,702			0,54	0,36-0,79

Оценочный тест для анализа изменения степени ассоциации между генотипом полиморфного гена лептина G(-2548)A и предрасположенностью к развитию абдоминального ожирения в зависимости от количества полиморфных аллелей (тренд-тест Кохрана-Армитажа) проводили, используя аддитивную модель наследования (табл. 3.1.5). Данный тест показал статистически значимые различия между встречаемостью генотипов в сравниваемых подгруппах ( $p=0,002$ ), что свидетельствует о наличии тенденции к повышению степени ассоциации генотипа с риском развития абдоминального ожирения при увеличении в генотипе количества аллелей A.

Таблица 3.2.1.5 – Результаты распределения полиморфных аллелей гена лептина G(-2548)A у больных псориазом с ИМТ<30 и ИМТ≥30 в аддитивной модели наследования

Генотипы	Больные псориазом с ИМТ≥30	Больные псориазом с ИМТ<30	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
	n=113	n=114			значение	95% CI
AA	0,195	0,088	9,96	0,002	2,51	1,13-5,59
AG	0,496	0,421			1,35	0,80-2,28
GG	0,310	0,491			0,46	0,27-0,80

Для оценки прогностической значимости генотипирования мы произвели оценку таких статистических показателей, как относительный риск, чувствительность, специфичность, прогностичность положительного результата, прогностичность отрицательного результата.

Статистические показатели прогностической значимости метода генотипирования аллеля А полиморфизма G(-2548)А гена лептина с целью оценки риска развития псориаза представлены в таблице 3.1.6.

Таблица 3.2.1.6 – Прогностическая значимость генотипирования аллеля А полиморфизма G(-2548)А гена лептина при оценке риска развития псориаза

Статистические показатели	Значение	95% CI
Относительный риск	1,87	1,35-2,16
Чувствительность	0,88	0,82-0,96
Специфичность	0,66	0,64-0,68
Прогностичность положительного результата	0,65	0,63-0,68
Прогностичность отрицательного результата	0,70	0,66-0,74

На следующем этапе было выполнено попарное сравнение встречаемости генотипов полиморфизма G(-2548)А гена лептина в каждой из подгрупп больных псориазом со здоровыми людьми. Выявлены статистически значимые отличия в распределении генотипов у пациентов с псориазом без ожирения (AA – 10/114 (8,8%), AG – 48/114 (42,2%) и GG – 56/114 (49,1%)) и у здоровых людей (AA – 17/100 (17%), AG – 52/100 (52%) и GG – 31/100 (31%)) ( $p < 0,05$ ). Частота аллеля G у пациентов с псориазом без ожирения – 160/228 (70,2%) была выше, чем у здоровых людей – 113/200 (56,5%) ( $p < 0,05$ ).

При сравнении частоты генотипов в подгруппе больных псориазом с абдоминальным ожирением (AA – 22/113 (19,5%), AG – 56/113 (49,6%) и GG –

35/113 (31%)) и в группе здоровых людей (AA – 17/100 (17%), AG – 52/100 (52%) и GG – 31/100 (31%)) статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ). Встречаемость аллелей А и G в данных выборках – 100/226 (44,2%) и 126/226 (55,8%), 87/200 (43,5%) и 113/200 (56,5%), соответственно, была сходной ( $p>0,05$ ).

Анализ распределения генотипов в общей группе больных псориазом, объединяющей пациентов с ИМТ<30 и ИМТ≥30, (AA – 32/227 (14,1%), AG – 104/227 (45,8%) и GG – 91/227 (40,1%)) с группой здоровых лиц (AA – 17/100 (17%), AG – 52/100 (52%) и GG – 31/100 (31%)) не выявил статистически значимых различий ( $p>0,05$ ). Встречаемость аллелей А и G в сравниваемых группах (объединённая группа больных псориазом – 168/454 (37%) и 286/454 (63%), здоровые люди – 87/200 (43,5%) и 113/200 (56,5%)), не имела статистически значимых различий ( $p>0,05$ ).

Учитывая отсутствие статистически значимых различий между распределением аллелей и генотипов полиморфизма G(-2548)A гена лептина в объединённой группе больных псориазом и группе здоровых лиц, выявленное в подгруппе больных псориазом с ИМТ<30 увеличение частоты аллеля G не следует рассматривать как ассоциацию с предрасположенностью к псориазу. Несмотря на отсутствие гетерогенности в подгруппах больных псориазом с ИМТ<30 и с ИМТ>30 по распределению полиморфного гена лептина G(-2548)A (распределение генотипов в каждой из них соответствует равновесию Харди-Вайнберга), данные выборки формировались как «полярные» – с наличием абдоминального ожирения и без него, с чем, возможно, связаны выявленные различия в распределении аллелей и генотипов.

### 3.2.2. Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфного гена адипонектина G(+276)T

Встречаемость генотипов GG, GT и TT полиморфизма G(+276)T гена адипонектина у больных псориазом (с ИМТ<30 и ИМТ≥30), в целом, (110/227 (48,5%), 100/227 (44,1%) и 17/227 (7,5%), соответственно) и здоровых людей

(43/100 (43%), 48/100 (48%) и 9/100 (9%), соответственно) (использовалась мультипликативная модель наследования) не имела статистически значимых различий (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.2.1 – Распределение аллелей и генотипов полиморфизма G(+276)T гена адипонектина у больных псориазом с абдоминальным ожирением, без него и здоровых лиц

Группа	Частота генотипов, абс. (%)				Частота аллелей, абс. (%)		
	GG	GT	TT	Всего:	G	T	Всего :
Больные псориазом с ИМТ<30 кг/м <sup>2</sup>	51 (44,7)	47 (41,2)	16 (14)*	114 (100)	149 (65,4)	79 (34,6)*	228 (100)
Больные псориазом с ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup>	59 (52,2)	53 (46,9)	1 (0,9)*	113 (100)	171 (75,7)	55 (24,3)*	226 (100)
Больные псориазом всего	110 (48,5)	100 (44,1)	17 (7,5)	227 (100)	320 (70,7)	134 (29,3)	454 (100)
Здоровые лица	43 (43)	48 (48)	9 (9)	100 (100)	134 (67)	66 (33)	200 (100)

*Примечание:* \* – различия между больными псориазом, страдающих абдоминальным ожирением и без абдоминального ожирения,  $p < 0,05$ .

Распределение частот генотипов полиморфизма G(+276)T гена адипонектина в выборках «случаев» (больные псориазом с ИМТ≥30 и с ИМТ<30) и «контролей» (здоровые лица) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, о чем свидетельствует уровень значимости  $p > 0,05$  (тест  $\chi$ -квадрат, степень свободы=1) для каждой группы (табл. 3.2.2, 3.2.3).

Таблица 3.2.2.2 – Тест Харди-Вайнберга для группы больных псориазом (с ИМТ $\geq$ 30 и с ИМТ<30)

Генотипы	Больные псориазом с ИМТ $\geq$ 30 и ИМТ<30	HWE	$\chi^2$	<i>p</i>
	n = 227		0,47	0,49
Генотип GG	0,485	0,497		
Генотип GT	0,441	0,416		
Генотип TT	0,075	0,087		

Таблица 3.2.2.3 – Тест Харди-Вайнберга для группы здоровых лиц

Генотипы	Больные псориазом с	HWE	$\chi^2$	<i>p</i>
	n=100			
GG	0,430	0,449	0,42	0,52
GT	0,48	0,442		
TT	0,090	0,109		

При выполнении анализа распределения генотипов полиморфизма G(+276)T гена адипонектина выявлено значительное снижение частоты генотипа TT среди пациентов, страдающих псориазом с ИМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup> в сравнении с больными псориазом с ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup> – 1/113 (0,9%) и 16/114 (14%) соответственно (OR=0,05, 95% CI: 0,01–0,42, p<0,05).

Распределение частот генотипов гена адипонектина G (+276)T в выборке «контролей» (больные псориазом с ИМТ<30) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (тест  $\chi$ -квадрат, степень свободы=1, p>0,05) (Таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.2.4 – Тест Харди-Вайнберга для подгруппы больных псориазом с ИМТ<30

Генотипы	Больные псориазом с ИМТ<30	HWE	$\chi^2$	<i>p</i>
	n = 114		0,42	0,52
Генотип GG	0,447	0,427		
Генотип GT	0,412	0,453		
Генотип TT	0,140	0,120		

Распределение частот генотипов гена адипонектина G (+276)T в выборке «случаев» (больные псориазом с ИМТ $\geq$ 30) отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга ( $p<0,05$ ) (табл. 3.2.5).

Таблица 3.2.2.5 – Тест Харди-Вайнберга для подгруппы больных псориазом с ИМТ $\geq$ 30

Генотипы	Больные псориазом с ИМТ $\geq$ 30	HWE	$\chi^2$	<i>p</i>
	n=113			
GG	0,522	0,572	6,06	0,01
GT	0,469	0,368		
TT	0,009	0,059		

В связи с выявленным отклонением от равновесия Харди-Вайнберга в распределении частот выборки «случаев» (подгруппа больных псориазом с ИМТ $\geq$ 30), что может свидетельствовать о гетерогенности данной подгруппы по исследуемому полиморфизму, дальнейший статистический анализ распределения аллелей и генотипов в подгруппах больных псориазом мы не проводили.

### 3.2.3. Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфного гена рецептора адипонектина A(+219)T

Встречаемость генотипов AA, AT и TT полиморфизма A(+219)T гена рецептора адипонектина ADIPOR2 у больных псориазом (с ИМТ<30 и ИМТ≥30), в целом, (57/227 (25,1%), 79/227 (34,8%) и 91/227 (40,1%), соответственно) и здоровых людей (28/100 (28%), 24/100 (24%), 48/100 (48%), соответственно) не имела статистически значимых различий (табл. 3.3.1).

Таблица 3.2.3.1 – Распределение аллелей и генотипов полиморфизма ADIPOR2 A(+219)T гена рецептора адипонектина у больных псориазом с абдоминальным ожирением, без него и здоровых лиц

Группа	Частота генотипов, абс. (%)				Частота аллелей, абс. (%)		
	AA	AT	TT	Всего:	A	T	Всего:
Больные псориазом с ИМТ<30 кг/м <sup>2</sup>	15 (13,2)*	36 (31,6)	63 (55,3)	114 (100)	66 (28,9)*	162 (71,1)	228 (100)
Больные псориазом с ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup>	42 (37,2)*	43 (38,1)	28 (24,8)	113 (100)	127 (56,2)*	99 (43,8)	226 (100)
Больные псориазом всего	57 (25,1)	79 (34,8)	91 (40,1)	227 (100)	193 (42,5)	261 (57,5)	454 (100)
Здоровые лица	28 (28)	24 (24)	48 (48)	100 (100)	80 (40)	120 (60)	200 (100)

*Примечание:* \* – различия между больными псориазом, страдающих абдоминальным ожирением и без абдоминального ожирения,  $p < 0,05$ .

Анализ распределения генотипов данного полиморфизма выявил повышение частоты генотипа AA среди пациентов, страдающих псориазом с ИМТ≥30 кг/м<sup>2</sup> в сравнении с больными псориазом с ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup> 42/113 (37,2%) и 15/114 (13,2%), соответственно (OR=3,9, 95% CI: 2,01–7,58, Se=0,74, Sp=0,68;  $p < 0,05$ ). Частота аллеля A у пациентов с ИМТ≥30 кг/м<sup>2</sup> была выше, чем у

пациентов с ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup> 127/226 (56,2%) и 66/228 (28,9%), соответственно (OR=3,15, 95% CI: 2,13–4,64, Se=0,66, Sp=0,62; p<0,05) (табл. 3.3.1).

Генетическая гетерогенность сравниваемых подгрупп была исключена соответствием распределения исследуемых генотипов равновесию Харди-Вайнберга. Распределение частот генотипов полиморфизма А(+219)Т гена рецептора адипонектина в выборках «случаев» (больные псориазом с ИМТ≥30) и «контролей» (больные псориазом с ИМТ<30) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, о чем свидетельствует уровень значимости p>0,05 (тест  $\chi^2$ -квadrat, степень свободы=1) для каждой группы (табл. 3.3.2, 3.3.3).

Таблица 3.2.3.2 – Тест Харди-Вайнберга для подгруппы больных псориазом с ИМТ≥30

Генотипы	Больные псориазом с ИМТ≥30	HWE	$\chi^2$	p
	n=113			
АА	0,372	0,316	2,88	0,09
АТ	0,381	0,492		
ТТ	0,248	0,192		

Таблица 3.2.3.3 – Тест Харди-Вайнберга для подгруппы больных псориазом с ИМТ<30

Генотипы	Больные псориазом с ИМТ<30	HWE	$\chi^2$	p
	n = 114			
Генотип А/А	0,132	0,084	2,66	0,1
Генотип А/Т	0,316	0,411		
Генотип Т/Т	0,553	0,505		

Учитывая выполнение условий равновесия Харди-Вайнберга и для «случаев», и для «контролей» распределение аллелей полиморфизма А(+219)Т гена рецептора адипонектина в подгруппах больных псориазом с ИМТ<30 и с ИМТ≥30 были проанализированы в мультипликативной модели наследования (табл. 3.3.4).

Таблица 3.2.3.4 – Результаты распределения полиморфных аллелей гена рецептора адипонектина А(+219)Т у больных псориазом с ИМТ<30 и ИМТ≥30 в мультипликативной модели наследования

Аллели	Больные псориазом с ИМТ≥30	Больные псориазом с ИМТ<30	$\chi^2$	р	OR	
	n=113	n=114			значение	95% CI
А	0,562	0,289	34,48	$5 \times 10^{-9}$	3,15	2,13-4,64
Т	0,438	0,711			0,32	0,22-0,47

Оценочный тест для анализа изменения степени ассоциации между генотипом полиморфного гена рецептора адипонектина А(+219)Т и предрасположенностью к развитию абдоминального ожирения в зависимости от количества полиморфных аллелей (тренд-тест Кохрана-Армитажа) проводили, используя аддитивную модель наследования (табл. 3.3.5). Данный тест показал статистически значимые различия между встречаемостью генотипов в сравниваемых подгруппах ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о наличии тенденции к повышению степени ассоциации генотипа с риском развития абдоминального ожирения при увеличении в генотипе количества аллелей А.

Таблица 3.2.3.5 – Результаты распределения полиморфных аллелей гена рецептора адипонектина А(+219)Т у больных псориазом с ИМТ<30 и ИМТ≥30 в аддитивной модели наследования

Генотипы	Больные псориазом с ИМТ≥30	Больные псориазом с ИМТ<30	$\chi^2$	р	OR	
	n=113	n=114			значение	95% CI
АА	0,372	0,132	26,77	$2 \times 10^{-7}$	3,90	2,01–7,58
АТ	0,381	0,316			1,33	0,77–2,30
ТТ	0,248	0,553			0,27	0,15–0,47

Для оценки прогностической значимости генотипирования мы произвели оценку таких статистических показателей, как относительный риск, чувствительность, специфичность, прогностичность положительного результата, прогностичность отрицательного результата.

Статистические показатели прогностической значимости метода генотипирования аллеля А полиморфизма А(+219)Т гена рецептора адипонектина с целью оценки риска развития псориаза представлены в таблице 3.3.6.

Таблица 3.2.3.6 – Прогностическая значимость генотипирования аллеля А полиморфизма А(+219)Т гена рецептора адипонектина при оценке риска развития псориаза

Статистические показатели	Значение	95% CI
Относительный риск	1,94	1,54-2,45
Чувствительность	0,66	0,62-0,70
Специфичность	0,62	0,60-0,64
Прогностичность положительного результата	0,56	0,54-0,58
Прогностичность отрицательного результата	0,71	0,67-0,75

При выполнении попарного сравнения встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма A(+219)T гена рецептора адипонектина в каждой из подгрупп больных псориазом со здоровыми людьми, было выявлено снижение частоты генотипа AA у пациентов с псориазом без ожирения (AA – 15/114 (13,2%), AT – 36/114 (31,6%) и TT – 63/114 (55,3%)), у здоровых людей (AA – 28/100 (28%), AT – 24/100 (24%) и TT – 48/100 (48%) ( $p < 0,05$ ). Частота аллеля T у пациентов с псориазом без ожирения – 162/228 (71,1%) была выше, чем у здоровых людей – 120/200 (60%) ( $p < 0,05$ ).

При сравнении частоты генотипов в подгруппе больных псориазом с абдоминальным ожирением было выявлено увеличение частоты генотипа AA (AA – 42/113 (37,2%), AT – 43/113 (38,1%) и TT – 28/113 (24,8%)), в группе здоровых людей (AA – 28/100 (28%), AT – 24/100 (24%) и TT – 48/100 (48%)) выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Встречаемость аллеля T была выше у пациентов с псориазом, по сравнению со здоровыми людьми – 127/226 (56,2%) и 80/200 (40%), соответственно ( $p < 0,05$ ).

Анализ распределения генотипов в общей группе больных псориазом, объединяющей пациентов с ИМТ < 30 и ИМТ ≥ 30, (AA – 57/227 (25,1%), AT – 79/227 (34,8%) и TT – 91/227 (40,1%)) с группой здоровых лиц (AA – 28/100 (28%), AT – 24/100 (24%) и TT – 48/100 (48%)) не выявил статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Встречаемость аллелей A и T в сравниваемых группах (объединённая группа больных псориазом – 193/454 (42,5%) и 261/454 (57,5%), здоровые люди – 80/200 (40%) и 120/200 (60%)), не имела статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Учитывая отсутствие статистически значимых различий между распределением аллелей и генотипов полиморфизма A(+219)T гена рецептора адипонектина в объединённой группе больных псориазом и группе здоровых лиц и разнонаправленные отклонения встречаемости генотипов и аллелей в подгруппах больных псориазом с ИМТ < 30 и с ИМТ > 30, выявленные изменения не следует рассматривать как ассоциацию с риском развития псориаза. Данные выборки формировались как «полярные» – с наличием абдоминального ожирения

и без него, с чем, возможно, связаны выявленные различия в распределении аллелей и генотипов.

Таким образом, полученные нами данные показывают, что полиморфные гены липидного обмена вовлечены в развитие абдоминального ожирения у больных псориазом. Генетическое исследование полиморфизмов G(-2548)A гена лептина и гена рецептора адипонектина-2 A(+219)T у больных псориазом при дебюте заболевания позволит прогнозировать развитие абдоминального ожирения, что необходимо учитывать при индивидуальном подборе терапии и определении тактики ведения больного.

### **Выводы**

1. Выявлена ассоциация между развитием абдоминального ожирения у пациентов, страдающих псориазом и носительством аллеля A (OR=1,87, 95% CI: 1,27–2,75, Se=0,88, Sp=0,66;  $p<0,05$ ), генотипом AA (OR=2,51, 95% CI: 1,13–5,59, Se=0,89, Sp=0,63;  $p<0,05$ ) полиморфизма G(-2548)A гена лептина.
2. Обнаружена ассоциация между носительством аллеля A (OR=3,15, 95% CI: 2,13–4,64, Se=0,66, Sp=0,62;  $p<0,05$ ), генотипом AA (OR=3,9, 95% CI: 2,01–7,58, Se=0,74, Sp=0,68;  $p<0,05$ ) гена рецептора адипонектина-2 A(+219)T и риском развития абдоминального ожирения у больных псориазом.

## ГЛАВА 4

### ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ УСТЕКИНУМАБА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С И БЕЗ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Многочисленные исследования подтверждают существенную роль биохимических изменений в патогенезе псориаза, генетически детерминированного дерматоза, находящегося под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов окружающей среды. Так как, абдоминально ожирение и дислипидемия являются обратимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, целью исследования было установить влияние устекинумаба на метаболические параметры ожирения (ИМТ, дислипидемию, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию) и эффективность терапии. Нами было проведено комплексное клинико-биохимическое обследование больных вульгарным псориазом на терапии препаратом устекинумаб, с различной массой тела в прогрессирующей стадии заболевания.

В обеих группах реперскими точками отсчета оценки активности заболевания являлись 0, 24, 48, 72, 96, 120, 132, 144 недели терапии, эффективность оценивалась по следующим показателям: регресс PASI, оценка качества жизни (DLQI). Также оценивались острофазовые показатели (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), концентрации липопротеинов натошак в сыворотке крови, включая холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и триглицериды (ТГ), уровень глюкозы в крови. Рассчитывали показатель, отражающий степень риска развития сердечно-сосудистой патологии индекс атерогенности (общий холестерин – ЛПВП)/ЛПВП.

#### **4.1 Оценка эффективности терапии препаратом устекинумаб у больных среднетяжелым, тяжелым псориазом**

На 0-ой неделе терапии достоверного различия между группами по индексу PASI не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). На 24-ой неделе терапии PASI75 в I-й группе регистрировался у 31 (96,8%), во II-й – 33 (91,7%) ( $p < 0,05$ ). На 48-ой недели терапии у пациентов I-й группы PASI75 – 32 (100%), во II-й – 31 (86,1%) ( $p < 0,01$ ), на 72-ой неделе терапии PASI75 в I-й группе составил 31 (96,8%), во II-й – 30 (83,3%) ( $p < 0,01$ ), на 96-ой неделе терапии PASI75 в I-й группе регистрировался у 30 (93,7%), во II-й – 26 (72,2%) ( $p < 0,01$ ), на 120-ой неделе терапии PASI75 в I-й группе отмечалось у 31 (96,8%), во II-й группе – 28 (77,7%). На 144-ой неделе терапии PASI75 – у 32 (100%) пациентов I-й группы и у 31 (86,1%) пациента II-й группы (рисунок 4.1, 4.2).

На 24 неделе терапии PASI90 в I-й группе регистрировался у 26 (81,2%), во II-й – 15 (41,6%) ( $p < 0,001$ ). На 48 неделе терапии у пациентов I-й группы PASI90 – 24 (75%), во II-й – 20 (55,5%) ( $p < 0,01$ ), на 72-ой неделе терапии PASI90 в I-й группе составил 23 (71,8%), во II-й – 5 (13,9%) ( $p < 0,001$ ). На 96-ой неделе терапии PASI90 в I-й отмечался у 21 (65,6%), во II-й – у 4 (11,1%) ( $p < 0,001$ ), на 120-ой неделе терапии PASI90 в I-й составил 21 (65,6%), во II-й – 7 (19,4%) ( $p < 0,001$ ), на 144-ой неделе PASI90 в I-й группе регистрировался у 25 (78,1%), во II-й – 19 (52,7%) пациентов ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.1, 4.2).

В ходе лечения терапевтическая эффективность препарата устекинумаб была выше у пациентов без МС, очевидно, что МС поддерживает системное субклиническое воспаление, что послужило основанием для рекомендации пациентам с метаболическим синдромом консультации эндокринолога, диеты, коррекции образа жизни (таблица 4.1).

## PASI

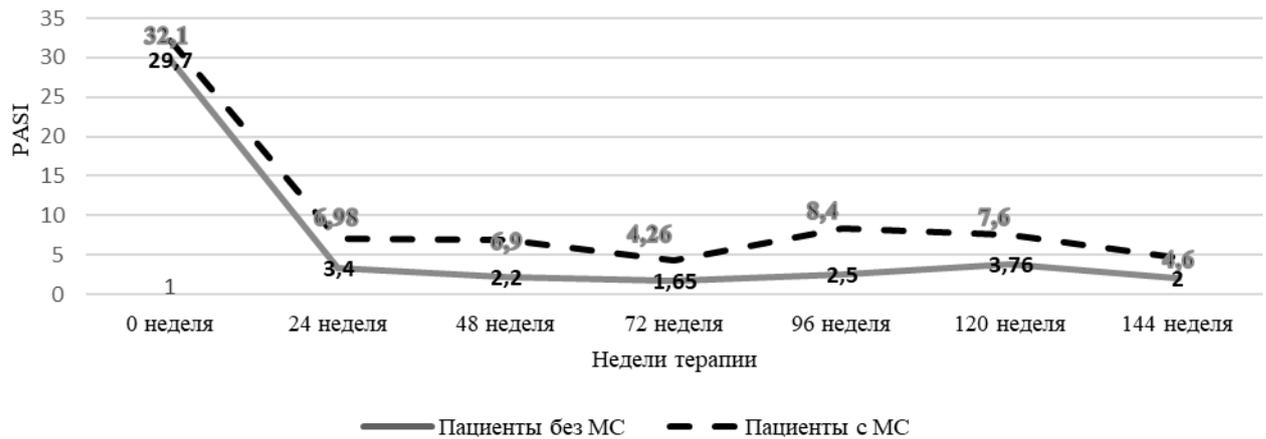


Рисунок 4.1 – Динамика индекса PASI у больных псориазом с и без метаболического синдрома на терапии препаратом устекинумаб

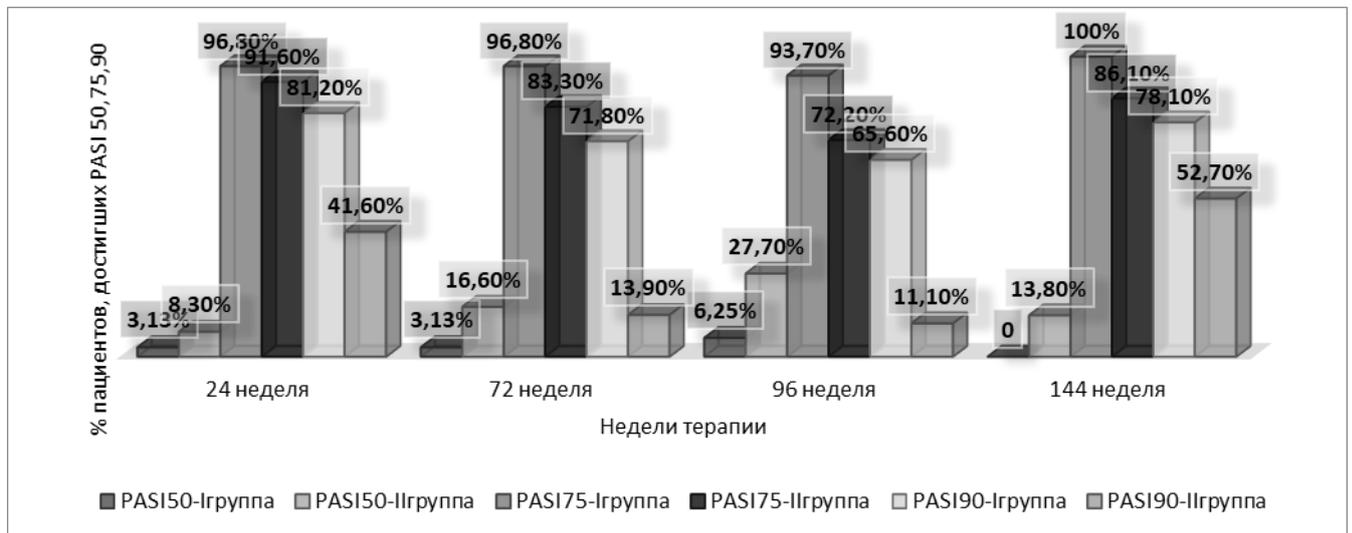


Рисунок 4.2 – Доля пациентов в %, достигших PASI 50, 75, 90 в I-й и во II-й группах

Основными целями терапии является не только достижение клинической эффективности, но и повышение качества жизни пациентов.

Важным показателем качества жизни являлся DLQI: на 0-ой неделе терапии в I-й группе пациентов составил  $18 \pm 5,6$ , во II-й группе –  $19 \pm 5,2$  ( $p > 0,05$ ). На 24-ой неделе терапии в I-й группе –  $7 \pm 4,2$ , во II-й группе –  $12 \pm 6,4$  ( $p < 0,001$ ), на 48-ой неделе у больных без метаболического синдрома DLQI –  $2 \pm 1,4$ , у пациентов с MC –  $5 \pm 2,78$  ( $p < 0,001$ ), на 72-ой неделе DLQI в I-й группе –  $1 \pm 0,72$ , во II-й группе –  $2 \pm 1,48$  ( $p < 0,05$ ), на 96-ой неделе терапии показатели повышаются DLQI в I-й

группе –  $3 \pm 0,22$ , во II-й группе –  $5 \pm 0,71$  ( $p < 0,05$ ), на 120-ой неделе DLQI в I-й группе  $1 \pm 1,2$ , во II-й –  $3 \pm 0,46$  ( $p < 0,01$ ), на 144-ой неделе DLQI в I-й группе  $0 \pm 0,4$ , во II-й –  $1 \pm 0,79$  ( $p < 0,01$ ) (таблица 4.1, рисунок 4.3). В отношении влияния проводимой терапии на качество жизни пациентов было установлено, что наиболее выраженное улучшение качества жизни больных псориазом с МС по индексу DLQI имело место при совместном применении ГИБП, сахароснижающих средств и регуляторов аппетита.

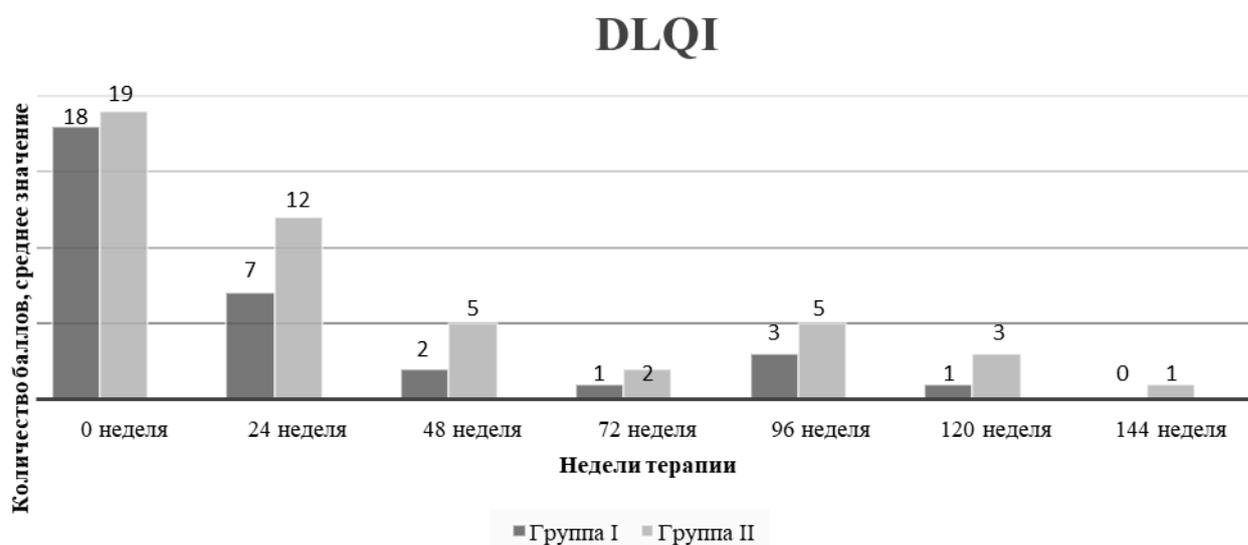


Рисунок 4.3 – Динамика индекса DLQI (баллы) больных псориазом в обеих группах

Таблица 4.1 – Оценка эффективности терапии и качества жизни пациентов

Показатель	Стат. показатель	Неделя 0		Неделя 24		Неделя 48	
		Группа I-я	Группа II-я	Группа I-я	Группа II-я	Группа I-я	Группа II-я
		n=32	n=36	n=32	n=36	n=32	n=36
PASI	M ± m	29,7±9,33	32,1±11,2	3,44±0,44	6,98±1,05	2,18±0,24	6,91±1,56
		p <sub>1</sub> >0,05		p <sub>1</sub> <0,01		p <sub>1</sub> <0,01	
DLQI	M ± m	18±5,6	19±5,2	7±4,2	12±6,4	2±1,4	5±2,78
		p <sub>1</sub> >0,05		p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001	

Показатель	Стат. показатель	Неделя 72		Неделя 96		Неделя 120	
		Группа I-я	Группа II-я	Группа I-я	Группа II-я	Группа I-я	Группа II-я
		n=32	n=36	n=32	n=36	n=32	n=36
PASI	M ± m	1,65±0,16	4,26±0,62	2,5±0,85	8,4±1,08	3,76±0,58	7,6±0,73
		p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,01	
DLQI	M ± m	1±0,72	2±1,48	3±0,22	5±0,71	1±1,2	3±0,46
		p <sub>1</sub> <0,05		p <sub>1</sub> <0,05		p <sub>1</sub> <0,01	

Примечание. p<sub>1</sub>- статистическая достоверность различий показателей между I-й и II-й группами до начала лечения и после окончания терапии (0 нед. и 120 нед.)

## 4.2 Биохимические изменения у больных псориазом с и без метаболического синдрома

С-реактивный белок (СРБ) является ключевым биомаркером острой фазы системного воспаления и риска развития сосудистых заболеваний [220]. Повышенный уровень СРБ может быть использован в качестве предиктора воспаления при различных заболеваниях, включая псориаз [237]. Было установлено, что уровень СРБ возрастает с увеличением числа признаков метаболического синдрома [202].

При сравнении маркеров воспаления (СРБ и СОЭ) в обеих группах отмечалось снижение показателей в ходе терапии. В I-й группе на 0-ой неделе СРБ и СОЭ составили  $3,98 \pm 3,55$  и  $21,16 \pm 3,6$ , во II-й группе  $7,49 \pm 4,83$  и  $22,81 \pm 5,22$  ( $p > 0,05$ ), соответственно, на 48-ой неделе терапии в I-й группе –  $1,16 \pm 0,34$  и  $12,28 \pm 2,31$ , во II-й группе  $3,01 \pm 0,46$  ( $p < 0,01$ ) и  $13,03 \pm 1,54$  ( $p > 0,05$ ), соответственно, на 96-ой неделе терапии в I-й группе –  $2,3 \pm 0,03$  и  $11,84 \pm 1,75$ , во II-й группе  $5,49 \pm 0,15$  и  $18,64 \pm 2,33$  ( $p < 0,01$ ) ( $p < 0,001$ ), соответственно.

На 120-ой неделе терапии показатели СРБ и СОЭ в I-й группе –  $1,03 \pm 0,03$  и  $9,09 \pm 1,67$ , во II-й группе  $3,59 \pm 0,2$  и  $14,22 \pm 2,43$  ( $p < 0,01$ ) ( $p < 0,001$ ), соответственно, на 144-ой неделе терапии показатели СРБ и СОЭ в I-й группе –  $0,6 \pm 0,01$  и  $7,8 \pm 2,41$ , во II-й группе  $1,4 \pm 0,21$  и  $11,4 \pm 2,2$  ( $p < 0,01$ ) ( $p < 0,01$ ), соответственно, (рисунок 4.4, 4.5). При анализе выявили, что уровень СРБ выше у больных псориазом с МС по сравнению с пациентами без МС, эти данные свидетельствуют о том, что жировая ткань поддерживает воспаление и возможность коррекции метаболического профиля влияет на системное воспаление.

## СОЭ

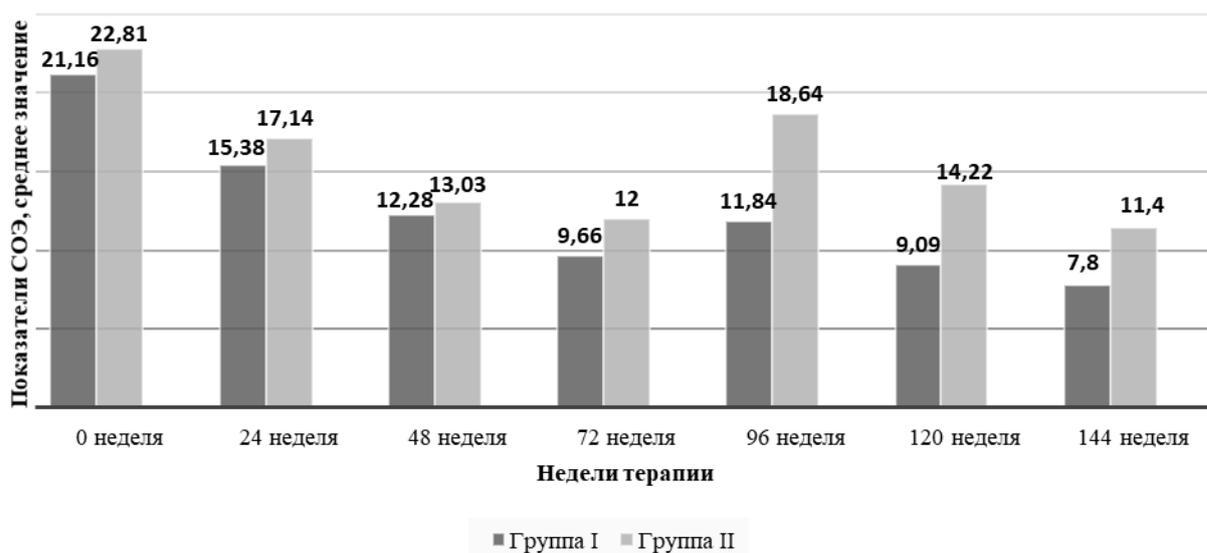


Рисунок 4.4 – Динамика СОЭ у больных псориазом в обеих группах на генно-инженерной биологической терапии устекинумабом

## СРБ

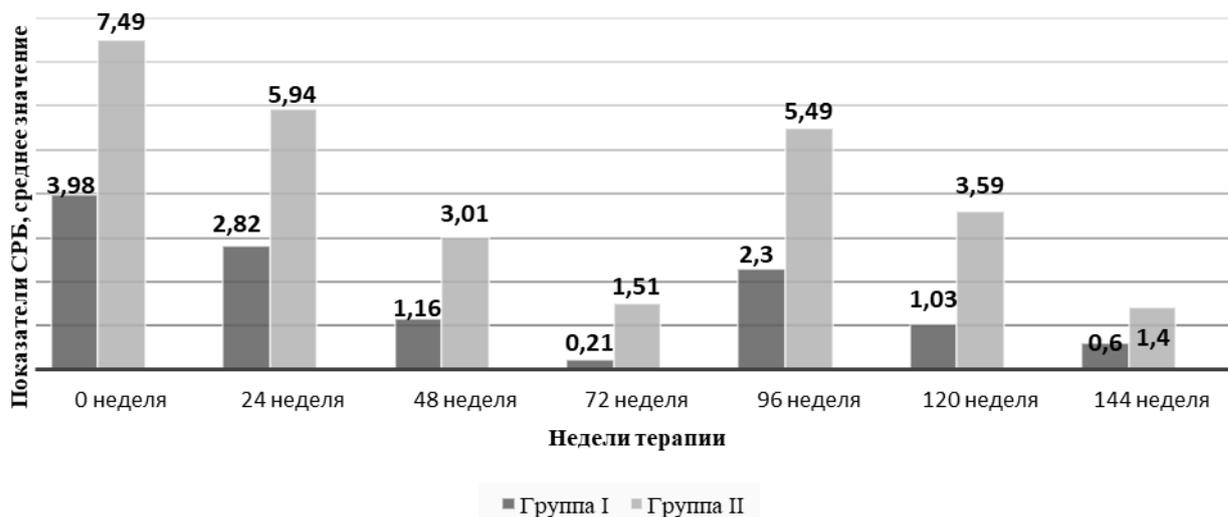


Рисунок 4.5 – Динамика СРБ у больных псориазом в обеих группах на терапии препаратом устекинумаб

У пациентов с псориазом часто встречаются различные метаболические нарушения. В настоящее время у данной категории больных активно исследуются нарушения липидного профиля – изменения уровней холестерина и липопротеинов. Этот научный интерес обусловлен высокими показателями

встречаемости атеросклероза у больных псориазом, характерным дисбалансом липидного статуса с выраженной атерогенной направленностью [239].

Между пациентами I-й и II-й групп (без и с метаболическим синдромом) отмечались статистически значимые различия по уровням холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, индексу атерогенности ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.2).

У пациентов II-й группы липидный спектр был выше по сравнению с пациентами I-й группы. Индекс атерогенности на 0-ой неделе составил  $5,5 \pm 0,08$  ( $p < 0,001$ ), на 48-ой неделе –  $5,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ), на 96-ой неделе –  $5,4 \pm 0,08$  ( $p < 0,001$ ), на 120-ой неделе терапии –  $5,3 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ), на 144-ой неделе терапии –  $5,0 \pm 0,13$  (рисунок 4.6).

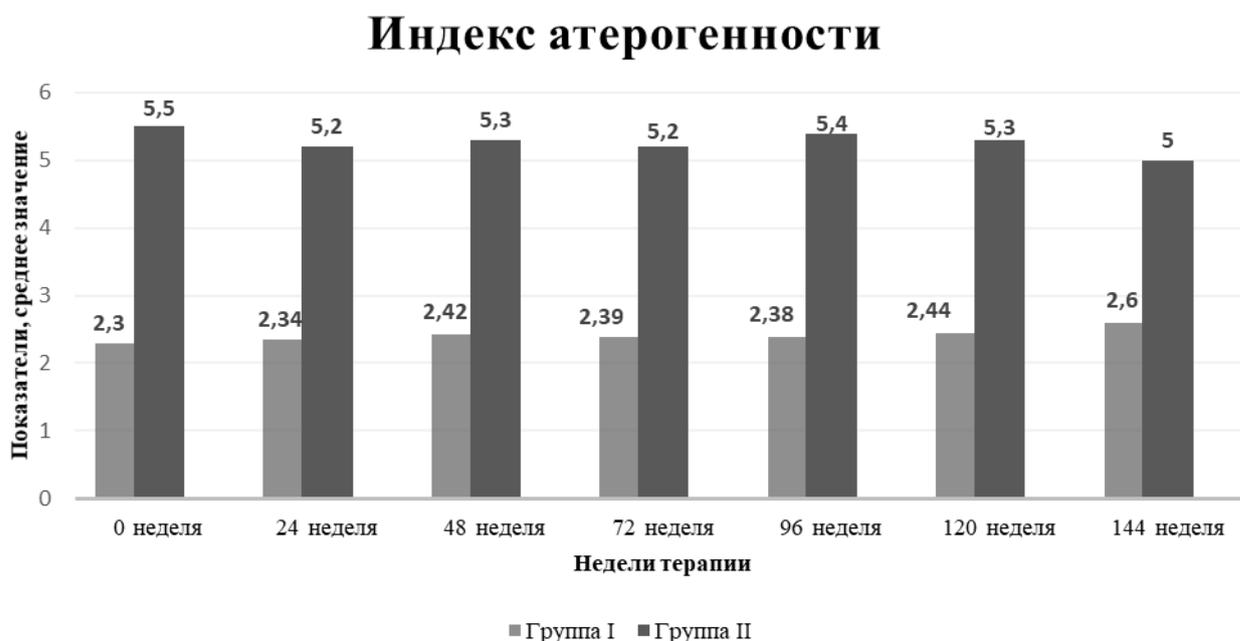


Рисунок 4.6 – Динамика индекса атерогенности у больных псориазом в обеих группах на генно-инженерной биологической терапии устекинумабом

Таблица 4.2 – Изменение маркеров воспаления и метаболических показателей на терапии препаратом устекинумаб у пациентов с и без метаболического синдрома

Показатель	Стат. показатель	Норма n=30	Неделя 0		Неделя 24		Неделя 48	
			Группа I-я n=32	Группа II-я n=36	Группа I-я n=32	Группа II-я n=36	Группа I-я n=32	Группа II-я n=36
			Сахар крови	M ± m	4,32 ± 0,09	4,8±0,24 p <sub>0</sub> >0,05	7,8±0,13 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	4,8±0,2 p <sub>0</sub> <0,05
Мочевая кислота	M ± m	321,7 ± 10,91	328,69±11,61 p <sub>0</sub> >0,05	382,43±10,12 p <sub>0</sub> <0,01 p <sub>1</sub> <0,01	330,95±11,38 p <sub>0</sub> >0,05	359,24±10,86 p <sub>0</sub> <0,05 p <sub>1</sub> >0,05	329,66±11,23 p <sub>0</sub> >0,05	363±9,85 p <sub>0</sub> <0,01 p <sub>1</sub> <0,05
Индекс атерогенности	M ± m	2,28 ± 0,15	2,3±0,12 p <sub>0</sub> >0,05	5,5±0,08 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,34±0,15 p <sub>0</sub> >0,05	5,2±0,14 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,42±0,12 p <sub>0</sub> >0,05	5,3±0,1 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001
ЛПНП	M ± m	3,24 ± 0,12	3,27±0,11 p <sub>0</sub> >0,05	6,2±0,14 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	3,39±0,1 p <sub>0</sub> >0,05	5,9±0,16 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	3,53±0,13 p <sub>0</sub> >0,05	6,0±0,14 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Триглицериды	M ± m	1,66 ± 0,11	1,04±0,05 p <sub>0</sub> <0,001	2,9±0,1 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	1,02±0,04 p <sub>0</sub> <0,001	2,79±0,1 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	1,02±0,04 p <sub>0</sub> <0,001	2,75±0,09 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001
ЛПВП	M ± m	1,55 ± 0,05	1,58±0,04 p <sub>0</sub> >0,05	0,83±0,03 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	1,65±0,04 p <sub>0</sub> >0,05	0,89±0,03 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	1,56±0,04 p <sub>0</sub> >0,05	0,94±0,03 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Холестерин	M ± m	5,11 ± 0,11	5,2±0,11 p <sub>0</sub> >0,05	6,3±0,5 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	5,49±0,19 p <sub>0</sub> >0,05	6,4±0,07 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,05	5,33±0,17 p <sub>0</sub> >0,05	6,89±0,3 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001
СРБ	M ± m	0 ± 0	3,98±3,55 p <sub>0</sub> <0,05	7,49±4,83 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	2,82±0,85 p <sub>0</sub> <0,01	5,94±0,66 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,01	1,16±0,34 p <sub>0</sub> <0,01	3,01±0,46 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,01

СОЭ	$M \pm m$	$4,87 \pm 0,56$	$21,16 \pm 3,6$ $p_0 < 0,05$	$22,81 \pm 5,22$ $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$	$15,38 \pm 1,39$ $p_0 < 0,01$	$17,14 \pm 0,87$ $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$	$12,28 \pm 2,31$ $p_0 < 0,01$	$13,03 \pm 1,54$ $p_0 < 0,001$ $p_1 > 0,05$
-----	-----------	-----------------	---------------------------------	---	----------------------------------	---	----------------------------------	---

Таблица 4.2 (продолжение)

Показатель	Стат. показатель	Норма	Неделя 72		Неделя 96		Неделя 120	
			Группа I-я	Группа II-я	Группа I-я	Группа II-я	Группа I-я	Группа II-я
			n=30	n=32	n=36	n=32	n=36	n=32
Сахар крови	$M \pm m$	$4,32 \pm 0,09$	$4,8 \pm 0,2$ $p_0 < 0,05$	$6,8 \pm 0,11$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$4,9 \pm 0,1$ $p_0 < 0,001$	$7,2 \pm 0,1$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$4,7 \pm 0,11$ $p_0 < 0,001$	$5,9 \pm 0,17$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,01$
Мочевая кислота	$M \pm m$	$321,7 \pm 10,91$	$325,5 \pm 11,59$ $p_0 > 0,05$	$383,51 \pm 9,21$ $p_0 < 0,01$ $p_1 < 0,01$	$375,41 \pm 7,95$ $p_0 < 0,001$	$421,36 \pm 6,22$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$360,34 \pm 8,84$ $p_0 < 0,01$	$418,86 \pm 5,37$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Индекс атерогенности	$M \pm m$	$2,28 \pm 0,15$	$2,39 \pm 0,06$ $p_0 > 0,05$	$5,2 \pm 0,11$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$2,38 \pm 0,06$ $p_0 > 0,05$	$5,4 \pm 0,08$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$2,44 \pm 0,06$ $p_0 > 0,05$	$4,8 \pm 0,08$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$
ЛПНП	$M \pm m$	$3,24 \pm 0,12$	$3,55 \pm 0,1$ $p_0 > 0,05$	$6,2 \pm 0,12$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$4,35 \pm 0,17$ $p_0 < 0,001$	$6,2 \pm 0,13$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$3,8 \pm 0,18$ $p_0 < 0,001$	$5,63 \pm 0,13$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Триглицериды	$M \pm m$	$1,66 \pm 0,11$	$0,98 \pm 0,04$ $p_0 < 0,001$	$2,64 \pm 0,08$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$1,45 \pm 0,1$ $p_0 > 0,05$	$2,9 \pm 0,08$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$1,41 \pm 0,08$ $p_0 > 0,05$	$2,93 \pm 0,08$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$
ЛПВП	$M \pm m$	$1,55 \pm 0,05$	$1,57 \pm 0,03$ $p_0 > 0,05$	$0,95 \pm 0,03$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$1,69 \pm 0,04$ $p_0 < 0,05$	$0,86 \pm 0,02$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$1,66 \pm 0,03$ $p_0 > 0,05$	$0,87 \pm 0,02$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Холестерин	$M \pm m$	$5,11 \pm 0,11$	$5,37 \pm 0,07$ $p_0 < 0,05$	$6,83 \pm 0,04$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$5,93 \pm 0,06$ $p_0 < 0,001$	$7,1 \pm 0,2$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$5,91 \pm 0,07$ $p_0 < 0,001$	$6,55 \pm 0,06$ $p_0 < 0,001$ $p_1 < 0,001$
СРБ	$M \pm m$	$0 \pm 0$	$0,21 \pm 0,1$ $p_0 < 0,05$	$1,51 \pm 0,47$ $p_0 < 0,01$ $p_1 < 0,01$	$2,3 \pm 0,03$ $p_0 < 0,05$	$5,49 \pm 0,15$ $p_0 < 0,01$ $p_1 < 0,01$	$1,03 \pm 0,03$ $p_0 < 0,05$	$3,59 \pm 0,2$ $p_0 < 0,01$ $p_1 < 0,01$

СОЭ	М ± m	4,87 ± 0,56	9,66±0,95 p <sub>0</sub> <0,05	12±0,77 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	11,84±1,75 p <sub>0</sub> >0,05	18,64±2,33 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	9,09±1,67 p <sub>0</sub> >0,05	14,22±2,43 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001
-----	-------	-------------	-----------------------------------	--	------------------------------------	--	-----------------------------------	--

Примечания: p<sub>0</sub>- статистическая достоверность различий показателей по сравнению с нормой (здоровые доноры);

p<sub>1</sub>- статистическая достоверность различий показателей между I-й и II-й группами до начала лечения и после окончания терапии (0 нед. и 120 нед.)

Во II-й группе показатели липопротеинов низкой плотности были выше. В I-й группе липопротеины низкой плотности на 0-ой неделе –  $3,27 \pm 0,11$  ( $p > 0,05$ ), на 48-ой неделе –  $3,53 \pm 0,13$  ( $p > 0,05$ ), на 96-ой неделе –  $4,0 \pm 0,17$  ( $p < 0,001$ ), на 120-ой неделе терапии –  $3,9 \pm 0,18$  ( $p < 0,001$ ), на 144-ой неделе терапии –  $3,3 \pm 0,13$  ( $p < 0,001$ ). Во II-й группе показатели ЛПНП на 0-ой неделе составили  $6,2 \pm 0,14$  ( $p < 0,001$ ), на 48-ой неделе –  $6,0 \pm 0,14$  ( $p < 0,001$ ), на 96-ой неделе –  $6,2 \pm 0,13$  ( $p < 0,001$ ), на 120-ой неделе терапии –  $5,63 \pm 0,13$  ( $p < 0,001$ ), на 144-ой неделе терапии –  $5,49 \pm 0,17$  ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4.7).

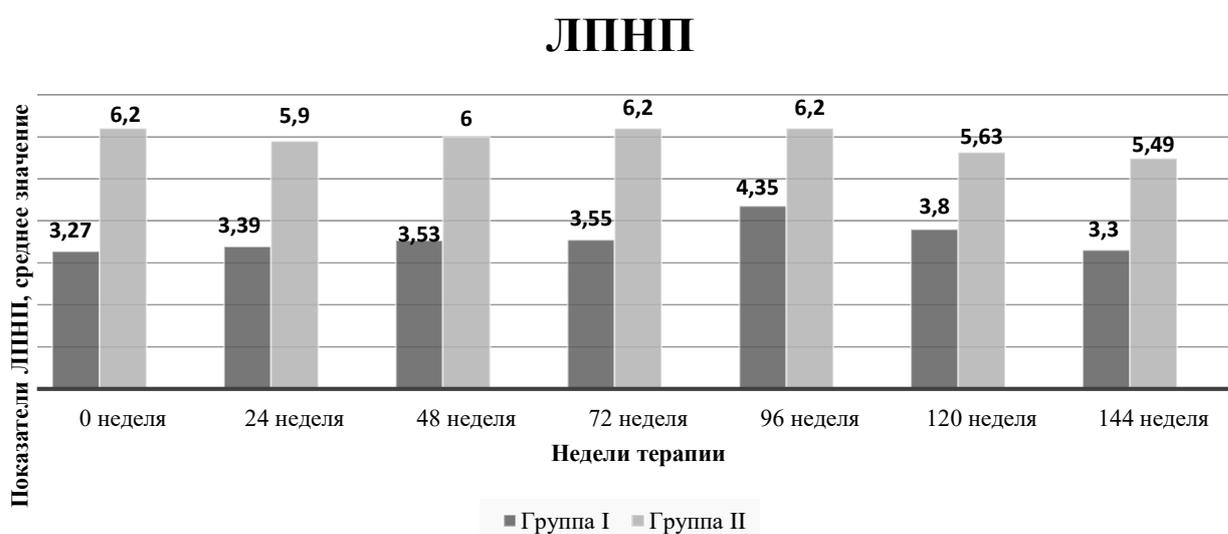


Рисунок 4.7 – Динамика ЛПНП у больных псориазом в обеих группах на генно-инженерной биологической терапии устекинумабом

Уровень триглицеридов у пациентов I-й группы на 0-ой неделе терапии составил  $1,04 \pm 0,05$  у пациентов II-й группы –  $2,9 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ), на 48-ой неделе –  $1,02 \pm 0,04$  и  $2,79 \pm 0,09$  ( $p < 0,001$ ), соответственно, на 96-ой неделе –  $1,45 \pm 0,1$  и  $2,9 \pm 0,08$  ( $p < 0,001$ ), соответственно, на 120-ой неделе терапии –  $1,41 \pm 0,08$  и  $2,93 \pm 0,08$  ( $p < 0,001$ ), соответственно, на 144-ой неделе терапии –  $0,99 \pm 0,04$  и  $2,77 \pm 0,09$  ( $p < 0,001$ ), соответственно (рисунок 4.8).

## Триглицериды

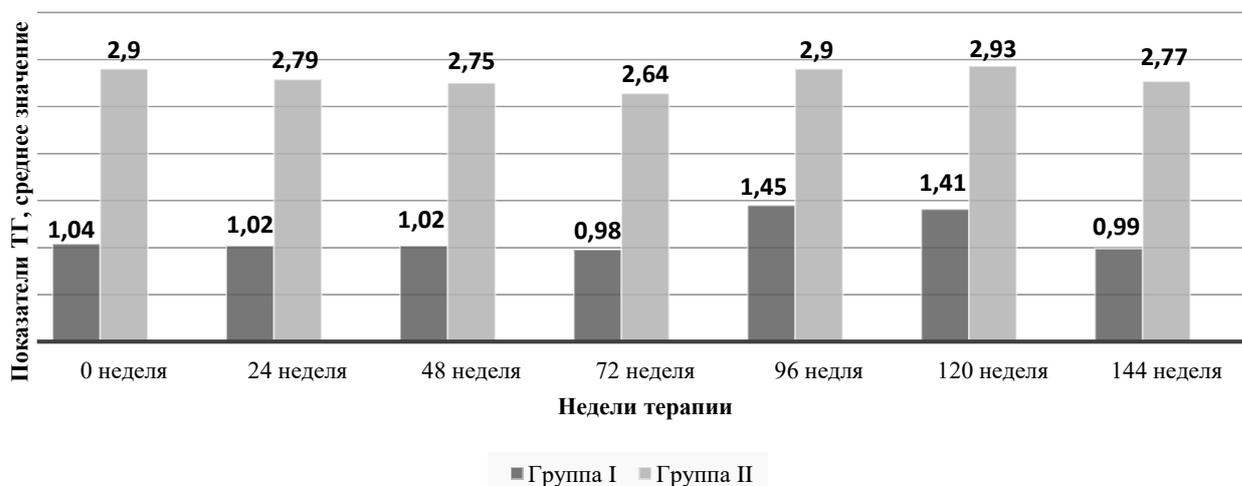


Рисунок 4.8 – Динамика уровня триглицеридов у больных псориазом в обеих группах на генно-инженерной биологической терапии устекинумабом

Уровень холестерина у пациентов I-й группы на 0-ой неделе терапии составил  $5,2 \pm 0,11$  у пациентов II-й группы –  $6,3 \pm 0,5$  ( $p < 0,001$ ), на 48-ой неделе –  $5,33 \pm 0,17$  и  $6,89 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ), соответственно, на 96-ой неделе –  $5,93 \pm 0,06$  и  $7,1 \pm 0,2$  ( $p < 0,001$ ), соответственно, на 120-ой неделе терапии –  $5,91 \pm 0,07$  и  $6,55 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ), соответственно, на 144-ой неделе терапии –  $5,4 \pm 0,04$  и  $5,97 \pm 0,08$  ( $p < 0,01$ ), соответственно (рисунок 4.9).

## Холестерин

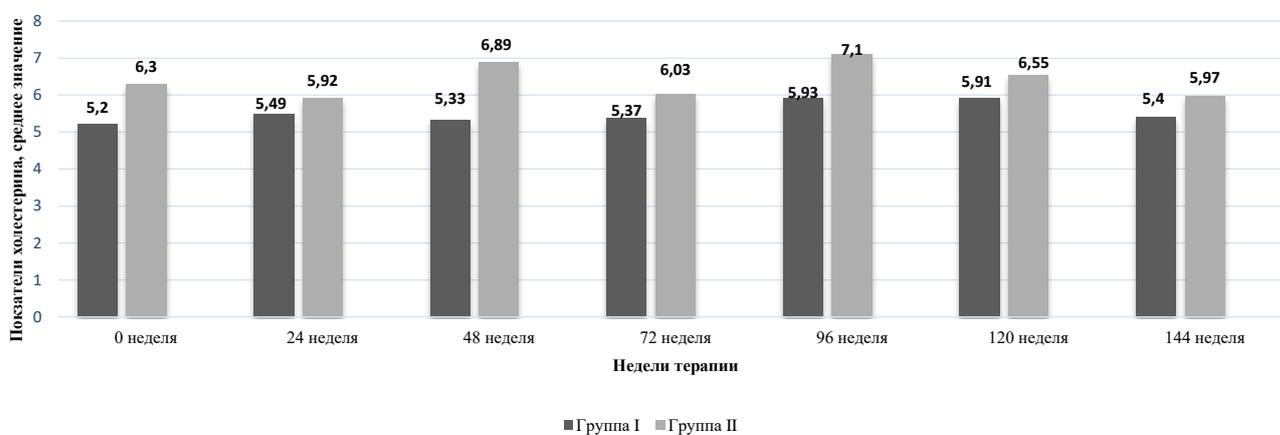


Рисунок 4.9 – Динамика показателей холестерина у больных псориазом в обеих группах на генно-инженерной биологической терапии устекинумабом

Частота встречаемости гиперурикемии при псориазе составляет от 5,8% до 28%. Доказано, что гиперурикемия ассоциирована с артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа, инсулинорезистентностью, ожирением и, как следствие, с риском развития сердечно-сосудистой патологии [106].

Мочевая кислота в первой I-й на 0-ой неделе терапии –  $328,69 \pm 11,61$  ( $p > 0,05$ ), на 48-ой неделе –  $329,66 \pm 11,23$  ( $p > 0,05$ ), на 96-ой неделе –  $375,41 \pm 7,95$  ( $p < 0,001$ ), на 120-ой неделе терапии –  $360,34 \pm 8,84$  ( $p < 0,001$ ), на 144-ой неделе терапии –  $330,28 \pm 10,84$  ( $p < 0,001$ ). У пациентов II-й группы мочевая кислота на 0-ой неделе терапии составила  $372,43 \pm 10,12$  ( $p < 0,01$ ), на 48-ой неделе терапии –  $383 \pm 9,85$  ( $p < 0,01$ ), на 96-ой неделе –  $421,36 \pm 6,22$  ( $p < 0,001$ ) и на 120-ой неделе –  $418,86 \pm 5,37$  ( $p < 0,001$ ), на 144-ой неделе –  $378,3 \pm 9,4$  ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4.10).

### Мочевая кислота

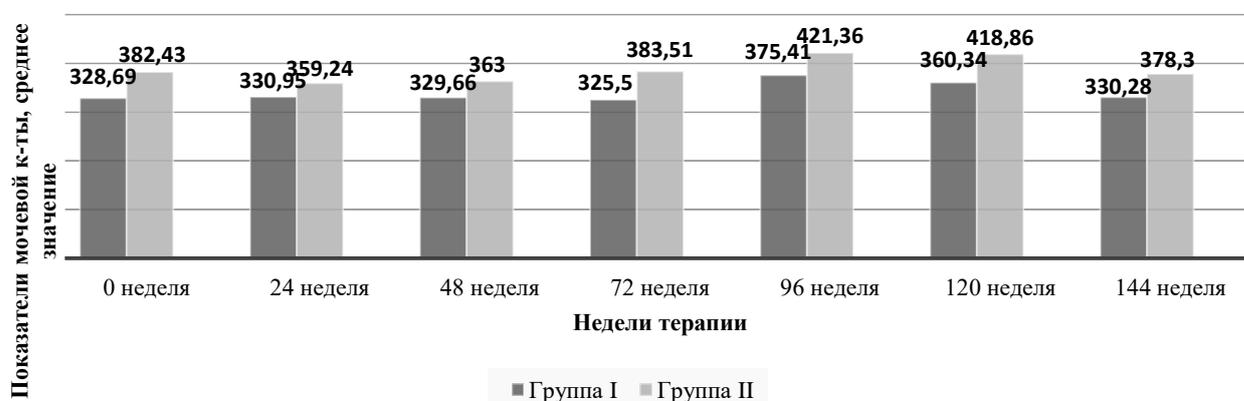


Рисунок 4.10 – Динамика мочевой кислоты в обеих группах у больных псориазом на терапии препаратом устекинумаб

В ряде исследований доказано, что нарушение толерантности к глюкозе не только повышает риск развития сахарного диабета 2 типа, но и значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, даже в большей степени, чем артериальная гипертензия и дислипидемия [106].

В I-й группе уровень глюкозы в крови в течение терапии находился в пределах нормы с  $4,8 \pm 0,24$  (0-я неделя терапии,  $p > 0,05$ ),  $4,8 \pm 0,18$  (48-я неделя терапии,  $p < 0,05$ ),  $4,9 \pm 0,1$  (96-я неделя терапии,  $p < 0,001$ ) и  $4,7 \pm 0,11$  (120-я неделя терапии,  $p < 0,01$ ),  $4,8 \pm 0,2$  (144-я неделя терапии,  $p < 0,01$ ), во II-й группе уровень глюкоза в крови на 0-ой неделе терапии –  $7,8 \pm 0,13$  ( $p < 0,001$ ), на 48-ой неделе –  $7,5 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ), на 96-ой неделе терапии –  $7,2 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ), на 120-ой неделе составил  $5,9 \pm 0,17$  ( $p < 0,001$ ), на 144-ой неделе терапии –  $5,5 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4.11).

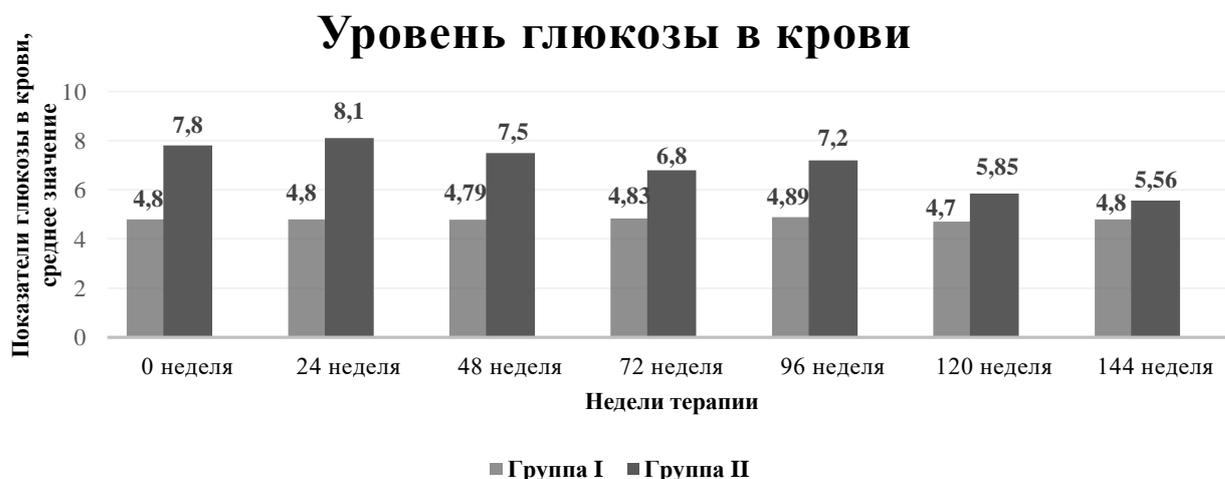


Рисунок 4.11 – Показатели уровня глюкозы в крови у больных псориазом в обеих группах на генно-инженерной биологической терапии устекинумабом

Всем пациентам также проведено исследование по влиянию коморбидных состояний на тяжесть течения псориаза и терапевтическую эффективность лечения. У больных псориазом с метаболическим синдромом установлены корреляционные связи и тренды между следующими показателями: абдоминальным ожирением (ИМТ > 35), индексом атерогенности > 5, инсулинорезистентностью (индекс HOMA-IR > 3), артериальной гипертензией (> 90 и 140 мм рт. ст.) и индексом PASI.

В I-ой группе больных псориазом без метаболического синдрома не было выявлено корреляционной связи между коморбидными состояниями и тяжестью

течения псориаза ( $p > 0,05$ ). В то время как во II-ой группе больных псориазом с метаболическим синдромом было выявлена средняя положительная прямая корреляционная взаимосвязь между ИМТ и PASI ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ) (рисунок 4.12), следовательно абдоминальное ожирение утяжеляет течение псориаза и влияет на эффективность терапии.

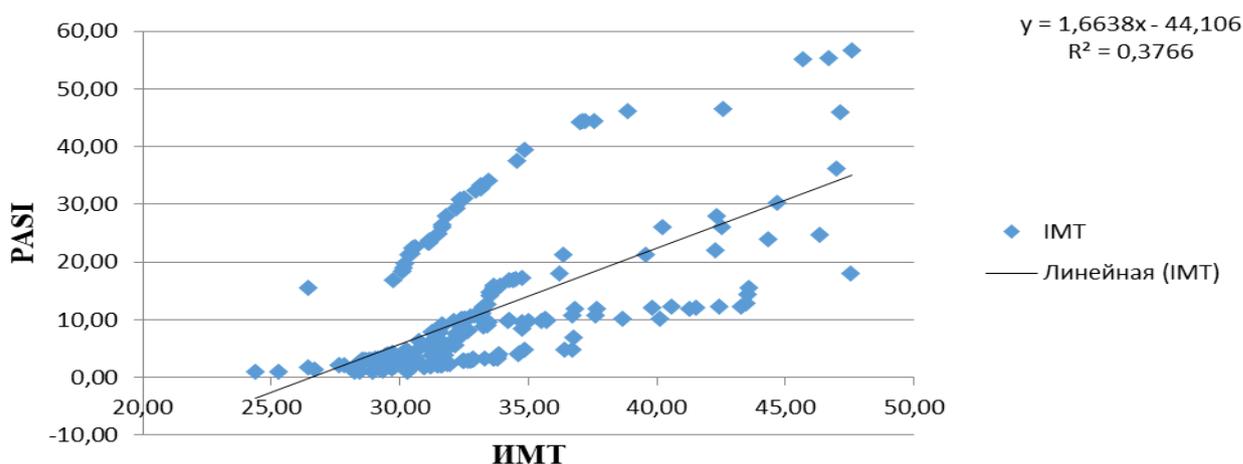


Рисунок 4.12 – Корреляционная взаимосвязь между ИМТ и PASI у больных псориазом с метаболическим синдромом

У больных псориазом с метаболическим синдромом выявлена значимая положительная взаимосвязь между индексом атерогенности и индексом PASI ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,001$ ) (рисунок 4.13), что может свидетельствовать о влиянии нарушений липидного обмена на эффективность терапии псориаза.

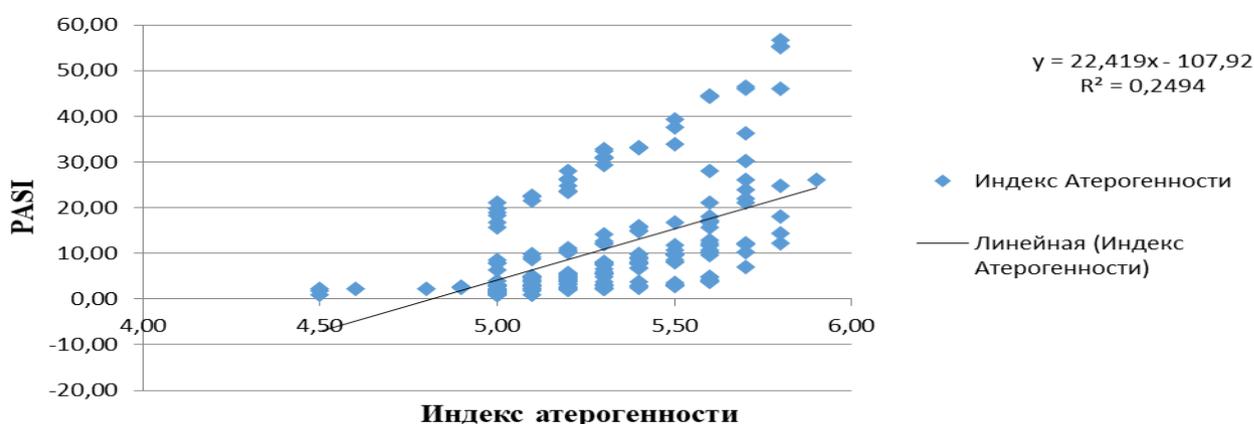


Рисунок 4.13 – Корреляционная взаимосвязь между индексом атерогенности и индексом PASI у больных псориазом с метаболическим синдромом

Отмечено наличие умеренной положительной корреляционной взаимосвязи между индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR) и индексом PASI у пациентов II-ой группы ( $r=0,63$ ;  $p<0,001$ ) (рисунок 4.14).

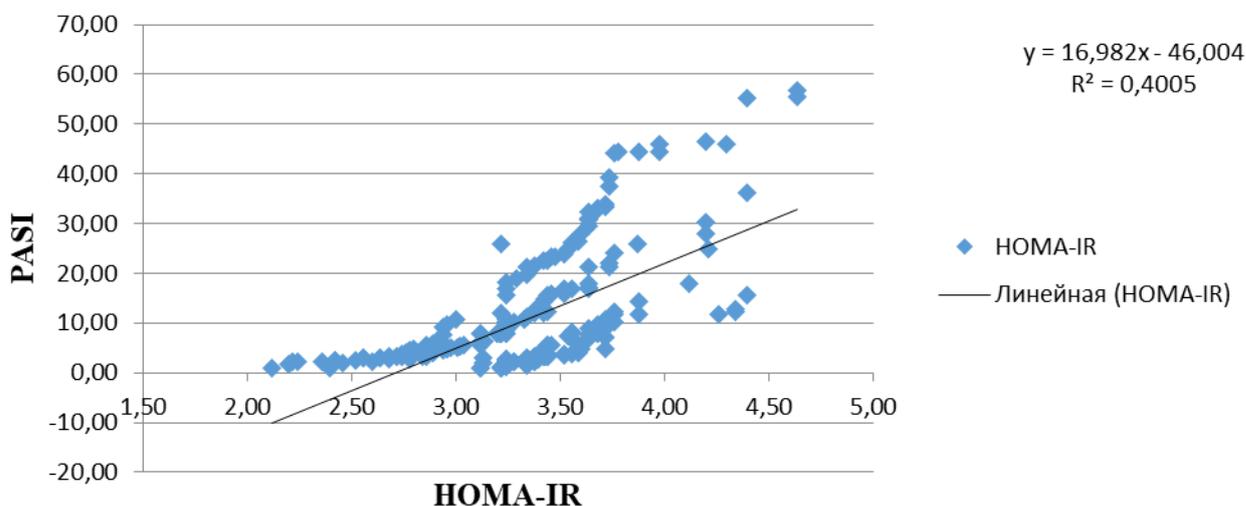


Рисунок 4.14 – Корреляционная взаимосвязь между индексом инсулинорезистентности и индексом PASI у больных псориазом с метаболическим синдромом

Выявлена умеренная положительная прямая корреляционная взаимосвязь между систолическим артериальным давлением и индексом PASI у больных псориазом с метаболическим синдромом ( $r=0,50$ ;  $p<0,001$ ) (рисунок 4.15).

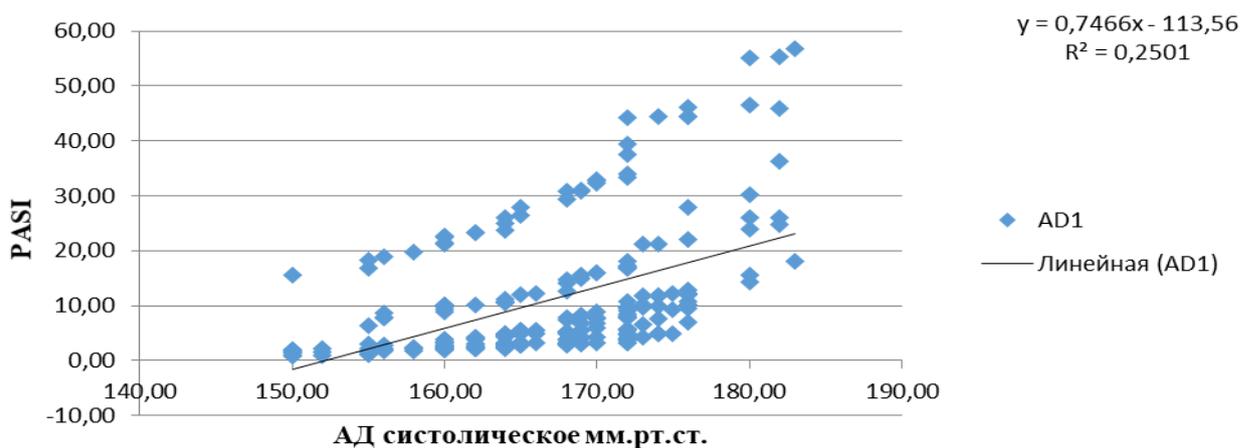


Рисунок 4.15 – Корреляционная взаимосвязь между систолическим артериальным давлением и индексом PASI у больных псориазом с метаболическим синдромом

У пациентов II-ой группы была выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между диастолическим артериальным давлением и

индексом PASI в течение всей терапии ( $r=0,90$ ;  $p<0,001$ ) ( $r=0,97$ ;  $p<0,001$ ) ( $r=0,77$ ;  $p<0,001$ ) (рисунок 4.16, 4.17, 4.18).

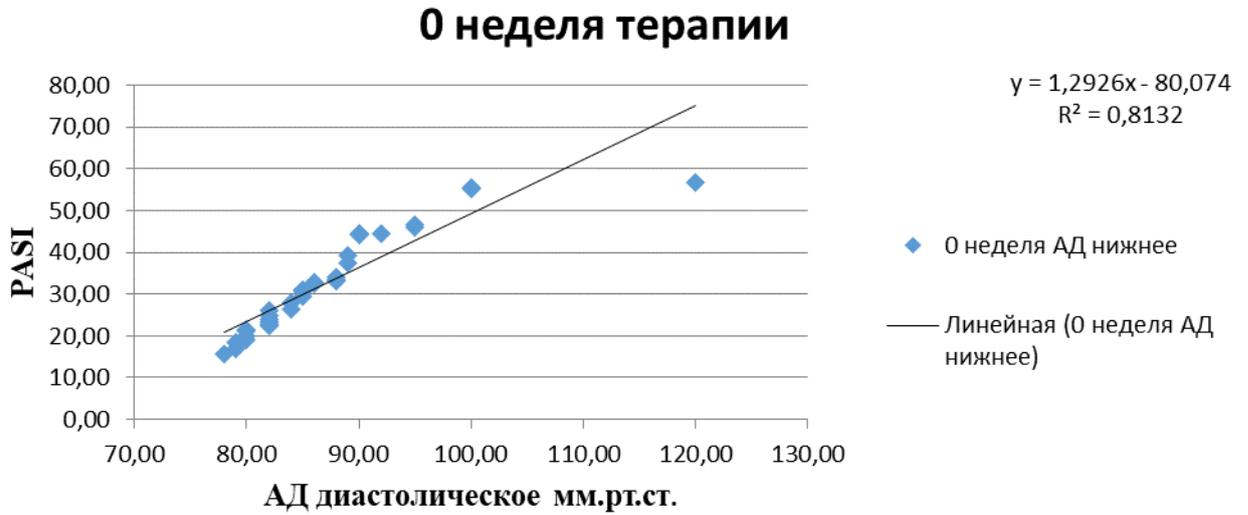


Рисунок 4.16 – Корреляционная взаимосвязь между диастолическим артериальным давлением и индексом PASI у больных псориазом с метаболическим синдромом

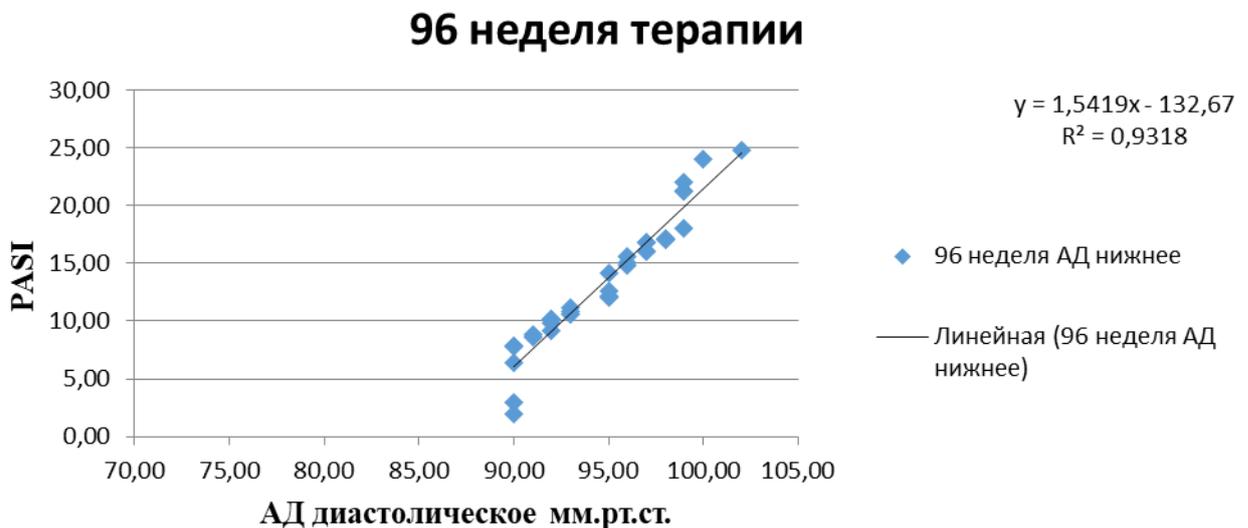


Рисунок 4.17 – Корреляционная взаимосвязь между диастолическим артериальным давлением и индексом PASI у больных псориазом с метаболическим синдромом



Рисунок 4.18 – Корреляционная взаимосвязь между диастолическим артериальным давлением и индексом PASI у больных псориазом с метаболическим синдромом

Таким образом в результате проведенного корреляционного анализа установлено, что критериями, снижающими терапевтическую эффективность и влияющими на степень тяжести псориаза, являются такие коморбидные состояния: абдоминальное ожирение (ИМТ>35), индекс атерогенности>5, инсулинорезистентность (индекс НОМА-IR>3), артериальная гипертензия (>90 и 140 мм рт. ст.) ( $p < 0,001$ ).

## ГЛАВА 5

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ МЕТФОРМИН И СИБУТРАМИН У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Все больные, находившиеся на генно-инженерной биологической терапии, показали высокую клиническую эффективность лечения. Ни у одного пациента не было зафиксировано нежелательных явлений. Однако, в ходе лечения отмечалось снижение терапевтической эффективности у больных псориазом с МС при оценке на 96-ой неделе терапии PASI75 в I-й группе регистрировался у 30 (93,7%), во II-й – 26 (72,2%) пациентов ( $p < 0,01$ ). Это послужило основанием для назначения пациентам с псориазом и метаболическим синдромом сахароснижающих препаратов и регуляторов аппетита (метформин и сибутрамин), после консультации эндокринолога, в зависимости от ИМТ (таблица 5.1).

В ходе исследования пациенты с выявленным метаболическим синдромом (II-я группа) были разделены на 2 подгруппы:

IIА подгруппа ( $n=20$ ) назначалась диета, коррекция образа жизни, генно-инженерная биологическая терапии в комплексе с метформином и сибутрамином.

IIВ подгруппа ( $n=16$ ) назначалась диета, коррекция образа жизни, монотерапия генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб.

Всем пациентам с метаболическим синдромом (II-я группа) была назначена низкокалорийная диета, рекомендованы умеренные физические нагрузки, изменение образа жизни и частое дробное питание.

Диета включала в себя:

- частое дробное питание, пищу следует принимать малыми порциями (три основных приема и два промежуточных), суточная калорийность пищи не более 1200 ккал;

- основа питания – сложные углеводы с низким гликемическим индексом (цельно зерновые продукты, овощи, фрукты, богатые пищевыми волокнами) 50-60% рациона;
- полное исключение углеводов с высоким гликемическим профилем (кондитерские изделия, сладкие напитки, фруктовые соки, рис);
- белки растительного происхождения – 20% калорийности в основном за счет бобовых, нежирных сортов мяса, птицы и рыбы;
- ограничение соли до 3 г в сутки (при инсулинорезистентности повышен риск развития артериальной гипертензии);
- ограничение жиров – 10–20% от общей калорийности пищи, а также замена насыщенного животного жира растительным;
- отказ от алкоголя и курения.

У пациентов ПА подгруппы в зависимости от ИМТ имелись свои ограничения:

- ИМТ>30 рекомендовано макаронные изделия до 200 г/нед., кисломолочные продукты (кефир, ряженка) до 500 мл/сут.
- ИМТ>35 рекомендовано макаронных изделий до 100 г/нед., увеличить количество белков растительного происхождения, кисломолочные продукты (кефир, ряженка) до 250 мл/сут.

Таблица 5.1 – Медикаментозная терапия метаболического синдрома ПА подгруппы

Препараты	ИМТ >30≥34,9	ИМТ≥35
Метформин	1000 мг вечером	1500 мг вечером
Сибутрамин	10 мг утром	15 мг утром

### **5.1 Оценка эффективности комплексной терапии больных псориазом с метаболическим синдромом**

Сопутствующая медикаментозная терапия назначалась с 96-ой недели, оценка результатов проводилась 1 раз в 3 месяца (96-ая, 108-ая, 120-ая, 132-ая, 144-ая недели терапии) по следующим показателям: PASI, индекс НОМА-IR,

ИМТ, мочевая кислота, уровень глюкозы в крови, индекс атерогенности, ЛПНП, ТГ, холестерин, СРБ, СОЭ.

На 96-ой неделе терапии PASI75 в ПА подгруппе регистрировался у 15 (75%) пациентов, в группе ПВ подгруппе – 11 (68,75%) ( $p>0,05$ ) достоверного различия между подгруппами не наблюдалось, на 120-ой неделе терапии индекс PASI75 в ПА подгруппе – 19 (95%), в ПВ подгруппе – 9 (56,25%) ( $p<0,01$ ), на 132-ой неделе терапии PASI75 в ПА подгруппе – 20 (100%), в ПВ подгруппе – 10 (62,5%) ( $p<0,05$ ), на 144-ой неделе PASI75 в ПА подгруппе – 20 (100%), в ПВ подгруппе PASI75 – 11 (69%) ( $p<0,05$ ) (рисунок 5.1, 5.2, таблица 5.2).

На 96-й неделе терапии по PASI90 достоверных различий между подгруппами не наблюдалось, на 120-ой неделе терапии индекс PASI90 в ПА подгруппе – 5 (25%), в ПВ подгруппе – 2 (12,5%) ( $p<0,05$ ), на 132-ой неделе терапии PASI90 в ПА подгруппе – 12 (60%), в ПВ подгруппе – 5 (31,25%) ( $p<0,01$ ), на 144-ой неделе PASI90 – в ПА подгруппе – **14 (70%)**, в ПВ подгруппе PASI90 – 5 (31,25%) ( $p<0,01$ ) (рисунок 5.1, 5.2, таблица 5.2).

Эффективность терапии при комбинированном лечении у пациентов в ПА подгруппе выше, чем у больных в ПВ подгруппе.

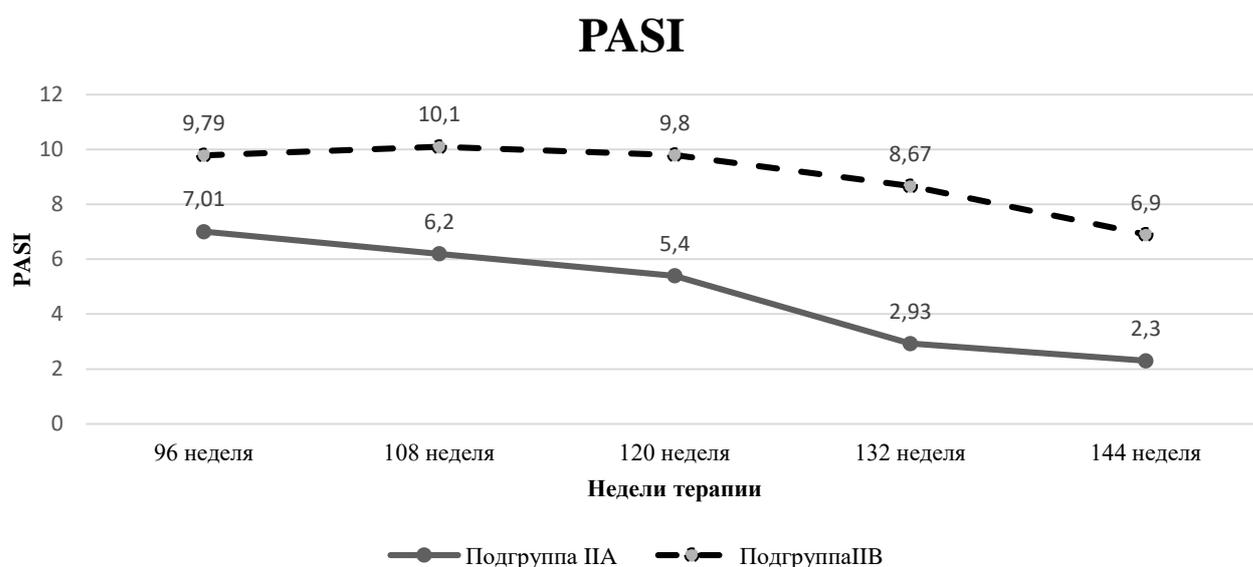


Рисунок 5.1 – Динамика индекса PASI у больных в ПА и ПВ подгруппах

## PASI

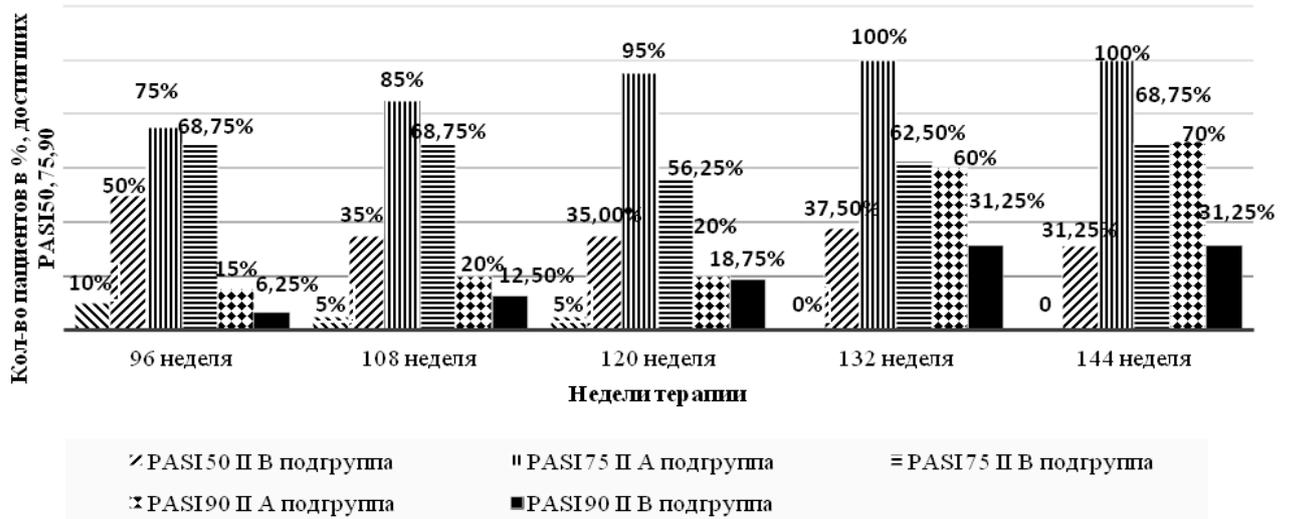


Рисунок 5.2 – Доля пациентов в %, достигших PASI 50, 75, 90 в ПА и ПВ подгруппах

В 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточный вес. Из них свыше 650 миллионов страдали ожирением [ВОЗ, 2017 г.]. Повышенный ИМТ является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, утяжеляет клиническую картину псориаза [47].

В обеих подгруппах проводилось измерение ИМТ: на 96-ой неделе терапии в ПА подгруппе составил  $39,8 \pm 3,91$ , в ПВ подгруппе –  $41,4 \pm 4,23$  ( $p > 0,05$ ), на 108-ой неделе терапии в ПА подгруппе составил  $38,92 \pm 4,56$ , в ПВ подгруппе –  $39,28 \pm 5,21$  ( $p > 0,05$ ), на 120-ой неделе в ПА подгруппе –  $32,82 \pm 4,04$ , в ПВ подгруппе –  $38,22 \pm 5,16$  ( $p > 0,05$ ), на 132-ой неделе терапии в ПА подгруппе составил  $26,29 \pm 4,04$ , в ПВ подгруппе –  $37,0 \pm 4,87$  ( $p < 0,05$ ). На 144-ой неделе терапии ИМТ в ПА подгруппе –  $25,51 \pm 3,46$ , в ПВ подгруппе –  $35,79 \pm 4,86$  ( $p < 0,05$ ) (рисунок 5.3).

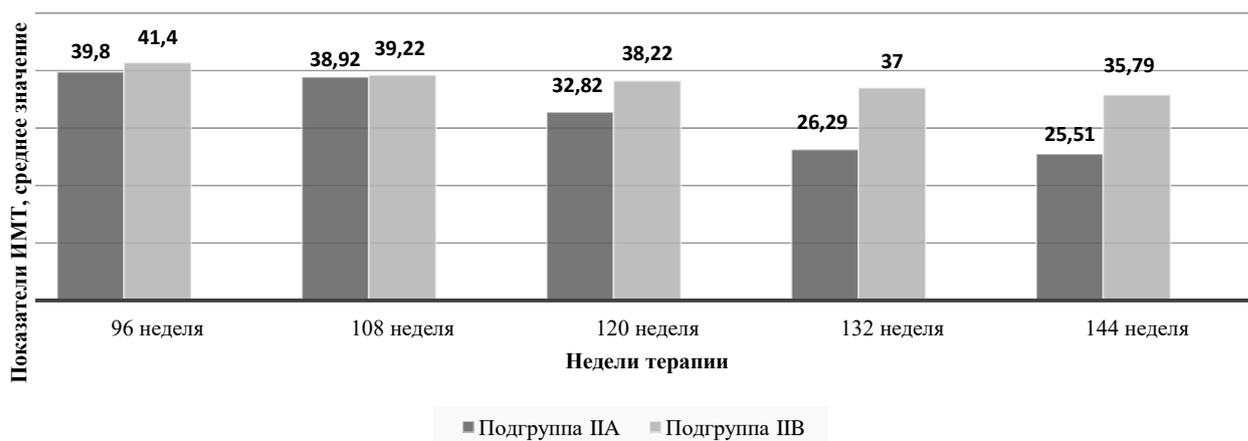
**ИМТ**

Рисунок 5.3 – Динамика ИМТ у больных псориазом в IIA и IIB подгруппах

В ходе комплексной терапии больных псориазом с метаболическим синдромом у пациентов IIA подгруппы отмечалось статистически значимое различие ИМТ на 132-ой неделе терапии по сравнению с пациентами IIB подгруппы.

Таблица 5.2 – Эффективность комплексной терапии больных псориазом с метаболическим синдромом (генно-инженерная биологическая, гипогликемическая и анорексигенная терапии)

Показатель	Стат. показатель	Неделя 96		Неделя 108		Неделя 120		Неделя 132		Неделя 144	
		Подгруппа ПА	Подгруппа ПВ								
		n=20	n=16								
PASI	M ± m	7,01±1,52	9,79±1,42 p <sub>1</sub> >0,05	6,2±1,52	10,1±1,42 p <sub>1</sub> >0,05	5,4±0,57	9,8±1,38 p <sub>1</sub> <0,05	2,93±0,22	8,67±1,52 p <sub>1</sub> <0,05	2,3±0,25	6,9±1,73 p <sub>1</sub> <0,05
Индекс Нома	M ± m	3,4±0,11	3,64±0,06 p <sub>1</sub> >0,05	3,28±0,09	3,58±0,07 p <sub>1</sub> >0,05	2,84±0,17	3,03±0,06 p <sub>1</sub> >0,05	2,51±0,15	3,03±0,06 p <sub>1</sub> <0,01	2,43±0,13	3,01±0,05 p <sub>1</sub> <0,001

Примечания: p<sub>1</sub>- статистическая достоверность различий показателей между подгруппами до начала лечения и после окончания терапии (96 нед. и 144 нед.)

## 5.2 Динамика биохимических показателей у больных псориазом с метаболическим синдромом, на фоне генно-инженерной и антиметаболической терапии

При сравнении маркеров воспаления (СОЭ и СРБ) в обеих подгруппах достоверных различий не наблюдалось, (таблица 5.3).

Таблица 5.3—Изменение маркеров воспаления и метаболических показателей при комплексной терапии больных псориазом с метаболическим синдромом

Показатель	Стат. Показатель	Норма n=30	Неделя 108-ая		Неделя 120-ая		Неделя 132-ая		Неделя 144-ая	
			Подгруппа IIA	Подгруппа IIB	Подгруппа IIA	Подгруппа IIB	Подгруппа IIA	Подгруппа IIB	Подгруппа IIA	Подгруппа IIB
			n=20	n=16	n=20	n=16	n=20	n=16	n=20	n=16
Сахар крови	M ± m	4,32 ± 0,09	7,1±0,1 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	6,9±0,19 p <sub>0</sub> <0,001	5,5±0,17 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	6,2±0,37 p <sub>0</sub> <0,001	5,2±0,03 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,05	6,2±0,26 p <sub>0</sub> <0,001	5,0±0,04 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,01	6,1±0,06 p <sub>0</sub> <0,001
Мочевая кислота	M ± m	321,7 ± 10,91	441,9±9,49 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	463,19±6,6 p <sub>0</sub> <0,001	412,65±7,17 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	431,13±7,57 p <sub>0</sub> <0,001	381,35±7,94 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	402,44±8,12 p <sub>0</sub> <0,001	371,75±9,96 p <sub>0</sub> <0,01 p <sub>1</sub> >0,05	384,88±9,02 p <sub>0</sub> <0,001
Индекс атерогенности	M ± m	2,28 ± 0,15	5,29±0,12 p <sub>0</sub> <0,001	5,25±0,1 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	5,25±0,11 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	5,53±0,11 p <sub>0</sub> <0,001	4,92±0,11 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,01	5,42±0,12 p <sub>0</sub> <0,001	4,91±0,13 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	5,26±0,13 p <sub>0</sub> <0,001
ЛПНП	M ± m	3,24 ± 0,12	5,63±0,17 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	5,73±0,2 p <sub>0</sub> <0,001	5,57±0,19 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	5,71±0,18 p <sub>0</sub> <0,001	5,48±0,18 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	5,77±0,22 p <sub>0</sub> <0,001	5,39±0,17 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	5,6±0,17 p <sub>0</sub> <0,001

Триглицериды	M ± m	1,66 ± 0,11	3,08±0,12 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	3,07±0,11 p <sub>0</sub> <0,001	2,74±0,1 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,05	3,11±0,1 p <sub>0</sub> <0,001	2,67±0,08 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,01	3,15±0,13 p <sub>0</sub> <0,001	2,5±0,09 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,01	3,03±0,13 p <sub>0</sub> <0,001
ЛПВП	M ± m	1,55 ± 0,05	0,88±0,03 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,82±0,02 p <sub>0</sub> <0,001	0,88±0,03 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,87±0,02 p <sub>0</sub> <0,001	0,91±0,04 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,88±0,03 p <sub>0</sub> <0,001	0,88±0,03 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,83±0,03 p <sub>0</sub> <0,001
Холестерин	M ± m	5,11 ± 0,11	6,41±0,1 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	6,4±0,07 p <sub>0</sub> <0,001	6,16±0,08 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	6,33±0,08 p <sub>0</sub> <0,001	5,93±0,08 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,05	6,2±0,09 p <sub>0</sub> <0,001	5,85±0,05 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,05	6,08±0,08 p <sub>0</sub> <0,001
СРБ	M ± m	0 ± 0	8,49±0,24 p <sub>0</sub> <0,05 p <sub>1</sub> >0,05	8,41±0,19 p <sub>0</sub> <0,05	3,55±0,3 p <sub>0</sub> >0,05 p <sub>1</sub> >0,05	4,54±0,26 p <sub>0</sub> >0,05	2,21±0,23 p <sub>0</sub> <0,05 p <sub>1</sub> >0,05	3,01±0,48 p <sub>0</sub> >0,05	0,9±0,15 p <sub>0</sub> <0,05 p <sub>1</sub> >0,05	1,48±0,27 p <sub>0</sub> >0,05
СОЭ	M ± m	4,87 ± 0,56	19,6±0,5 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	19,2±0,42 p <sub>0</sub> <0,05	13,85±0,58 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	14,69±0,66 p <sub>0</sub> >0,05	7,5±0,52 p <sub>0</sub> <0,00 p <sub>1</sub> >0,05	8,63±0,74 p <sub>0</sub> >0,05	5,05±0,42 p <sub>0</sub> <0,01 p <sub>1</sub> >0,05	6,56±0,74 p <sub>0</sub> >0,05

Примечания: p<sub>0</sub>- статистическая достоверность различий показателей по сравнению с нормой (здоровые доноры)  
p<sub>1</sub>- статистическая достоверность различий показателей внутри группы до начала лечения и после окончания терапии  
(108 нед. и 144 нед.)

В зависимости от метода лечения и времени его проведения большой интерес представляет изменение биохимических показателей МС. Отмечались статистически значимые различия по уровням триглицеридов, холестерина между пациентами ПА и ПВ подгрупп (p<0,01, p<0,05) (таблица 5.3).

Уровень триглицеридов у пациентов ПА подгруппы на 108-ой неделе терапии составил  $3,08 \pm 0,12$  у пациентов ПВ подгруппы –  $3,07 \pm 0,11$  (p>0,05), на 120-ой неделе –  $2,74 \pm 0,1$  и  $3,11 \pm 0,1$  (p<0,05), соответственно, на 132-ой неделе комплексной терапии уровень триглицеридов в ПА подгруппе –  $2,67 \pm 0,08$  и  $3,15 \pm 0,13$  в ПВ подгруппе (p<0,01), на 144-ой неделе терапии –  $2,5 \pm 0,09$  и  $3,03 \pm 0,13$  (p<0,01), соответственно (рисунок 5.4).

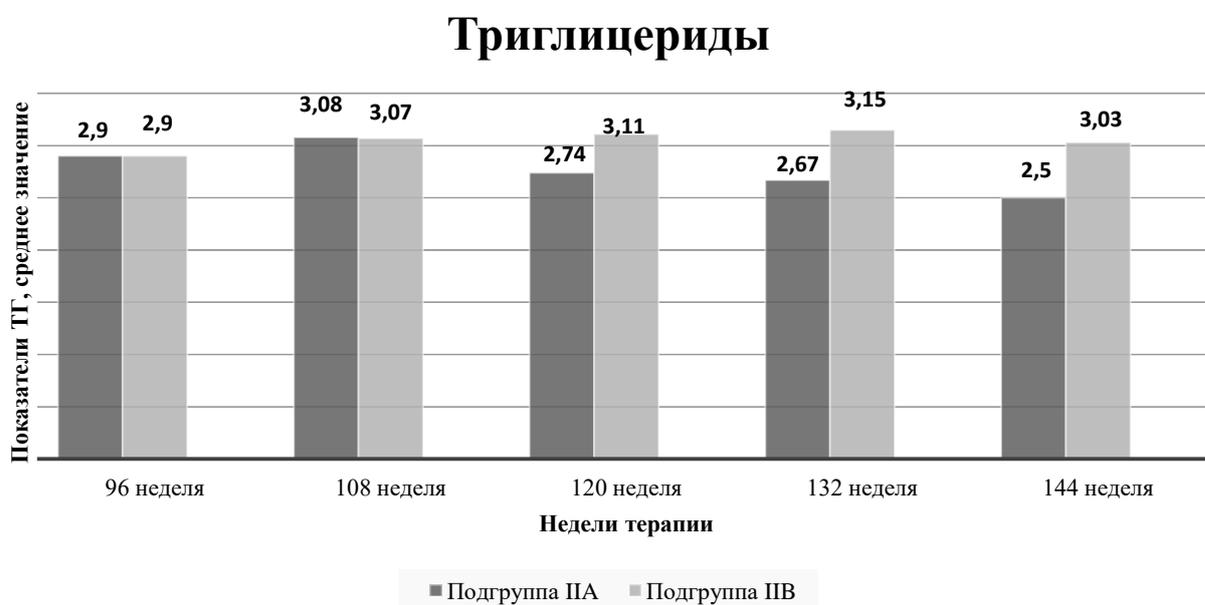


Рисунок 5.4 – Динамика уровня триглицеридов у больных псориазом с метаболическим синдромом в комплексной терапии

Уровень холестерина у пациентов ПА подгруппы на 108-ой неделе терапии составил  $6,41 \pm 0,1$  у пациентов ПВ подгруппы –  $6,4 \pm 0,07$  (p>0,05), на 120-ой неделе –  $6,16 \pm 0,08$  и  $6,33 \pm 0,08$  (p>0,05), соответственно, на 132-ой неделе –  $5,93 \pm 0,08$  и  $6,2 \pm 0,09$  (p<0,05), соответственно, на 144-ой неделе терапии –  $5,85 \pm 0,05$  и  $6,08 \pm 0,08$  (p<0,05), соответственно (рисунок 5.5).

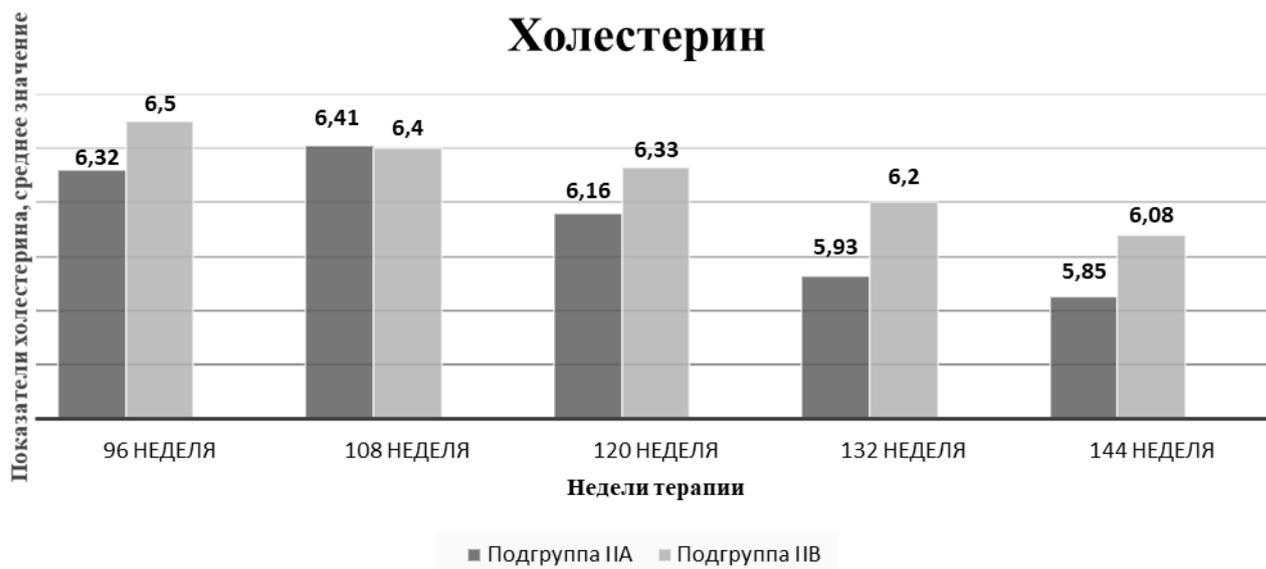


Рисунок 5.5 – Динамика показателей холестерина у больных псориазом с метаболическим синдромом

Первичная инсулинорезистентность и сопутствующая системная гиперинсулинемия является связующим звеном всех проявлений метаболического синдрома. Важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и связанных с ней нарушений метаболического профиля играет висцеральная жировая ткань, нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению.

На 96-ой, 108-ой неделях терапии в IIA и IIB подгруппах статистически значимых различий по уровню глюкозы в крови не наблюдалось:  $7,0 \pm 0,2$  и  $7,4 \pm 0,1$ ;  $7,01 \pm 0,1$  и  $6,9 \pm 0,19$  ( $p > 0,05$ ), соответственно, 120-ой неделе  $5,5 \pm 0,17$  и  $6,2 \pm 0,37$  ( $p > 0,05$ ), соответственно. На 132-ой неделе комбинированной терапии уровень глюкозы в крови в IIA подгруппе составил  $5,2 \pm 0,03$ , в группе IIB –  $6,2 \pm 0,26$  ( $p < 0,05$ ). На 144-ой неделе терапии в IIA подгруппе глюкоза в крови –  $5,0 \pm 0,04$ , в IIB подгруппе –  $6,12 \pm 0,06$  ( $p < 0,01$ ) (рисунок 5.6).

На фоне комбинированной терапии сахароснижающим препаратами, регуляторами аппетита и генно-инженерными биологическими препаратами у

больных псориазом с метаболическим синдромом отмечалось снижение показателей уровня глюкозы в крови в 1,4 раза.

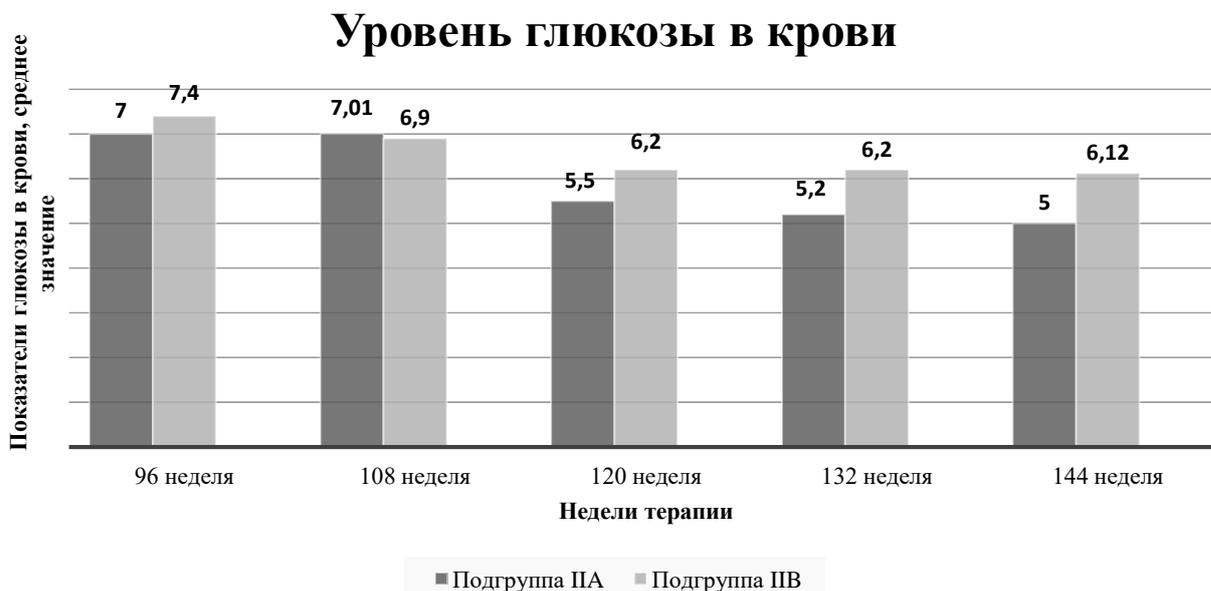


Рисунок 5.6 – Динамика показателей уровня глюкозы в крови в IIА и IIВ подгруппах

Индекс инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR) – наиболее распространенный метод оценки резистентности к инсулину.

На 96-ой неделе терапии индекс НОМА-IR у пациентов IIА подгруппы составил  $3,4 \pm 0,11$ , в IIВ подгруппе –  $3,64 \pm 0,06$  ( $p > 0,05$ ), на 108-ой неделе терапии индекс НОМА-IR в IIА подгруппе составил  $3,28 \pm 0,09$ , в IIВ подгруппе –  $3,58 \pm 0,07$  ( $p > 0,05$ ), на 120-ой неделе терапии в IIА подгруппе индекс НОМА-IR –  $2,84 \pm 0,17$ , в IIВ –  $3,03 \pm 0,06$  ( $p > 0,05$ ), на 132-ой неделе –  $2,51 \pm 0,15$  и  $3,03 \pm 0,06$  ( $p < 0,01$ ), соответственно, на 144-ой неделе терапии –  $2,43 \pm 0,13$  и  $3,01 \pm 0,05$  ( $p < 0,001$ ), соответственно (рисунок 5.7).

В ходе терапии у больных псориазом с метаболическим синдромом, получавших комплексное лечение, отмечалось снижение показателей индекса НОМА-IR, что влияет на снижение риска развития сахарного диабета у больных псориазом.

## Индекс НОМА-IR

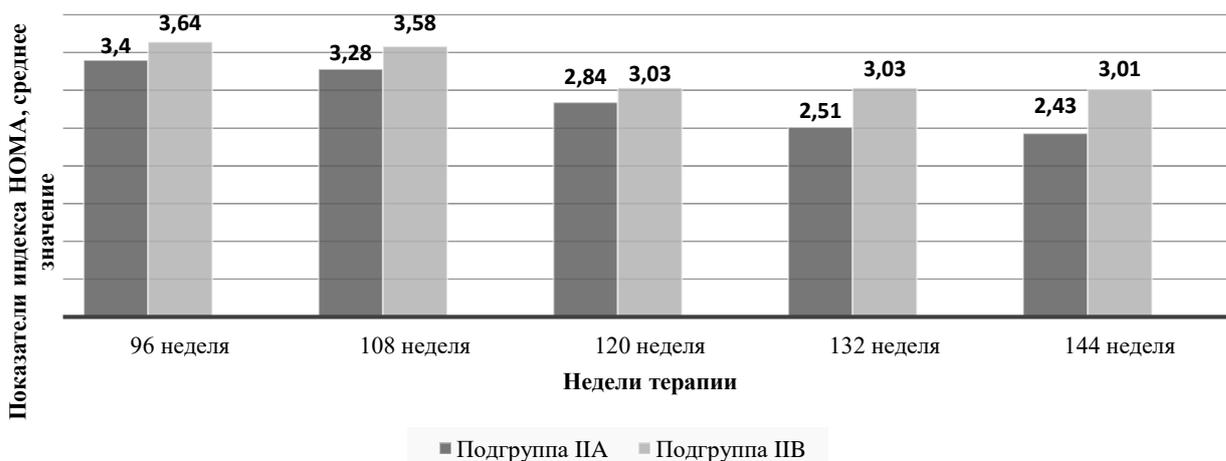


Рисунок 5.7 – Динамика индекса НОМА-IR у больных псориазом в IIА и IIВ подгруппах

На основании проведенного исследования установлено, что терапевтическая эффективность устекинумаба у больных псориазом без метаболического синдрома выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом. По-видимому, избыточно развитая белая жировая ткань у пациентов с МС является мощным дополнительным источником провоспалительных цитокинов и адипокинов, поддерживающих воспалительный процесс в пораженной коже, что снижает эффективность терапии.

Установлена ассоциация между более низкой эффективностью терапии больных псориазом устекинумабом и абдоминальным ожирением (ИМТ>35), индексом атерогенности>5, индексом НОМА-IR>3, артериальной гипертензией (>90 и 140 мм рт. ст.) ( $p<0,001$ ).

Предложенный комплексный метод лечения, включающий метформин и сибутрамин, у больных псориазом с метаболическим синдромом на терапии препаратом устекинумаб показал достаточно убедительные данные, повышающие терапевтическую эффективность для данной категории пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре заболеваемости псориаз составляет около 25–30% среди всех заболеваний кожи. В последнее время отмечается рост тяжелых распространённых, торпидных к лечению форм псориаза, увеличение числа случаев заболевания в молодом возрасте, а также коморбидной патологии, которая приводит к более тяжелому течению основного заболевания, развитию функциональных нарушений (псориатический артрит), утрате трудоспособности, ухудшению качества и сокращению продолжительности жизни. Терапия таких больных требует больших финансовых затрат системы здравоохранения, что является одной из важных медико-социальных проблем в современной дерматологии [3, 16, 30, 40, 75].

Псориаз – системное, иммуноопосредованное заболевание кожи, характеризующееся дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с возможным поражением опорно-двигательного аппарата [3, 16, 30, 40, 59,60, 61, 75], состоящее из генетических, иммунологических и экологических компонентов [3, 16, 30, 40, 75].

В патогенезе псориаза важная роль отводится Т-клеткам, которые инициируют иммуноопосредованное воспаление в органах-мишенях посредством продукции в очагах поражения цитокинов, хемокинов и факторов роста [161, 220, 251]. Согласно данным литературы, псориаз характеризуется преобладанием цитокинов Th1-клеток [125, 239, 268].

Он связан с рядом сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет, метаболический синдром, абдоминальное ожирение и сердечно-сосудистую патологию. Кроме того, тяжесть псориаза, по-видимому, связана с тяжестью ожирения. Пациенты с более высоким уровнем ожирения демонстрируют более слабый ответ на системную терапию псориаза [166, 189]. Несколько исследований

показали, что белая жировая ткань является важнейшим местом образования провоспалительных адипокинов, таких как лептин, адипонектин и резистин, а также классических цитокинов, таких как IL-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  [47]. При псориазе, обусловленном пролиферацией Th1, Th17 и Th22 клеток, в дополнение к вышеупомянутым цитокинам продуцируется, в частности, IL-22 [166, 174, 189, 209]. Что касается лептина и резистина, то оба эти адипокина присутствуют в высоких концентрациях у тучных людей с псориазом. Кроме того, уровни лептина и резистина в плазме крови связаны с тяжестью псориаза [59, 122]. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что ожирение через провоспалительные пути является предрасполагающим фактором к развитию псориаза и что ожирение усугубляет течение псориаза.

У больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом метаболический синдром встречается в 2–2,5 раза чаще чем в популяции. Выявлено, что у 73% пациентов с псориазом встречается, как минимум, одно из метаболических нарушений, составляющих МС: сахарный диабет II типа, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, смешанная дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия [2]. Необходимо отметить, что более высокий риск развития симптомов МС отмечается у пациентов с тяжелой степенью псориаза [150].

На сегодняшний день разработаны современные методы терапии псориаза – генно-инженерные биологические препараты. Однако данные препараты не оказывают влияния на коморбидную патологию и имеют ряд недостатков [77].

Многочисленные исследования иммунных нарушений, состояния углеводного и липидного обменов у больных псориазом не позволили однозначно определить патогенетические звенья, связывающие данные нарушения. Накоплены значительные сведения о механизмах развития метаболического синдрома у больных псориазом, но имеется недостаточно данных об общих генетических детерминантах этих заболеваний, требуется дальнейшее изучение особенностей течения системного воспалительного процесса, липидных и углеводных нарушений. Недостаточно изучено влияние сахароснижающих

препаратов и регуляторов аппетита на развитие системного воспаления у пациентов с псориазом и коморбидными заболеваниями [20, 195].

Исследования последних лет показывают, что метформин не только воздействует на углеводный обмен, но и действует как противовоспалительное средство. Применение метформина у лиц с абдоминальным ожирением статистически значимо снижает смертность от сердечно-сосудистой патологии [99]. Однако работ по комплексной терапии (метформином и сибутрамином) больных псориазом с абдоминальным ожирением явно недостаточно.

Снижение терапевтической эффективности у больных среднетяжелым, тяжелым псориазом, с коморбидной патологией, в частности, метаболическим синдромом, на генно-инженерной биологической терапии препаратом устекинумаб послужило основанием для настоящего исследования, с целью анализа метаболических нарушений, течения общей воспалительной реакции в условиях коморбидной патологии, а также изучения влияния сахароснижающих препаратов и регуляторов аппетита на течение дерматоза.

В рамках диссертационной работы нами было выполнено открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование, протокол и дизайн исследования были одобрены независимым этическим комитетом. В обследование были включены 68 пациентов с распространенным бляшечным псориазом, среднетяжелой, тяжелой степени тяжести, в возрасте от 18 до 68 лет. Гендерное распределение: 46 (68%) мужчин, 22 (32%) женщины. Для определения генных полиморфизмов было обследовано 227 больных псориазом.

У 53% больных отмечалось ожирение, что послужило основанием для распределения пациентов на 2 группы исследования: I-я группа (n=32), больные без МС, получающие генно-инженерную биологическую терапию препаратом устекинумаб; II-я группа (n=36), пациенты с псориазом и метаболическим синдромом, находившиеся на ГИБТ; а также для сравнения, пациенты III-й группы (n=30) условно здоровые лица, сопоставимые по возрасту и гендерным признакам.

В ходе лечения генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб у больных псориазом с метаболическим синдромом отмечалось снижение терапевтической эффективности длительной терапии. Что послужило основанием для назначения пациентам II-й группы после консультации эндокринолога низкокалорийной диеты, коррекции образа жизни, терапии сахароснижающими препаратами и регуляторами аппетита и разделение на две подгруппы:

– ПА подгруппа – больные псориазом с метаболическим синдромом, получавшие сахароснижающие препараты и регуляторы аппетита (метформин и сибутрамин), после консультации эндокринолога совместно с устекинумабом (n=20);

– ПВ подгруппа – больные псориазом с метаболическим синдромом, получавшие монотерапию устекинумабом (n=16). Всем пациентам проводилось динамическое наблюдение клинической эффективности изменений биохимических показателей в ходе терапии.

Оценка динамики клинических проявлений псориаза и влияния дерматоза на качество жизни пациентов проводилась 1 раз в 3 месяца, использовались индекс PASI и индекс качества жизни (DLQI) соответственно.

При оценке распределения по социальному статусу выявлено, что псориаз встречается чаще у рабочих – 30,0% и служащих – 39,0%, у 62% пациентов жителей города, 38% – жителей сельской местности, что может быть связано с высоким риском развития психоэмоционального перенапряжения.

При анализе факторов, влияющих на возникновение псориаза, пациенты наиболее часто указывали на психоэмоциональный стресс (44%). Наши данные не расходятся с данными многих исследователей [81].

В I-й группе чаще встречались больные в возрастном диапазоне от 18 – 40 лет, во II-й группе – в возрасте от 41 до 60 лет.

При сборе генеалогического анамнеза было установлено, что псориаз у родственников I и II степени родства выявлен у 26 пациентов (81,3%) I-й группы и лишь у 14 пациентов (39,0%) II-й группы.

При опросе пациентов II-й группы выявлено, что у 29 (80,5%) первично

наблюдался метаболический синдром, а затем признаки псориаза и у 7 (19,5%) первоначально отмечался псориаз, а затем проявления метаболического синдрома.

Дебют заболевания у больных I-й группы отмечался в возрасте от 9 до 35 лет у 30 (62,5%) пациентов. Наибольшее количество больных II-й группы указывало на начало заболевания в зрелом возрасте от 41 до 59 лет (67,8%).

При оценке частоты рецидивов заболевания до назначения ГИБТ отмечалось у больных I-й группы: 7 больных (21,8%) – 4 раз в год; у 5 больных (15,7%) – 5 раз в год, у 20 больных (62,5%) – непрерывно-рецидивирующее течение. Частота рецидивов II-й группы: у 5 больных (13,9%) – 5-6 раз в год, у 31 больного (86,1%) непрерывно-рецидивирующее течение. Кроме того, дерматоз во II-й группе характеризовался торпидностью к проводимой системной иммуносупрессивной терапии, незначительным уменьшением инфильтрации в области поражения, быстрым рецидивированием и прогрессированием заболевания.

Отличительными особенностями характеристики клинических проявлений у больных II-й группы явилось: выраженная инфильтрация как в прогрессирующей, так и в стационарной стадиях, образование плотных чешуйко-корок.

При объективной оценке поражений отмечались особенности локализации высыпаний у пациентов с и без метаболического синдрома. У больных II-й группы типичная локализация: поражение разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов и ногтевых пластинок была вовлечена в меньшей степени (23 (63,9 %) и 17 (47,2%)), чем в I-й группе (31 (96,8%) и 25 (78,1%)). В тоже время поражение крупных складок 32 (88,9%) и кожи половых органов 6 (16,6%) выше во II-й группе больных по сравнению с I-й группой (9 (28,1%) и 2 (6,2%), соответственно).

Основываясь на оценке полученных результатов, можно сделать вывод, что клинические проявления псориаза сходны в обеих группах, но у пациентов с метаболическим синдромом имелись свои особенности. К таковым можно

отнести: слабая связь с генеалогическим анамнезом, позднее начало заболевания, в основном после 40 лет, проявление признаков метаболического синдрома первично, непрерывно-рецидивирующее течение, неэффективность системной иммуносупрессивной терапии.

У всех пациентов, включенных в исследование, регистрировалась среднетяжелая, тяжелая степень тяжести псориаза индекс PASI в среднем составил в I-й группе  $29,7 \pm 9,33$ , во II-й группе –  $32,1 \pm 11,2$ , DLQI в I-й группе –  $18 \pm 5,6$ , во II-й –  $19 \pm 5,2$ .

При псориазе высока распространенность коморбидных состояний: метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, болезнь Крона и др. Наличие коморбидностей усиливает тяжесть заболевания у больных псориазом [158]. Что послужило основанием для особого внимания при сборе анамнеза на наличие коморбидной патологии у больных псориазом.

Анализ сопутствующей патологии показал, что у пациентов II-й группы с метаболическим синдромом заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы встречались в два раза чаще, чем у больных псориазом без МС (32 (88,9%) и 14 (43,7%), соответственно). На первый план выступала артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов.

У больных II-й группы частота калькулезного холецистита, дискинезии желчевыводящих путей, жирового гепатоза печени отмечалась в 1,5 раза чаще, чем у больных псориазом без метаболического синдрома (23 (64,0%) и 13 (40,6%), соответственно). Патология со стороны эндокринной системы, в частности: инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, превышали в 2,5 раза во II-й группе больных по сравнению с I-й группой (29 (80,5%) и 11 (34,3%), соответственно).

Отмечалось повышение уровня мочевой кислоты у 16 (44,4%) пациентов II-й группы, что позволило выделить подагру как сопутствующую патологию у больных с метаболическим синдромом, тогда как у больных I-й группы подагра выявлена всего у 3 (9,3%) пациентов.

У больных псориазом с метаболическим синдромом чаще встречалась патология со стороны желудочно-кишечного тракта (хеликобактерный гастрит, колиты, язвенная болезнь в стадии ремиссии), в то время как у пациентов без метаболического синдрома 25 (69,4%) и 23 (68,7%), соответственно.

Заболевания органов дыхания (пневмония в анамнезе, хронический бронхит, гайморит, тонзиллит) были зарегистрированы у 9 (28,1%) пациентов I-й группы и у 12 (33,3%) больных II-й группы.

При псориазе высока распространенность коморбидной патологии, что подтверждается многими исследователями [62, 107, 133, 144].

В последние десятилетия широко обсуждается вопрос о наличии общих генетических детерминант у псориаза и абдоминального ожирения [50,51, 95, 238]. При изучении генных полиморфизмов выявлено, что частота аллеля А промоторной области полиморфизма G(-2548)А гена лептина у 100/226 (44,2%) пациентов с индексом массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> была выше, чем у 68/228 (29,8%) пациентов с индексом массы тела  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> (OR=1,87, 95% CI: 1,27–2,75, Se=0,88, Sp=0,66; p<0,05). Анализ распределения генотипов полиморфизма A(+219)T гена рецептора адипонектина выявил повышение частоты генотипа AA среди пациентов, страдающих псориазом с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> в сравнении с больными псориазом с ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> 42/113 (37,2%) и 15/114 (13,2%) соответственно (OR=3,9, 95% CI: 2,01–7,58, Se=0,74, Sp=0,68; p<0,05). При этом частота аллеля А полиморфизма A(+219)T гена рецептора адипонектина у 127/226 (56,2%) пациентов с индексом массы тела  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> была выше, чем у 66/228 (28,9%) пациентов с индексом массы тела  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> (OR=3,15, 95% CI: 2,13–4,64, Se=0,66, Sp=0,62; p<0,05). Генетическое исследование полиморфизмов G(-2548)А гена лептина и гена рецептора адипонектина-2 A(+219)T у больных псориазом при дебюте заболевания позволит прогнозировать развитие абдоминального ожирения, что необходимо учитывать при индивидуальном подборе терапии и определении тактики ведения больного.

Сегодня происходит переоценка целей терапии псориаза: достижение чистой или почти чистой кожи, длительная стойкая ремиссия, предупреждение развития тяжелых форм заболевания, улучшение качества жизни пациентов.

Клиническая эффективность терапии препаратом устекинумаб (I этап) на 24-ой неделе терапии PASI75 в I-й группе регистрировался у 31 (96,8%), во II-й – 33 (91,6%) ( $p < 0,05$ ), на 72-ой неделе терапии PASI75 в I-й группе регистрировалось у 32 (100%), во II-й – 31 (86,1%) ( $p < 0,01$ ), на 96-ой неделе терапии PASI75 в I-й группе отмечался у 30 (93,7%), во II-й – 26 (72,2%) ( $p < 0,01$ ).

На 24-ой неделе терапии PASI90 в I-й группе регистрировался у 26 (81,2%), во II-й – 15 (41,6%) ( $p < 0,001$ ). На 48-ой неделе терапии у пациентов I-й группы PASI90 – 24 (75%), во II-й – 20 (55,5%) ( $p < 0,01$ ), на 72-ой неделе терапии PASI90 в I-й группе отмечался у 23 (71,8%), во II-й – 5 (13,9%) ( $p < 0,001$ ). На 96-ой неделе терапии PASI90 в I-й группе регистрировался у 21 (65,6%), во II-й – 4 (11,1%) ( $p < 0,001$ ).

Терапевтическая эффективность препарата устекинумаб в ходе лечения была выше у больных псориазом без метаболического синдрома, что послужило основанием для рекомендации пациентам с метаболическим синдромом после консультации эндокринолога сахароснижающих препаратов и регуляторов аппетита, коррекции образа жизни.

В ходе терапии в обеих группах регистрировалось статистически значимое снижение DLQI к 144-ой неделе: в I-й группе на 144-ой неделе терапии составил  $0 \pm 0,4$ , во II-й –  $1 \pm 0,79$  ( $p < 0,01$ ).

Повышенный уровень СРБ может быть использован в качестве предиктора воспаления при различных заболеваниях, включая псориаз [220, 236]. Было установлено, что уровень СРБ возрастает с увеличением числа признаков метаболического синдрома.

При сравнении маркеров воспаления (СРБ и СОЭ) в обеих группах отмечалось снижение показателей в ходе терапии. В I-й группе на 0-ой неделе СРБ и СОЭ составили  $3,98 \pm 3,55$  и  $21,16 \pm 1,6$ , во II-й группе  $7,49 \pm 4,83$  и  $22,81 \pm 1,22$  ( $p > 0,05$ ), соответственно, на 48-ой неделе терапии в I-й группе –  $1,16 \pm 0,34$  и

12,28±1,31, во II-й группе 3,01±0,46 ( $p<0,01$ ) и 13,03±0,54 ( $p>0,05$ ), соответственно, на 96-ой неделе терапии в I-й группе – 2,3±0,03 и 11,84±0,75, во II-й группе 5,49±0,15 и 18,64±0,33 ( $p<0,01$ ) ( $p<0,001$ ), соответственно. На 144-ой неделе терапии показатели СРБ и СОЭ в I-й группе – 0,6±0,01 и 7,8±2,41, во II-й группе – 1,4±0,21 и 11,4±2,2 ( $p<0,01$ ) ( $p<0,01$ ), соответственно.

Таким образом, ГИБТ влияет на острофазовые белки, значительно снижая их, однако у пациентов с метаболическим синдромом эти показатели не достигают величин больных без МС, эти данные вероятно свидетельствуют о том, что жировая ткань поддерживает воспаление и возможность коррекции метаболического профиля влияет на системное воспаление.

У пациентов с псориазом часто встречаются различные метаболические нарушения. В настоящее время у данной категории больных активно исследуются нарушения липидного профиля – изменения уровней холестерина и липопротеинов. Этот научный интерес обусловлен высокими показателями встречаемости атеросклероза у больных псориазом, характерным дисбалансом липидного статуса с выраженной атерогенной направленностью [239].

Между пациентами I-й и II-й групп (без и с метаболическим синдромом) в ходе терапии отмечались статистически значимые различия по показателям липидного профиля ( $p<0,001$ ). Изучив динамику липидного спектра у пациентов II-й группы, выявлено повышение по сравнению с пациентами I-й группы, следовательно, у больных псориазом с МС повышен риск развития сердечно-сосудистой патологии, что необходимо учитывать при назначении комплексной терапии.

В ходе терапии отмечалось повышение показателей мочевой кислоты у пациентов II-й группы на 96-ой неделе – 421,36±6,22, I-й группы – 375,41±7,95 ( $p<0,001$ ). После назначения комплексной терапии и изменения образа жизни, к 144-ой неделе терапии показатели мочевой кислоты во II-й группе – 3,78±9,4, в I-й группе – 330,28±10,84 ( $p<0,001$ ). Доказано, что гиперурикемия ассоциирована с артериальной гипертензией, дислипидемией, ожирением, и, как следствие, повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии.

У пациентов II-й группы в ходе терапии отмечалось повышение показателей уровня глюкозы в крови на 0-ой неделе терапии –  $7,8 \pm 0,13$  ( $p < 0,001$ ), на 96-ой неделе терапии –  $7,2 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ), на 120-ой неделе составил  $5,85 \pm 0,17$  ( $p < 0,001$ ), на 144-ой неделе, учитывая диету и комбинированное лечение показатели уровня глюкозы в крови снижаются –  $5,56 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ).

В результате проведенного корреляционного анализа установлено, что критериями, снижающими терапевтическую эффективность и влияющими на степень тяжести псориаза, являются такие коморбидные состояния: абдоминальное ожирение (ИМТ  $> 35$ ), индекс атерогенности  $> 5$ , инсулинорезистентность (индекс НОМА-IR  $> 3$ ), артериальная гипертензия ( $> 90$  и  $140$  мм рт. ст.) ( $p < 0,001$ ).

Лечение коморбидной патологии (метаболического синдрома), в частности, абдоминального ожирения, может снизить тяжесть течения псориаза и повысить эффективность долгосрочной терапии. Это послужило основанием для назначения пациентам с метаболическим синдромом совместно с эндокринологом диеты, коррекции образа жизни, сахароснижающих препаратов и регуляторов аппетита.

Пациенты с метаболическим синдромом (II-я группа), были разделены на 2 подгруппы:

IIА подгруппа ( $n=20$ ) назначалась диета, коррекция образа жизни, генно-инженерная биологическая терапия в комплексе с метформином и сибутрамином.

IIВ подгруппа ( $n=16$ ) назначалась диета, коррекция образа жизни, монотерапия генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб.

Всем пациентам II-й группы была назначена низкокалорийная диета не более 1200 ккал, рекомендованы умеренные физические нагрузки, изменение образа жизни и питания. В зависимости от ИМТ медикаментозная терапия метаболического синдрома IIА подгруппы после консультации эндокринолога (таблица см. таблица 5.1).

Препараты	ИМТ >30≥34,9	ИМТ≥35
Метформин	1000 мг вечером	1500 мг вечером
Сибутрамин	10 мг утром	15 мг утром

Сопутствующая медикаментозная терапия назначалась с 96 недели, оценка результатов проводилась 1 раз в 3 месяца (96-ой, 108-ой, 120-ой, 132-ой, 144-ой недели терапии).

При комбинированном лечении эффективность терапии достоверно выше у пациентов в ПА подгруппе: на 120-ой неделе терапии индекс PASI75 в ПА подгруппе – 19 (95%), в ПВ подгруппе – 9 (56,25%) ( $p<0,01$ ), на 144-ой неделе PASI75 в ПА подгруппе – 20 (100%), в ПВ подгруппе PASI75 – 11 (68,7%) ( $p<0,05$ ).

На 120-й неделе терапии индекс PASI90 в ПА подгруппе – 5 (25%), в ПВ подгруппе – 2 (12,5%) ( $p<0,05$ ), на 144 неделе PASI90 – в ПА подгруппе – 14 (70%), в ПВ подгруппе PASI90 – 5 (31,25%) ( $p<0,001$ ).

При сравнении маркеров воспаления (СОЭ и СРБ) в обеих подгруппах статистически значимых различий не наблюдалось.

Отмечались статистически значимые различия по уровням триглицеридов, холестерина между пациентами ПА и ПВ подгрупп ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ).

Уровень триглицеридов у пациентов ПА подгруппе на 108-ой неделе терапии составил  $3,08\pm 0,12$  у пациентов ПВ подгруппе –  $3,07\pm 0,11$  ( $p>0,05$ ), на 144-ой неделе терапии –  $2,5\pm 0,09$  и  $3,03\pm 0,13$  ( $p<0,01$ ), соответственно.

Уровень холестерина у пациентов ПА подгруппе на 108-ой неделе терапии составил  $6,41\pm 0,1$  у пациентов ПВ подгруппе –  $6,4\pm 0,07$  ( $p>0,05$ ), на 144-ой неделе терапии –  $5,85\pm 0,05$  и  $6,08\pm 0,08$  ( $p<0,05$ ), соответственно.

Следовательно, назначение метформина и сибутрамина в комплексе с терапией устекинумабом нормализует нарушения липидного профиля у больных псориазом с метаболическим синдромом, снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии за счет противовоспалительного и атерогенного действия.

На 96-ой, 108-ой неделях терапии в ПА и ПВ подгруппах статистически значимых различий по уровню глюкозы в крови не наблюдалось:  $7,0 \pm 0,2$  и  $7,4 \pm 0,1$ ;  $7,01 \pm 0,1$  и  $6,9 \pm 0,19$  ( $p > 0,05$ ), соответственно, на 144-ой неделе терапии в ПА подгруппе уровень глюкозы в крови –  $5,0 \pm 0,04$ , в ПВ подгруппе –  $6,12 \pm 0,06$  ( $p < 0,01$ ), соответственно.

В ходе терапии у больных псориазом с метаболическим синдромом, получавших комплексное лечение, отмечалось снижение показателей индекса НОМА-IR, на 96-ой неделе терапии индекс НОМА-IR у пациентов ПА подгруппе составил  $3,4 \pm 0,11$ , в ПВ группе –  $3,64 \pm 0,06$  ( $p > 0,05$ ), на 144-ой неделе терапии –  $2,43 \pm 0,13$  и  $3,01 \pm 0,05$  ( $p < 0,001$ ), соответственно, что влияет на снижение риска развития сахарного диабета у больных псориазом.

При оценке индекса массы тела на 96-ой неделе терапии в ПА и ПВ подгруппах статистически значимых различий не наблюдалось:  $39,8 \pm 3,91$  и  $41,4 \pm 4,23$  ( $p > 0,05$ ), соответственно, на 144-ой неделе терапии ИМТ в ПА подгруппах –  $25,51 \pm 3,46$ , в ПВ группе –  $35,79 \pm 4,87$  ( $p < 0,05$ ).

При анализе биохимических результатов исследования у пациентов ПА подгруппы, получавших комплексную терапию (метформин, сибутрамин, устекинумаб), отмечены статистически значимые улучшения показателей: либо тенденция к их снижению по основным видам обменов (белковый, углеводный, пуриновый), в то время, как у больных ПВ подгруппы наблюдалось отсутствие каких-либо изменений, либо негативная динамика показателей. Комплексное лечение больных псориазом не только приводило к нормализации показателей углеводного, липидного и пуринового обменов, но и обладало антиатерогенным и противовоспалительным эффектом.

Пациентам с вульгарным псориазом среднетяжелой, тяжелой степени тяжести на терапии генно-инженерными препаратами необходимо проводить скрининг на обнаружение отклонений липидного, пуринового и углеводного обменов, индекса НОМА-IR для определения риска формирования сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии. Если у больного определяются

значимые отклонения в биохимическом анализе крови, ему рекомендованы консультации терапевта (кардиолога) и эндокринолога.

Проведенное исследование позволило разработать алгоритм (рисунок 6) диагностики и лечения больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в сочетании с метаболическим синдромом, находящихся на генно-инженерной биологической терапии препаратом устекинумаб, на основании комплексного изучения клинико-anamнестических и антропометрических данных, выявленных метаболических нарушений. Требуется дальнейшее совершенствование и внедрение алгоритмов диагностики и терапии больных псориазом с коморбидной патологией, в частности, метаболическим синдромом, на терапии генно-инженерными биологическими препаратами для достижения длительной ремиссии и улучшения качества жизни пациентов.

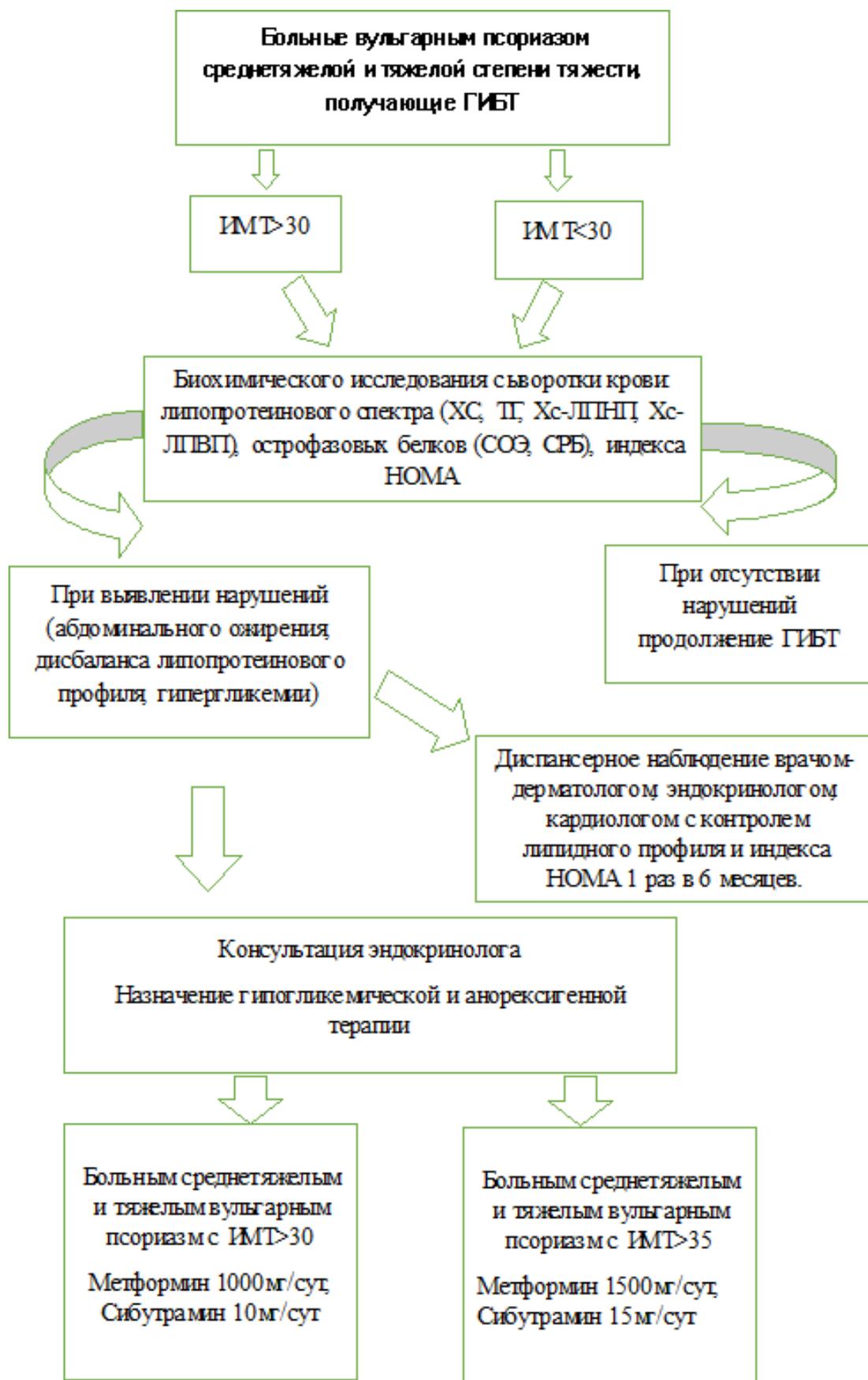


Рисунок 6 – Алгоритм ведения больных псориазом с метаболическим синдромом на генно-инженерной биологической терапии.

## ВЫВОДЫ

1. На основе анализа клинической картины больных псориазом с метаболическим синдромом выявлены следующие особенности: слабая связь с генеалогическим анамнезом, позднее начало заболевания (после 40 лет), преимущественная локализация высыпаний в области крупных складок (88,9%) и гениталий (18%), более редкое поражение ногтевых пластинок (47,2%), непрерывно-рецидивирующее течение, неэффективность системной иммуносупрессивной терапии, наличие одного или нескольких коморбидных заболеваний. При анализе лабораторных показателей у больных псориазом с МС выявлены следующие особенности: дислипидемия, повышенный индекс атерогенности $>5$ , гиперхолестеринемия, гиперурикемия, повышенный индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR $>3$ ).
2. Терапевтическая эффективность препарата устекинумаб выше у пациентов с псориазом без метаболического синдрома – 30 (93,7%) пациентов достигли PASI75 к 96-ой неделе лечения, чем у больных с МС – 26 (72,2%) ( $p<0,01$ ), соответственно. 65,6% пациентов без МС достигли PASI90 к 96-ой неделе лечения и 11,1% больных с МС ( $p<0,001$ ). DLQI к 96 неделе терапии у пациентов без метаболического синдрома –  $3\pm 0,22$ , у больных с МС –  $5\pm 0,71$  ( $p<0,05$ ). Критериями, снижающими терапевтическую эффективность устекинумаба и влияющими на степень тяжести псориаза, являются коморбидные состояния: абдоминальное ожирение (ИМТ $>35$ ), индекс атерогенности $>5$ , инсулинорезистентность (индекс НОМА-IR $>3$ ), артериальная гипертензия ( $>90$  и  $140$  мм рт. ст.) ( $p<0,001$ ).
3. Выявлена ассоциация между развитием абдоминального ожирения у пациентов, страдающих псориазом и носительством аллеля А (OR=1,87, 95%

CI: 1,27–2,75, Se=0,88, Sp=0,66;  $p<0,05$ ), генотипом AA (OR=2,51, 95% CI: 1,13–5,59, Se=0,89, Sp=0,63;  $p<0,05$ ) полиморфизма G(-2548)A гена лептина. Обнаружена ассоциация между носительством аллеля A и генотипом AA (OR=3,15, 95% CI: 2,13–4,64, Se=0,66, Sp=0,62;  $p<0,05$ ), (OR=3,9, 95% CI: 2,01–7,58, Se=0,74, Sp=0,68;  $p<0,05$ ) гена рецептора адипонектина-2 A(+219)T и риском развития абдоминального ожирения у больных псориазом.

4. На основании полученных данных установлено, что МС утяжеляет тяжесть течения заболевания и поддерживает субклиническое системное воспаление у больных псориазом. Разработан и внедрен комплексный метод лечения больных псориазом с метаболическим синдромом, получающих генно-инженерные биологические препараты, с включением метформина (у пациентов с ИМТ>30 в дозе 1000мг/сут; 1500мг/сут при ИМТ>35) и сибутрамина (у больных с ИМТ>30 в дозе 10мг/сут; 15мг/сут при ИМТ>35). Терапевтическая эффективность комплексного лечения больных псориазом с метаболическим синдромом была выше – PASI75 достигли 20/20 (100%) пациентов, чем без включения метформина и сибутрамина – PASI75 достигли 11/16 (69%) ( $p<0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных вульгарным псориазом с ИМТ>30 среднетяжелой и тяжелой степени тяжести на терапии генно-инженерными биологическими препаратами рекомендовано проведение комплексного биохимического исследования сыворотки крови: липопротеинового спектра (ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП), острофазовых белков (СОЭ, СРБ), индекса НОМА-IR с целью раннего выявления и своевременной коррекции инсулинорезистентности.
2. Генетическое исследование полиморфизмов G(-2548)A гена лептина, рецептора адипонектина-2 A(+219)T у больных псориазом при дебюте заболевания позволит прогнозировать вероятность развития абдоминального ожирения, что необходимо учитывать при выборе тактики ведения данных пациентов.
3. Больным вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, находящихся на терапии генно-инженерными биологическими препаратами, при выявлении кластера расстройств, входящих в метаболический синдром, а именно: абдоминального ожирения, гипергликемии, дисбаланса липопротеинового профиля, рекомендовано совместно с эндокринологом назначение лекарственных препаратов из группы сахароснижающих средств и регуляторов аппетита (метформина и сибутрамина) в дозе 1000 мг/сут. – при ИМТ>30; 1500 мг/сут. – при

ИМТ>35 и 10 мг/сут. – при ИМТ>30; 15 мг/сут. – ИМТ>35, соответственно, до снижения до уровня целевых показателей.

4. Пациентам с вульгарным псориазом среднетяжелой/тяжелой степени тяжести, получающих генно-инженерные биологические препараты, при обнаружении нарушений липидного спектра и положительного индекса НОМА-IR целесообразно назначение диспансерного динамического наблюдения врачом-дерматовенерологом, терапевтом (кардиологом) и эндокринологом, выполнение контрольных исследований липидного статуса и индекса НОМА-IR с частотой 1 раз в 6 месяцев.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВЖТ – воспаление жировой ткани

ВИЧ-инфекция – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДК – дендритные клетки

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МИАЦ – Медицинский информационно-аналитический центр

МС – метаболический синдром

ОБ – острофазовые белки

ОБ – объем бедер

ОТ – объем талии

ПС – псориаз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

САД – систолическое артериальное давление

СЖК – свободные жирные кислоты

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТГ – триглицериды

УФ-терапия – ультрафиолетовая терапия

ХС – холестерин

ХС-ЛПВП – холестерин-липопротеины высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин-липопротеины низкой плотности

ЧСС – частота сердечных сокращений

АТР – Adult Treatment Panel

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BSA – Body Surface Area

DAS – Disease Activity Score

DLQI – The Dermatology Life Quality Index

НbA1C – Гликированный или гликозилированный гемоглобин

НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (индекс инсулинорезистентности)

IFN- $\gamma$  – Interferon gamma

PASI – Psoriasis Area and Severity Index

SDAS – skin disease activity score

sPGA – Static Physicians Global Assessment

TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor alfa

T-spot – иммунодиагностика туберкулезной инфекции

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекперов, Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э. З. Алекперов, Р. Н. Наджаров // Кардиология. –2010. – №6. – С. 88 – 91.
2. Алиева, П.М. Ассоциация псориаза с нарушениями липидного обмена, атеросклерозом и сахарным диабетом: автореф. дис... канд.мед. наук / Папу Магомедовна Алиева. – Москва, 1980. – 25 с.
3. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, Л. Е. Мелехина, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – №6. – С.22 – 33.
4. Бадочкин, В.В. Современная терапия псориатического артрита / В. В. Бадочкин // Consilium medicum: Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2005. – Т.7, № 3. – С. 181 – 188.
5. Бакулев, А. Л. Метотрексат: к вопросу об эффективности и безопасности применения препарата у больных псориазом / А.Л. Бакулев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – №1. – С. 38 – 45.
6. Бакулев, А. Л. Псориаз как системная патология / А.Л. Бакулев, Ю.В. Шагова, И.В. Козлова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т.4, №1. – С. 13 – 20.
7. Бакулев, А.Л. К вопросу о коморбидности при псориазе / А.Л. Бакулев, Ю. М. Штода, С. Р. Утц // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. – Т.10, №3. – С. 537 – 539.

8. Бакулев, А.Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии / А.Л. Бакулев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 5. – С. 32 – 38.
9. Бакулев, А.Л. Эволюция представлении о псориазе и терапевтических подходах по ведению пациентов. VCD-085 — первый отечественный генно-инженерный биологический препарат для лечения больных псориазом / А.Л. Бакулев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т.94, № 5. – С. 26 – 32.
10. Беленков, Ю.Н. Кардиология: национальное руководство / Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1232 с.
11. Беляков, И.М. Иммунная система слизистых / И. М. Беляков // Иммунология. – 1997. – № 4. – С. 7 – 13.
12. Благосклонная, Я. В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / Я.В. Благосклонная, Е.И. Красильникова, Е.В. Шляхто // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С.58 – 62.
13. Бомк, А. Імуно-гормональні кореляції при нефропатіях / А. Бомк, О. Возниця // Актуальні проблеми клінічної імунології та алергології. – 1996. – № 1. – С.97 – 101.
14. Вавилов, В.А Иммуноморфологические исследования Т-лимфоцитов в коже больных псориазом / В.А. Вавилов, В.А. Самсонов, Л.Е. Димант // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 4. – С. 4 – 5.
15. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим ожирением и сахарным диабетом 2 типа / И.И. Чукаева [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – №1. – С. 27 – 30.
16. Генетические факторы этиологии и патогенеза псориаза / Н.В. Кунгуров, Н.Н. Филимонкова, В.И. Голубцов, С.А. Корхмазова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – №1. – С. 23 – 27.
17. Готто, А.М. Развитие концепций дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Готто // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 17. – С.1259 – 1264.

18. Гусев, Д.Е. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе / Д.Е. Гусев, Е.Г. Пономарь // Клиническая медицина. – 2006. – №5. – С. 25 – 29.
19. Дедова, И. И. Российские клинические рекомендации. Эндокринология / под ред. И.И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 592 с.
20. Довжанский, С.И. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза / С.И. Довжанский // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – №1. – С. 14 – 19.
21. Жилина, А.Н. Комплексный анализ эффективности применения аторвастатина в коррекции метаболического синдрома / А.Н. Жилина, Л. А. Лисенкова, А. Л. Хохлов // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 6. – С. 501 – 507.
22. Заблоцкая, А.Г. Особенности псориаза у лиц с избыточным весом / А.Г. Заблоцкая // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 158 – 159.
23. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации / Л.Ф. Знаменская, Л.Е. Мелехина, Е.В. Богданова, А.А. Минеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 5. – С. 20 – 29.
24. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев [и др.] // Кардиология. – 2010. – №2. – С. 69 – 72.
25. Изучение генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза / А. А. Минеева [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – №3. – С. 22 – 29.
26. Изучение липидного спектра кожи у больных псориазом / А. В. Зуев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – №2. – С. 25 – 27.
27. Изучение липидного спектра кожи у больных псориазом / В. С. Дмитрук [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – Т.9, № 2. – С. 25 – 27.

28. Изучение липидного спектра кожи у больных псориазом / В.М. Солятова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – Т.9, № 2. – С. 25 – 27.
29. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 в лечении псориаза и псориатического артрита / О. Ю. Олисова, Д. А. Свистунова, Л.М. Чернявская, Е.М. Анпилогова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – Т.95, № 4. – С. 74 – 80.
30. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза / А.А. Кубанов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 4. – С. 33 – 38.
31. Катунина, О.Р. ФНО- $\alpha$  в очагах пораженной кожи больных псориазом / О.Р. Катунина, А.В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 25 – 30.
32. Кетлинский, С.А. Эндогенные иммуномодуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. – Санкт-Петербург: Гиппократ, 1992. – 256 с.
33. Киселева, Е.П. Новые представления о противои инфекционном иммунитете / Е.П. Киселева // Инфекция и иммунитет. – 2011. – №1(1). – С. 9 – 14.
34. Козентикс (секукинумаб). Инструкция по применению лекарственного препарата. – Москва, 2016. – 16 с.
35. Корхмазова, С. А. Роль генетических факторов в этиопатогенезе псориаза (по материалам Краснодарского края): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11/ Светлана Анатолиевна Корхмазова. – Москва, 2007. – 23 с.
36. Кочергин, Н. Г. Псориаз: коморбидность и комедикация / Н. Г. Кочергин, Л. М. Смирнова, Н. Н. Потекаев // Врач. – 2009. – № 5. — С. 15 – 20.
37. Кубанов, А. А. Персонализация антицитокиновой терапии больных псориазом / А. А. Кубанов, С.И. Свищенко // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №1. – С. 54 – 61.
38. Кубанов, А. А. К вопросу о потенциальных рисках канцерогенности фототерапии у больных псориазом / А. А. Кубанов, М.Б. Жилова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – №5. – С. 60 – 67.

39. Кубанов, А. А. Клинико-экономический анализ эффективности применения биологических препаратов для лечения псориаза / А. А. Кубанов, С.К. Зырянов, Д. Ю. Белоусов // Качественная клиническая практика. – 2015. – №3. – С. 34 – 42.
40. Кубанов, А.А. Молекулярно-генетические исследования предрасположенности к развитию псориаза среди населения Российской Федерации: изучение полиморфизмов генов TNFAIP3, TNIP1, TYK2 и REL / А. А. Кубанов, А.А. Минеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 5. – С. 73 – 80.
41. Кубанов, А. А. Опыт применения препарата инфликсимаб в лечении больных тяжелыми формами псориаза / А. А. Кубанов, Ю.И. Матушевская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 6. – С. 75 – 80.
42. Кубанова, А. А. Клинико-экономический анализ как новая парадигма дерматовенерологии / А.А. Кубанова, А. А. Мартынов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 3. – С. 25 – 28.
43. Кузьмина-Крутицкая, С. Р. Метаболический синдром у женщин: автореф. дис... канд. мед. наук / С. Р. Кузьмина-Крутицкая. – Санкт-Петербург, 2011. – 17 с.
44. Кунгуров, Н.В. Биологическая терапия больных тяжелыми формами псориаза / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 4. – С. 91 – 95.
45. Левитан, А. И. Инновационные лекарственные средства для лечения псориатического артрита (обзор) / А.И. Левитан, О.В. Решетько // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т.11, № 3. – С. 423 – 425.
46. Лукьянов, А.М. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза / А. М. Лукьянов, В.А. Малютин, Т.А. Сикорская // Здравоохранение (Минск). – 2013. – № 6. – С. 19 – 24.

47. Маколкин, В.И. Метаболический синдром / В.И. Маколкин. — Москва: Мед. информ. агентство, 2010. — 144 с.
48. Махрова, И. А. Наследственная предрасположенность к метаболическому синдрому: автореф. дис... канд. мед. наук / Ирина Александровна Махрова. — Санкт-Петербург, 2011. — 17 с.
49. Маянский, Д. Н. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей / Д. Н. Маянский, И. Г. Урсов. — Новосибирск, 1997. — 249 с.
50. Метаболический синдром и его влияние на сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших острый коронарный синдром / А.М. Абдельлатиф [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 1–1. — С. 1346.
51. Метаболический синдром и его компоненты у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / А. М. Абдельлатиф [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2015. — № 1. — С. 31.
52. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома / Н.В. Перова, В.А. Метельская, М.Н. Мамедов, Р.Г. Оганов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2001. — Т.4, № 1. — С. 18 – 34.
53. Микрюков, А. В. Особенности течения псориаза у больных с избыточной массой тела и ожирением / А. В. Микрюков // Клиническая дерматология и венерология. — 2013. — № 6. — С.52 – 56.
54. Мустафина, О. Е. Цитокины и атеросклероз: молекулярные механизмы патогенеза /О. Е. Мустафина, Я.Р. Тимашева // Молекулярная медицина. — 2007. — № 1. — С.56 – 64.
55. Мычка, В.Б. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) / В.Б. Мычка, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова. — Москва: Доктор. Ру, 2010. — 18 с.
56. Насонов, Е.Л. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17 / Е.Л. Насонов // Современная ревматология. — 2013. — № 3. — С. 5 – 14.

57. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев [и др.] // Кардиология. – 2009. – №9. – С. 59 – 65.
58. Николашина, О. Е. О взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета при псориазе / О. Е. Николашина, А. Л. Бакулев // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т.11, № 3. – С. 421 – 423.
59. Олисова, О.Ю. Коморбидности при псориазе / О.Ю. Олисова, Л.Г. Гаранян // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 6, № 19. – С. 346 – 348.
60. Олисова, О.Ю. Современные методы лечения псориаза / О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, В.Б. Пинегин // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23, № 9. – С. 483 – 484.
61. Олисова, О.Ю. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе – новые факты / О.Ю. Олисова, Л.Г. Гаранян // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 214 – 219.
62. Перламутров, Ю.Н. Клинико-лабораторные характеристики псориаза, ассоциированного с гормонально-метаболическими нарушениями / Ю. Н. Перламутров, А. В. Микрюков // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 5. – С. 46 – 50.
63. Перламутров, Ю. Н. Псориаз и современные методы его лечения / Ю. Н. Перламутров, А. М. Соловьев // Лечащий врач. – 2004. – № 5. – С. 38 – 43.
64. Пинегин, Б. В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза / Б. В. Пинегин, О. Л. Иванов, В. Б. Пинегин // Иммунология. – 2012. – №4. – С. 213 – 219.
65. Пинегин, Б. В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза / Б. В. Пинегин, О. Л. Иванов, В. Б. Пинегин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 3. – С. 19 – 25.
66. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии / А. Л. Бакулев [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т.94, № 3. – С. 67 – 76.

67. Пузырев, В. П. Патологическая анатомия генома человека / В.П. Пузырев, В.А. Степанов. – Новосибирск: Наука, 1997. – 224 с.
68. Расин, М. С. Хроническое воспаление, инсулинорезистентность, псориаз - что общего? / М.С. Расин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №5. – С. 20 – 24.
69. Республиканский медицинский информационно-аналитический центр, [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://rmiac.zdrav10.ru/miac-respubliki-krum>.
70. Ройтберг, Г. Е. Метаболический синдром / Г. Е. Ройтберг. – Москва: МЕД-пресс-информ, 2007. – 224 с.
71. Роль адипокинов и цитокинов в патогенезе псориаза у пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями / М. М. Хобейш, К. А. Сысоев, Е. В. Соколовский, С. В. Лапин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – №1. – С. 26 – 35.
72. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца / С.Н. Татенкулова [и др.] // Кардиология. – 2009. – №1. – С. 4 – 8.
73. Рычкова, И. В. Эффективность возобновления терапии устекинумабом больных псориазом с метаболическими нарушениями. Клинический опыт / И. В. Рычкова, О. А. Притуло // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т.94, № 5. – С. 77 – 81.
74. Сергиевич, А. В. Сравнительный анализ проатерогенных изменений комплекса интима-медия стенки артерий различных сосудистых регионов у пациентов с псориазом и псориатическим артритом / А. В. Сергиевич, А. М. Литвяков // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 65 – 69.
75. Смирнова, С. В. Иммунопатогенез псориаза и псориатического артрита / С. В. Смирнова, М. В. Смольникова // Медицинская иммунология. – 2014. – №2. – С.127 – 138.

76. Смольникова, М. В. Генетические факторы в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита / М. В. Смольникова, С. В. Смирнова // Медицинская иммунология. – 2014. – Т.16, №3. – С. 211 – 220.
77. Соколовский, Е. В. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе / Е. В. Соколовский, Л. С. Круглова, Е. С. Пониц // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – Т.18, № 6. – С. 32 – 38.
78. Субклиническое воспаление и окислительный статус у больных с нелеченым сахарным диабетом 2 типа / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т.14, № 3. – С. 151 – 161.
79. Терапия больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом препаратами биологической терапии: предикторы эффективности и потенциальные риски / Е. А. Росете-Пидаль [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – №8. – С. 33 – 38.
80. Туев, А.В. Маркеры воспаления при артериальной гипертензии и некоторых формах ишемической болезни сердца: клиническая и прогностическая значимость / А. В. Туев, Н. С. Карпунина // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т.17, № 6. – С. 550 – 554.
81. Федоров, С. М. Псориаз: клинические и терапевтические аспекты / С.М. Федоров // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т.9, № 11. – С. 447 – 450.
82. Фогель, Ф. Генетика человека / Ф. Фогель, А. Мотульски. – В 3-х т.: Пер. с англ. – Москва: Мир, 1989. – Т.1. – 312 с.
83. Хайрутдинов, В. Р. Иммунный патогенез псориаза / В.Р. Хайрутдинов, И.Э. Белоусова, А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 4. – С. 20 – 26.
84. Хайрутдинов, В. Р. Особенности терапии больных псориазом с метаболическим синдромом / В. Р. Хайрутдинов, А. В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94, № 4. – С. 68 – 72.

85. Хайрутдинов, В. Р. Роль CD 11c-позитивных дендритных клеток в патогенезе псориаза / В. Р. Хайрутдинов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 3. – С. 58 – 64.
86. Цитокиновый профиль при псориазическом артрите: поиск взаимосвязей с воспалением и реологическими свойствами крови / Т. В. Коротаева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 1. – С.27 – 32.
87. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. – Москва: Медиа Медика, 2004. – 168 с.
88. Чамурлиева, М.Н. Выявляемость псориазического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике / М.Н. Чамурлиева, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева // Современная ревматология. – 2016. – Т.10, № 4. – С. 550 – 554.
89. Шишова, А. С. Изменения функционального состояния эндотелия и механических свойств сосудов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом под влиянием терапии / А. С. Шишова, Л. А. Князева, Л. И. Князева // International journal of experimental education. – 2011. – №1. – С. 29 – 30.
90. Эффективность и безопасность препарата BCD-085 – оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования / А.В. Самцов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – №5. – С. 52 – 63.
91. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis / K. Reich [et al.] // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 365, № 17. – P. 1586 – 1596.
92. A review of the clinical variants and the management of psoriasis / B. Ladizinski [et al.] // Adv. Skin Wound Care. 2013. – Vol. 26, № 6. – P. 271 – 284.

93. A systematic investigation of confirmed autoimmune loci in early-onset psoriasis reveals an association with IL2/IL21 / R.B. Warren [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 164, № 3. – P. 660 – 664.
94. A trans-ethnic Mendelian randomization study identifies causality of obesity on risk of psoriasis / K. Ogawa [et al.]// *J Invest Dermatol.* – 2019. – Vol. 139, № 6. – P. 1397 – 1400.
95. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity / N. Rasouli [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – № 93. – P. 64 – 73.
96. Adiponectin regulates cutaneous wound healing by promoting keratinocyte proliferation and migration via the ERK signaling pathway / S. Shibata [et al.] // *J Immunol.* – 2012. – Vol. 189. – P. 3231 – 3241.
97. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from gammadelta-T cells / S. Shibata [et al.] // *Nat Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 7687.
98. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses / L.C. Zaba [et al.] // *A.J Exp Med.* – 2007. – Vol. 204, № 13. – P. 3183 – 3194.
99. An enema formulation of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule-1, in the treatment of chronic, unremitting pouchitis / A. Miner [et al.] // *Aliment Pharmacol.* – 2004. – № 19. – P. 281 – 286.
100. Antioxidant enzymes in hypertensive and hypertriglyceridemic rats: Effect of gender / G. Banos [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension.* – 2005. – №1. – P. 45 – 57.
101. Anxiety and depressive symptoms and illness perceptions in psoriatic arthritis and associations with physical health-related quality of life / K. Kotsis [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2012. – № 64. – P. 1593 – 601.
102. Armstrong, A.W. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A. W. Armstrong // *J Hypertens.* – 2013. – № 31. – P. 433 – 442.

103. Armstrong, A.W. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / A.W. Armstrong, C.T. Harskamp, E.J. Armstrong // *JAMA Dermatol.* – 2013. – Vol. 149, № 1. – P. 84 – 91.
104. Armstrong, A.W. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies / A.W. Armstrong, C.T. Harskamp, E.J. Armstrong // *Nutr Diabetes.* – 2012. – Vol. 2. – P. 54.
105. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals / E. Fabbrini [et al.] // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 145. – P. 366 – 374.
106. Association of psoriasis with the risk for type 2 diabetes mellitus and obesity / A.S. Lønnberg [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2016. – Vol. 152, № 7. – P. 761 – 767.
107. Augustin, M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany / M. Augustin, K. Reich // *Acta Derm. Venerol.* – 2010. – № 90. – P. 147 – 151.
108. Autoantibody induction and adipokine levels in patients with psoriasis treated with infliximab / V. Lora [et al.] // *Immunol Res.* – 2013. – Vol. 56. – P. 382 – 389.
109. Azfar, R. S. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology / R. S. Azfar, J. M. Gelfand // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 20, № 4. – P. 416 – 422.
110. Balato, A. Natural killer T cells: an unconventional T-cell subset with diverse effector and regulatory Functions / A. Balato, D. Unutmaz, A. A. Gaspari // *J Invest Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 1628 – 1642.
111. Barton, A.C. Genetic epidemiology. Psoriatic arthritis / A.C. Barton // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol. 4, № 4. – P. 247 – 251.
112. Besedovsky, H. O. Immune-neuro-endocrine interactions / H.O. Besedovsky, A. Del Rey // *Endocr Rev.* – 1996. – № 17. – P. 64 – 102.

113. Bettelli, E. Th17: the third member of the effector T cell trilogy / E. Bettelli, T. Korn, V.K. Kuchroo // *Curr. Opin. Immunol.* – 2007. – Vol. 19, № 6. – P. 652 – 657.
114. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis / E. D. Schadler [et al.] // *Dis Mon.* – 2019. – Vol. 65, № 3. – P. 51 – 90.
115. Boehncke, Wolf-Henning. Psoriasis / Wolf-Henning Boehncke, P. Schön Michael // *The Lancet.* – 2015. – Vol. 386, № 9997. – P. 983 – 994.
116. Bolevich, S.B. Psoriasis: modern view at aetiopathogenesis / S.B. Bolevich, A.A. Urazalina // *Vestnik of Russian Military Medical Academy.* – 2013. – № 2. – P. 202 – 206. (in Russian)
117. Cardiovascular comorbidities of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2012 annual meeting / A.W. Armstrong, J.M. Gelfand, W.H. Boehncke, E.J. Armstrong // *J. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40, № 8. – P. 1434 – 1437.
118. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—the role of inflammation / L. S. Tam [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – № 47. – P. 718 – 723.
119. Castells-Rodellas, A. Interleukin-6 in normal skin and psoriasis / A. Castells-Rodellas, J. Castell, A. Ramirez-Bosca // *Acta Dermatol. (Stockh).* – 1992. – Vol. 72. – P. 165 – 168.
120. Characterization of differentiated subcutaneous and visceral adipose tissue from children: the influences of TNF-alpha and IGF-I / M. Grohmann [et al.] // *J Lipid Res.* – 2005. – Vol. 46. – P. 93 – 103.
121. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment / C. Albanesi [et al.] // *J Exp Med.* – 2009. – Vol. 206. – P. 249 – 258.
122. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa [et al.] // *Circulation.* – 2000. – № 102. – P. 42 – 47.

123. Cipolletta, D. Mathis D Tissular T(regs): a unique population of adipose-tissue-resident Foxp3+CD4+T cells that impacts organismal metabolism / D. Cipolletta, D. Kolodin, C. Benoist // *Semin Immunol.* – 2011. – Vol. 23. – P. 431 – 437.
124. Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system / P. Szodoray [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2007. – Vol. 46, № 3. – P. 417 – 425.
125. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women / J.M. Fernandez-Real [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – № 86. – P. 1154 – 1159.
126. Circulating level of chemerin is upregulated in psoriasis / H. Nakajima [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2010. – Vol. 60. – P. 45 – 47.
127. Circulating levels of adiponectin, oxidized LDL and C reactive protein in Portuguese patients with psoriasis vulgaris, according to body mass index, severity and duration of the disease / S. Coimbra [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2009. – Vol. 55. – P. 202 – 204.
128. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients / S. Kivity [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2014. – № 13. – P. 1109 – 1113.
129. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis / E. Daude' n [et al.] // *JEADV.* – 2013. – № 27. – P. 1387 – 1404.
130. Co-Localized Overexpression of GRO- $\alpha$  and IL-8 mRNA is restricted to the supra-papillary layers of psoriatic lesions / R. Kulke [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 1996. – Vol. 106, № 3. – P. 526 – 530.
131. Coates, L. Pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis / L. Coates, L. Savage, P. Emery // *Handbook of Psoriasis and Psoriatic Arthritis.* – Springer. – 2016. – P. 7 – 16.

132. Crosstalk between skin inflammation and adipose tissue-derived products: pathogenic evidence linking psoriasis to increased adiposity / A. Chiricozzi [et al.] // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 12, № 12. – P. 1299 – 1308.
133. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, diseasebased registry (PSOLAR) / A. B. Kimball [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2014. – Vol. 171, № 1. – P. 137 – 147.
134. Determinants of body weight regulation in humans / M. Moehlecke [et al.] // *Arch Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 60. – P. 152 – 162.
135. Di Cesare, A. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis / A. Di Cesare, P. Di Meglio, F. O. Nestle // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129, № 6. – P. 1339 – 1350.
136. Diagnosis and management of psoriasis / W. B. Kim [et al.] // *Can Fam Physician.* – 2017. – Vol. 63, № 4. – P. 278 – 285.
137. Diani, M. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis / M. Diani, G. Altomare, E. Reali // *Autoimmun. Rev.* – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 286 – 292.
138. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial / L. Naldi [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2014. – Vol. 170. – P. 634 – 642.
139. Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular / D.H. Solomon [et al.] // *Events Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. 67, № 6. – P. 1449 – 1455.
140. Eastham-Anderson J. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis / J. Eastham-Anderson, J. Wu, W. Ouyang // *Nature.* – 2007. – Vol. 445, № 7128. – P. 648 – 651.
141. Effect of inhibition of interleukin-12/23 by ustekinumab on the expression of leptin and leptin receptor in human THP-1 macrophages / I. Voloshyna [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* – 2016. – Vol. 41, № 3. – P. 308 – 311.
142. Effect of treatment with methotrexate and coal tar on adipokine levels and indices of insulin resistance and sensitivity in patients with psoriasis vulgaris / M. Rajappa [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – Vol. 29. – P. 69 – 76.

143. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study / P. Jensen [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2013. – Vol. 149. – P. 795 – 801.
144. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study / S. Boehncke [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 1187 – 1193.
145. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines / S. Corbetta [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154. – P. 83 – 86.
146. Effects of secukinumab on serum adipocytokines: preliminary data / A. Fassio [et al.] // *Reumatismo.* – 2017. – Vol. 69, № 3. – P. 105 – 110.
147. Elder, J.T. Interleukin-6 in psoriasis: expression and mitogenicity studies / J.T. Elder, C.I. Sartor, D.K. Bowan // *Arch. Dermatol. Res.* – 1993. – Vol. 284. – P. 324 – 332.
148. Elevated peripheral frequencies of Th22 cells: a novel potent participant in obesity and type 2 diabetes / R. Zhao [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 1. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085770>.
149. Enamandram, M. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment / M. Enamandram, A.B. Kimball // *J Invest Dermatol.* – 2013. – Vol. 133, № 2. – P. 287 – 289.
150. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies / L. Gossec [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 71, № 1. – P. 4 – 12.
151. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines / D.A. Papanicolaou [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1996. – № 271. – P. E601 – E605.
152. Fernandes-Real, J.M. Ricard Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J.M. Fernandes-Real // *Endocrine Rev.* – 2003. – №24 (3). – P. 278 – 301.

153. Fetuin – A regulation of calcified matrix metabolism / W. Jahnen-Dechent [et al.] // *Circ Res.* – 2011. – Vol. 108. – P. 1494 – 1509.
154. Fried, S.K. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid / S.K. Fried, D.A. Bunkin, A.S. Greenberg // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – № 83. – P. 847 – 850.
155. Fujita, H. The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases / H. Fujita // *J. Dermatol. Sci.* – 2013. – Vol. 72, № 1. – P. 3 – 8.
156. Garsia-Rodriguez, S. Increased gene expression of Toll-like receptor 4 on peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis / S. Garsia-Rodriguez // *JEADV.* – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 242 – 250.
157. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis / L. Eder, A. Thavaneswaran, V. Chandran, D.D. Gladman // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72, № 4. – P. 578 – 582.
158. Gisondi, P. Considerations for Systemic Treatment of Psoriasis in Obese Patients / P. Gisondi, M. Del Giglio, G. Girolomoni // *Am J Clin Dermatol.* – 2016. – № 17. – P. 609 – 615.
159. González, S. Update in the pathogenesis of psoriatic arthritis / S. González, R. Queiro, J. Ballina // *Reumatol. Clin.* – 2012. – Vol. 1. – P. 1 – 6.
160. Grant, R.W. Fat in flames: Influence of cytokines and pattern recognition receptors on adipocyte lipolysis / R.W. Grant, J.M. Stephens // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 309. – № 3. – P. 205 – 213.
161. Griffiths, C. E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C. E. Griffiths, J. N. Barker // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370, № 9583. – P. 263 – 271.
162. Grundy, S.M. Metabolic syndrome update / S.M. Grundy // *Trends Cardiovasc Med.* – 2016. – № 26. – P. 364 – 373.
163. Grunfeld, C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia / C. Grunfeld, K.R. Feingold // *Diabetes.* – 1992. – № 41 (Suppl. 2). – P. 97 – 101.

164. Gustafson, B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis / B. Gustafson // *J Atheroscler Thromb.* – 2010. – Vol. 17. – P. 332 – 341.
165. Hao, J.Q. Targeting interleukin-22 in psoriasis / J.Q. Hao // *Inflammation.* – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 94 – 99.
166. Henseler, T. Disease concomitance in psoriasis / T. Henseler, E. Christophers // *J Am Acad Dermatol.* – 1995. – Vol. 32, № 6. – P. 982 – 986.
167. High fat diet induces formation of spontaneous liposarcoma in mouse adipose tissue with overexpression of interleukin 22 / Z. Wang [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 8. – P. 23737.
168. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis / M. Labitigan [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2014. – Vol. 66. – P. 600 – 607.
169. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid / G. Partsch [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24, № 3. – P. 518 – 523.
170. Human cytokine gene nucleotide sequence alignments: supplement 1 / J.L. Bidwell [et al.] // *Eur. J. Immunogenet.* – 1999. – Vol. 26, № 2-3. – P. 135 – 223.
171. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes / S. Lacraz [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96, № 5. – P. 2304 – 2310.
172. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity / L.A. Zúñiga [et al.] // *J Immunol.* – 2010. – Vol. 185, № 11. – P. 6947 – 6959.
173. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner / L. Wei, A. Laurence, K. M. Elias, J. J. O'Shea // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282. – P. 34605 – 34610.
174. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes / K. Boniface [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, № 6. – P. 3695 – 3702.

175. IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats / T. Yago [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2007. – Vol. 9, № 5. – P. 96.
176. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris / W. Baran, J.C. Szepietowski, G. Mazur, E. Baran // *Acta Derm Venereol.* – 2008. – Vol. 88, № 2. – P. 113 – 116.
177. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management / M.D. Herron [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2005. – Vol. 141, № 12. – P. 1527 – 1534.
178. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris / E. Lee [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 199, № 1. – P. 125 – 130.
179. Increased serum leptin and resistin levels and increased carotid intima-media wall thickness in patients with psoriasis: is psoriasis associated with atherosclerosis? / R.M. Robati [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – Vol. 71. – P. 642 – 648.
180. Increased serum resistin levels correlate with psoriasis: a meta-analysis / H. Huang [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2015. – № 14. – P. 44.
181. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis / E. Piruzian [et al.] // *BMC Syst. Biol.* – 2010. – № 4. – P. 41.
182. Interleukin 6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects / J.M. Fernandez-Real [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – № 85. – P. 1334 – 1339.
183. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment / Y. Zheng [et al.] // *World. J. Orthop.* – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 537 – 543.
184. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats / K. Nonogaki [et al.] // *Endocrinology.* – 1995. – № 136. – P. 2143 – 2149.

185. Jabbari, A. Role of the immune system and immunological circuits in psoriasis / A. Jabbari, L.M. Johnson-Huang, J.G. Krueger // *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. – 2011. – Vol. 146, № 1. – P. 17 – 30.
186. Jadali, Z. T cell immune responses in psoriasis / Z. Jadali, M.B. Eslami // *Iran. J. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2014. – Vol. 13, № 4. – P. 220 – 230.
187. James, W.D. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology* / W.D. James, T. Berger, D. Elston // Elsevier, 2015. – P. 968.
188. Joel, M. Kremer. Long-Term effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an observational analysis from the corona rheumatoid arthritis registry / M. Joel Kremer // *J Rheumatol Supply*. – 2017. – Vol. 4, № 2. – P. 375 – 389.
189. Jung-Tai, L. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment / L. Jung-Tai, Y. Horng-Ming, L. Shyun-Yeu // *World. J. Orthop.* – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 537 – 543.
190. Kamimira, D. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model / D. Kamimira, K. Ishihara, T. Hirano // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 2003. – №149. – P. 1 – 38.
191. Kimball A.B. The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis /A. B. Kimball, A. P. Yu, J. Signorovitch // *J Am. Acad Dermatol Venereol.* – 2012. – Vol. 66, № 2. – P. 67 – 76.
192. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients / H. Nakajima [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2011. – Vol. 303. – P. 451 – 455.
193. Kochergin, N.G. Recent trends in the treatment of psoriasis / N.G. Kochergin, L.M. Smirnova // *Doctor. Russian Journal (Lechashchiy vrach)*. – 2011. – № 5. – P. 42 – 44. (in Russian)
194. Kormeili, T. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences / T. Kormeili, N.J. Lowe, P.S. Yamauchi // *British Journal of Dermatology*. – 2004. – Vol. 151, № 1. – P. 3 – 15.

195. Krueger, J.G. Resident and «inflammatory» dendritic cells in human skin / J. G. Krueger, L.C. Zaba, M.A. Lowes // *J. Invest Dermatol.* – 2009. – Vol. 129, № 2. – P. 302 – 308.
196. Krueger, J. G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents / J. G. Krueger // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 46, № 1. – P. 1 – 23.
197. Lakshmi, S. Metabolic syndrome in patients with psoriasis: A comparative study / S. Lakshmi, A. Kumar Nath, C. Udayashankar // *Indian Dermatol Online J.* – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 132 – 137.
198. Leptin induces secretion of proinflammatory cytokines by human keratinocytes in vitro – a possible reason for increased severity of psoriasis in patients with a high body mass index / K. Xue [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2013. – Vol. 22. – P. 406 – 410.
199. Leptin promotes wound healing in the skin / S. Tadokoro [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3. –e. 0121242
200. Li, K. A review of health outcomes in patients with psoriasis / K. Li, A.W. Armstrong // *Dermatol. Clin.* – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 61 – 72.
201. Li, W-Q. Psoriasis and psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women / W-Q. Li, J-L. Han, T.A. Chan // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72, № 7. – P. 1200 – 1205.
202. Li, W. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women / W. Li, J. Han, A.A. Qureshi // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 1267 – 1272.
203. Lima, Ede A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis / Ede A. Lima, Mde A. Lima // *Anais Brasileiros de Dermatologia.* – 2011. – Vol. 86, № 6. – P. 1151 – 1158.
204. Low grade inflammation and coronary heart disease: a prospective study and updated meta-analyses / J. Danesh [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 199 – 204.

205. Lowes, M.A. Immunology of psoriasis / M.A. Lowes, M. Suarez-Farinas, J.G. Krueger // *Annual Review of Immunology*. – 2014. – Vol. 32. – P. 227 – 255.
206. Luan, L. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- $\alpha$  treatment in psoriasis / L. Luan, S. Han, X.H. Wang Liu // *Int Immunopharmacol*. – 2015. – № 29. – P. 278 – 284.
207. Management of moderate to severe psoriasis in patients with metabolic comorbidities / P. Gisondi, A. Galvan, L. Idolazzi, G. Girolomoni // *Front Med (Lausanne)*. – 2015. – № 2. – P. 1.
208. Metabolic comorbidities and hypertension in psoriasis patients in France. Comparisons with French national databases / C. Phan [et al.] // *Ann Dermatol Venereol*. – 2016. – Vol. 143, № 4. – P. 264 – 274.
209. Metabolic parameters in psoriatic patients treated with interleukin-12/23 blockade (ustekinumab) / N.G. Chau Yee [et al.] // *Journal of Dermatology*. — 2018. – Vol. 45, № 3. – P. 309 – 313.
210. Metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis / S. Mottillo [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2010. – Vol. 56, № 14. – P. 1113 – 1132.
211. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity / H. E. Sbidian [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2011. – № 2. – P. 12 – 18.
212. Molecular plasticity of vascular wall during N(G)-nitro- L-arginine methyl ester-induced hypertension: modulation of proinflammatory signals / W. Gonzalez [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – № 36. – P. 103 – 109.
213. Mortality in psoriatic arthritis - a single-center study from the UK / C. Buckley [et al.] // *J. Rheumatol*. – 2010. – № 37. – P. 2141 – 2144.
214. Mrowietz, U. Psoriasis: to treat or to manage? / U. Mrowietz, K. Steinz, S. Gerdes // *Exp Dermatol*. – 2014. – Vol. 23, № 10. – P. 705 – 709.

215. Naldi, L. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks / L. Naldi, C.E. Griffiths // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 152, № 4. – P. 597 – 615.
216. Nickoloff, B. J. The immunologic and Genetic Basis of Psoriasis / B. J. Nickoloff // *Arch Dermatol.* – 1999. – № 135. – P. 1104 – 1110.
217. Nickoloff, B. J. Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor alpha in psoriasis / B. J. Nickoloff, G. D. Karabin, R. S. Mitra // *Am. J. Pathol.* – 1991. – № 138. – P. 129 – 140.
218. Nickoloff, B. J. The cytokine network in psoriasis / B. J. Nickoloff // *Arch Dermatol.* – 1991. – Vol. 127, № 6. – P. 871 – 884.
219. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study / J. F. Keaney [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2003. – Vol. 23, № 3. – P. 434 – 439.
220. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study / T. J. Love [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – № 71. – P. 1273.
221. Obesity exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like epidermal hyperplasia and interleukin-17 and interleukin-22 production in mice / K. Kanemaru [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2015. – Vol. 24. – P. 436 – 442.
222. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander / M. Versini [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2014. – Vol. 13. – P. 981 – 1000.
223. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation / A. Johnston [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2008. – Vol. 159. – P. 342 – 350.
224. Obesity predisposes to Th17 bias / S. Winer [et al.] // *Eur J Immunol.* – 2009. – Vol. 39. – P. 2629 – 2635.
225. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women / S. Kumar [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 27. – P. 1293 – 1298.

226. Obesity, waist circumference, weight change, and risk of incident psoriasis: prospective data from the HUNT study / I. Snekvik[et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2017. – Vol. 137, № 12. – P. 2484 – 2490.
227. Ogdie, A. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis / A. Ogdie, S. Schwartzman, M. E. Husni // *Curr Opin Rheumatol.* – 2015. – № 27. – P. 118 – 126.
228. Oivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases / N. Qu [et al.] // *Clin Devel Immunol.* – 2013. – Vol. 2013. –DOI:10.1155/2013/968549.
229. Osborn, O. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease / O. Osborn, J.M. Olefsky // *Nat Med.* – 2012. – Vol. 18. – P. 363 – 374.
230. Packard, R.R. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction / R.R. Packard, P. Libby // *Clinical Chemistry.* – 2008. – Vol. 54, № 1. – P. 24 – 38.
231. Peluso, I. The relationship between body weight and inflammation: lesson from anti-TNF- $\alpha$  antibody therapy / I. Peluso, M. Palmery // *Hum Immunol.* – 2016. – Vol. 77. – P. 47 – 53.
232. Peripheral mononeuropathy with etanercept use: case report / B.Y. Hanaoka, J. Libecco, M. Rensel, R.A. Hajj-Ali // *J Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35, № 1. – P. 182.
233. Pinegin, B.V. Role of cells of immune system and cytokines in psoriasis development / B. V. Pinegin, O. L. Ivanov, V. B. Pinegin // *Immunologiya – Immunology.* – 2012. –№ 4. – P. 213 – 219.
234. Posttranslational processing of human alpha 2-HS glycoprotein (human fetuin). Evidence for the production of a phosphorylated single-chain form by hepatoma cells / W. Jahnen-Dechent [et al.] // *Eur J Biochem.* – 1994. – Vol. 226. – P. 59 – 69.

235. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis / A.L. Neimann [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 55, № 5. – P. 829 – 835.
236. Prominent production of IL-20 by CD68+/CD11c+ myeloid-derived cells in psoriasis: gene regulation and cellular effects / F. Wang [et al.] // J Invest Dermatol. – 2006. – Vol. 126, № 7. – P. 1590 – 1599.
237. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology / J. Takeshita [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2017. – Vol. 76, № 3. – P. 337 – 390.
238. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions. / B. Batya [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2010. – Vol. 130, № 7. – P. 1785 – 1796.
239. Psoriasis and the metabolic syndrome / P. Gisondi [et al.] // Clin Dermatol. – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 21 – 28.
240. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease / L. Mallbris, F. Granath, A. Hamsten, M. Stahle // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54, № 4. – P. 614 – 621.
241. Psoriasis Is Not Associated with Atherosclerosis and Incident Cardiovascular Events / E. A. Dowlatshahi [et al.] // The Rotterdam Study Journal of Investigative Dermatology. – 2013. – Vol. 133, № 10. – P. 2347 – 2354.
242. Psoriasis patients show signs of insulin resistance / S. Boehncke [et al.] // Br J Dermatol. – 2007. – Vol. 157. – P. 1249 – 1251.
243. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells / M. A. Lowes [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2008. – Vol. 128, № 5. – P. 1207 – 1211.
244. Psoriasis: comorbidity and comedication / N. G. Kochergin, L. M. Smirnova, N. N. Potekaev, U. G. Bilalova // Doctor. Russian Journal (Vrach). – 2009. – № 5. – P. 15 – 20. (in Russian)
245. Psoriasis: new comorbidities / J. Machado-Pinto [et al.] // An Bras Dermatol. – 2016. – Vol. 91, № 1. – P. 8 – 14.

246. Psoriatic arthritis sine psoriasis / I. Olivieri, A. Padula, S. D'Angelo, M.S. Cutro // *J Rheumatol.* – 2009. – № 83. – P. 289.
247. Rahman, P. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis / P. Rahman, J.T. Elder // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64, № 2. – P. 37 – 41.
248. Raju, S.S. Psoriasis and lasting implications / S.S. Raju // *Expert Review of Clinical Immunology.* – 2014. – Vol. 10, № 21. – P. 75 – 77.
249. Raychaudhuri, S.P. A cutting edge overview: psoriatic disease / S.P. Raychaudhuri // *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* – 2013. – Vol. 44, № 2. – P. 109 – 113.
250. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks / L.A. Campfield [et al.] // *Science.* – 1995. – Vol. 269. – P. 546 – 549.
251. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy / G. Carretero [et al.] // *J Dermatolog Treat.* – 2018. – Vol. 29, № 4. – P. 334 – 346.
252. Regulation of chemerin chemoattractant and antibacterial activity by human cysteine cathepsins / P. Kulig [et al.] // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 187. – P. 1403 – 1410.
253. Relationship of leptin with adiposity and inflammation and resistin with disease severity in psoriatic patients undergoing anti-TNF-alpha therapy / T. Pina [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – Vol. 29. – P. 1995 – 2001.
254. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? / T. P. Saber [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2010. – Vol. 12, № 3. – P. 94 – 98.
255. Role of C-peptide in human physiology / J. Wahren [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2000. – Vol. 278, № 5. – P. 759 – 768.
256. Romano, G. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations / G. Romano, G. Moretti, A. Di Benedetto // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1998. – Vol. 39, № 1. – P. 101 – 106.
257. Ross, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease? / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115 – 126.

258. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update / A. Nast [et al.] // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2012. – № 10. – P. 1 – 95.
259. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials / R.G. Langley [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 326 – 338.
260. Serum chemerin is increased in patients with chronic plaque psoriasis and normalizes following treatment with infliximab / P. Gisondi [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 168. – P. 749 – 755.
261. Setty, A. R. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II / A. R. Setty, G. Curhan, H.K. Choi // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, № 15. – P. 1670 – 1675.
262. Singh, S. Randomized Placebo Control Study of Metformin in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome (Systemic Treatment Cohort) / S. Singh, A. Bhansali // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 581 – 587.
263. Singh, S. Relationship between psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review / S. Singh, P. Young, A.W. Armstrong // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2016. – № 151. – P. 663 – 667.
264. Sterry, W. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications / W. Sterry // *BAD.* – 2007. – Vol. 157, № 4. – P. 649 – 655.
265. Strohal, R. Psoriasis beyond the skin: an expert group consensus on the management of psoriatic arthritis and common co-morbidities in patients with moderate-to-severe psoriasis / R. Strohal, B. Kirby, L. Puig [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2014. – Vol. 28, № 12. – P. 1661 – 1669.
266. Successful in vivo blockade of CD25 (high-affinity interleukin 2 receptor) on T cells by administration of humanized anti-Tac antibody to patients with psoriasis / J. G. Krueger [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol. Res.* – 2000. – Vol. 43, № 3. – P. 448 – 458.
267. T helper 1 to T helper 2 shift in cytokine expression: an autoregulatory process in superantigen-associated psoriasis progression? / S. Jain [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol. 58, № 2. – P. 180 – 184.

268. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance / U. Kintscher [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1304 – 1310.
269. Tan, E. Weight gain and tumour necrosis factor-alpha inhibitors in patients with psoriasis / E. Tan, C. Baker, P. Foley // *Australas J Dermatol.* – 2013. – № 54. – P. 259 – 263.
270. Tedgui, A. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall / A. Tedgui, Z. Mallat // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 88, № 9. – P. 877 – 887.
271. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings / D. A. Martin [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133, № 1. – P. 17 – 26.
272. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study / L. Eder [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2016. – № 68. – P. 915 – 923.
273. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis / S. Coimbra, A. Figueiredo, E. Castro, P. Rocha-Pereira // *International Journal of Dermatology.* – 2012. – Vol. 51, № 4. – P. 389 – 395.
274. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease / S.A. Jones [et al.] // *FASEB J.* – 2001. – №15. – P. 43 – 58.
275. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A / B. Denecke [et al.] // *Biochem J.* – 2003. – Vol. 376. – P. 135 – 145.
276. TNF- $\alpha$  reduces g0s2 expression and stimulates lipolysis through PPAR- $\gamma$  inhibition in 3T3-L1 adipocytes / D. Jin [et al.] // *Cytokine.* – 2014. – Vol. 69. – P. 196 – 205.
277. Topical treatments for chronic plaque psoriasis / A.R. Mason [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – № 3. – CD005028.

278. Unexpected trafficking of immune cells within the adipose tissue during the onset of obesity / C. Duffaut [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2009. – Vol. 384. – P. 482 – 485.
279. Upala, S. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systemic review and meta-analysis / S. Upala, A. Sanguankee // *Int J Obes.* – 2015. – Vol. 39. – P. 1197 – 1202.
280. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial / P. Gisondi [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – № 8. – P. 1242 – 1247.
281. Weigle, N. Psoriasis / N. Weigle, S. McBane // *Am Fam Physician.* – 2013. – Vol. 87, № 9. – P. 626 – 633.
282. Whalen, M. Surez-Farias. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses / Whalen M. Surez-Farias, J. Fuentes-Duculan, I. Novitskaya // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204, № 13. – P. 3183 – 3194.
283. Yeung, H. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study / H. Yeung, J. Takeshita, N.N. Mehta [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2013. – № 149. – P. 1173 – 1179.