

На правах рукописи

**КУЗНЕЦОВА МАРИНА ЮРЬЕВНА**

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ  
БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В УСЛОВИЯХ КУРОРТА ОЗЕРА САКИ**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Притуло Ольга Александровна**

**Официальные оппоненты:** **Кончугова Татьяна Венедиктовна**  
доктор медицинских наук, профессор  
ФГБУ «РНЦМР и К» Минздрава России  
Заведующая кафедрой физической терапии  
и медицинской реабилитации.

**Хайрутдинов Владислав Ринатович**  
доктор медицинских наук, доцент  
кафедры и клиники кожных и венерических  
болезней «Военно-медицинской академии  
имени С.М. Кирова» Министерства  
обороны Российской Федерации

Ведущее научное учреждение: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в \_\_ час. \_\_ мин.  
на заседании диссертационного совета Д 208.115.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 107076, г. Москва, ул. Короленко, дом 3, стр.6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета:  
кандидат медицинских наук

Карамова Арфеня Эдуардовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Псориаз является одним из распространенных, хронических, рецидивирующих дерматозов со стойкой тенденцией к увеличению тяжелых, торпидных к лечению форм заболевания, развитием коморбидных состояний, что является причинами снижения качества жизни и утраты трудоспособности больных.

По данным различных авторов, распространенность псориаза в мире продолжает увеличиваться, составляя от 0,51 до 11,43% населения планеты, с продолжающимся ростом заболеваемости и тяжелых торпидно протекающих форм (Chandran V., 2010; Kopel E., 2013; Rachakonda T.D., 2015; Michalek I. M., 2017).

Заболеваемость псориазом в Российской Федерации составляет 65,8 случаев на 100 тыс. населения (Кубанова А. А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., 2017).

Результаты современных популяционных исследований, подтверждают гипотезу о заболевании мультифакториальной природы, обусловленном генетическими и средовыми факторами. Ведущая роль в иммунопатогенезе псориаза принадлежит белковым молекулам цитокиновой природы, избыточная экспрессия которых приводит к индукции пролиферативной цитотоксической активности Т-лимфоцитов, нарушению дифференцировки кератиноцитов, формированию воспаления в дерме и дисбалансу в системе регуляции иммунного и цитокинового профиля (Кубанова А.А., 2010; Кунгуров Н.В., 2015; Хайрутдинов В. Р., 2016; Blauvelt A., 2008; Chandran V.R. et al., 2010; Clark R.F. et al., 2015).

Известно, что две трети больных псориазом страдают легкой и средней степенью тяжести, а одна треть — средне - и тяжелым псориазом (Mrowietz U. et al., 2011).

Согласно клиническим рекомендациям больным с легким и умеренным течением псориаза показано назначение препаратов наружной терапии с кератолитическим, противовоспалительными, иммуносупрессивными действиями.

Однако, наружная терапия не обладает достаточно выраженным системным эффектом, не влияет на патогенетические механизмы псориаза, не приводит к своевременной модификации течения заболевания.

Одним из главных критериев современной терапии псориаза является ее безопасность (Олисова О. Ю., 2015; Кубанова А. А., 2016; Papp K. A., 2012; Reich K., 2015). Системная терапия, применяемая при среднетяжелых и тяжелых формах псориаза, основывается на применении препаратов иммуносупрессивного действия, имея определенный успех, но и обладает побочными эффектами, суживающими «терапевтическое окно» возможности применения. Результатами исследований последних лет определены риски развития канцерогенных осложнений при фототерапии (Кубанов А. А., 2014; Stern R. S. et al., 2012; Osmanovic A., Gillstedt M. et al., 2014).

Антицитокиновая терапия 21 века расширяет горизонты возможности лечения псориазической болезни, однако и она имеет свои «болевые точки», что ограничивает ее длительное применение, особенно при наличии коморбидных состояний (Соколовский Е. В. и др., 2015; Бакулев А. Л., 2016; Самцов А. В. и др., 2017; Papp К. А., 2012; Reich К., 2015; Warren R.В., 2015; Eissing L. et al., 2016).

На сегодняшний день природные лечебные факторы являются естественными, физиологическими, мощными средствами локального и системного воздействия на регуляторные системы организма и занимают приоритетное место в лечении больных псориазом (Верба О. И., 2005; Катханова О. А., 2008; Федотченко А.А., 2010; Бадалов Н. С., 2012; Куликов А. Г., 2013; Донцова Е. В., 2018; Mirandola P., 2007; Kopel E., 2013).

Лечение больных псориазом на природных термальных водоемах максимально приближенных к месту проживания больного, позволяет минимизировать симптомы периода адаптации и реадаптации после возвращения с курорта, что является важным фактором в достижении терапевтического эффекта.

С позиций современных исследований лечебная и реабилитационная патогенетическая терапия направлена на уменьшение пролиферации, воспаления, коррекцию иммунных нарушений при псориазе, реализуется комплексным воздействием нескольких методов лечения, с прогнозируемым максимальным терапевтическим эффектом при минимальном риске развития токсических, что обуславливает актуальность и перспективность научного исследования (Бадалов Н.Г., 2012; Куликов А.Г., 2013; Котенко К.Е., 2013; Донцова Е.В., 2018; Kopel E., 2013).

Использование природных термальных водоемов на территории Российской Федерации в комплексном лечении больных псориазом приобретает особую значимость и позволяет воздействовать на ведущие патогенетические механизмы при псориазе (Катханова О. А., 2008; Федотченко А. А., 2010; Куликов А. Г., 2013; Narari M. et al., 2016).

Крымский полуостров является уникальным приморским курортом, имеющим высокие потенциальные возможности и перспективность использования комбинированных лечебных природных факторов (грязевых процедур, минеральных ванн, раполечения, аэро-гелио-талассотерапии) с применением коротких курсов пребывания в санатории и достижением максимального терапевтического эффекта.

Одной из основных рекреационных видов деятельности в Крыму является бальнео-грязелечение, исторически получившее развитие в Западном Крыму. Известным бальнеологическим центром является солеродное озеро Саки морского происхождения, расположенное на берегу Каламитского залива, юго-западной части Крыма.

Влияние грязевых аппликаций сульфидно-иловых пелоидов на морфологическую структуру и иммунный гомеостаз кожи и крови у больных псориазом остается малоисследованным. Немногочисленные работы посвящены научному обоснованию путей оптимизации пелоидо-бальнеотерапии при

комплексном методе применения с учетом отдаленных результатов у больных псориазом с различной степенью тяжести, что обосновывает перспективность и актуальность научного исследования. В современной литературе отсутствуют работы, посвященные изучению влияния пелоидов и рапы озера Саки на иммунный и цитокиновый профиль с учетом патоморфологических показателей воспаления кожи при псориазе.

В этой связи, особую важность приобретает изучение особенностей иммунной ответной реакции со стороны крови и кожи как первично пораженного иммунного органа, и как первичного во взаимодействия с пелоидами и рапой озера, что позволит оценить и выявить возможности повышения саногенетического эффекта природных факторов озера для больных псориазом.

Таким образом, изучение и научное обоснование целесообразности использования природных факторов Сакского курорта в лечении и реабилитации больных псориазом позволит повысить эффективность комплексной терапии, разработать алгоритм ее применения, направленный на повышение качества жизни, удлинение периода ремиссии и профилактики рецидивов и тяжести течения заболевания.

#### **Цель исследования**

Оптимизация реабилитационных мероприятий больных псориазом в условиях санаторно-курортного лечения на озере Саки с учетом клинко-иммунологических показателей.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить влияние иловых сульфатно-карбонатных пелоидов, высокоминерализованной рапы озера Саки и их комбинированное применение в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты на клиническое течение псориаза легкой и средней степени тяжести.
2. Определить характер изменений иммунных показателей с оценкой фенотипических особенностей Т-лимфоцитов и цитокинового профиля (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , ИЛ-10) крови до и после пелоидо-бальнеотерапии и ее сочетания с препаратом альфа-липоевой кислоты у больных псориазом легкой и средней степени тяжести.
3. Выявить особенности иммунного ответа у больных псориазом в очаге поражения с помощью морфо-иммуногистохимических методов исследования в динамике под воздействием пелоидо-бальнеотерапии озера Саки и комбинированной методики ее применения.
4. Разработать и научно обосновать лечебно-реабилитационный алгоритм назначения пелоидо-бальнеотерапии с применением препарата альфа-липоевой кислоты на Сакском курорте с учетом ближайших и отдаленных результатов лечения.

**Научная новизна.** Впервые дано патогенетическое обоснование и доказана эффективность комплексной терапии псориаза, включающей иловые сульфатно-карбонатные пелоиды и высокоминерализованную рапу озера Саки в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты на основании клинических,

иммунологических, морфо-иммуногистохимических исследований при лечении больных псориазом легкой и средней степени тяжести.

Впервые доказана клиническая эффективность комплексного лечения псориаза (пелоидо-бальнеотерапия с применением препарата альфа-липоевой кислоты). Установлено, что применение альфа-липоевой кислоты в сочетании с процедурами лечебной грязи и рапных ванн повышает эффективность терапии, обусловленную синергизмом и потенцированием действия нескольких лечебных факторов, что способствует более интенсивной регрессии клинических показателей, особенно при псориазе средней степени тяжести.

Впервые доказан иммуномодулирующий, противовоспалительный эффект пелоидов и рапы озера Саки, усиливающийся при комплексном методе лечения с включением препарата альфа-липоевой кислоты при лечении больных псориазом легкой и средней степени тяжести.

Установлено, что до лечения у больных псориазом легкой и средней степени тяжести отмечался дисбаланс иммунного и цитокинового профиля в виде дефицита Т-хелперно-индукторной и цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов со снижением количества Т-лимфоцитов: CD3+, CD4+, CD8+, (CD3+HLA-DR+), NK (CD3+CD16+CD56+) –клеток, В-л (CD19+) и уменьшением величины соотношения CD4+/CD8+ на фоне повышенной экспрессии молекул цитокинов провоспалительного ряда: ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-8 TNF- $\alpha$  и ИЛ-10 крови. В очаге воспаления определялось увеличение экспрессии макрофагов CD68+, Т-лимфоцитов CD3+ с преобладанием CD8+, уменьшением соотношения CD4+/CD8+ до  $0,62 \pm 0,12$  и экспрессией ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$  наиболее выраженные в группе пациентов с псориазом средней степени тяжести.

Впервые установлено, что после проведенного комплексного лечения (лечебная грязь, рапные ванны, альфа-липоевая кислота), отмечалась достоверное снижение величины Т-хелперно-индукторов CD4+, цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, с нормализацией соотношения CD4+/CD8+, уменьшением продукции макрофагов CD68+, молекул цитокинов ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$  в очаге воспаления у больных псориазом легкой и средней степени тяжести.

Полученные результаты свидетельствует о превалирующем раннем иммунном ответе кожи обусловленной высокой трансэпидермальной резорбцией химических молекул пелоидов и рапы через кожу, приводящих к снижению воспаления и лечебному патоморфозу эпидермиса с уменьшением объема воспалительного инфильтрата.

Реакция системного иммунного ответа на комплексное лечение больных, проявлялась с достоверным увеличением количества Т-лимфоцитов CD3+, CD4+ CD8+ и установившейся тенденцией к уменьшению экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  и иммунорегуляторного ИЛ-10 в крови у больных псориазом легкой и средней степени тяжести.

С целью повышения эффективности терапии псориаза впервые разработан и научно обоснован терапевтический алгоритм дифференцированного назначения комплексной пелоидо-бальнеотерапии с применением препарата альфа-липоевой

кислоты у больных псориазом легкой и средней степени тяжести в условиях Сакского курорта. Эффективность комплексного метода лечения обусловлена противовоспалительным, иммуномодулирующим действием лечебных факторов (пелоидов, рапы, альфа-липоевой кислоты), что приводит к усилению терапевтического эффекта и улучшению клинико – иммунопатоморфологических показателей, повышению качества жизни, удлинению периода ремиссии заболевания, при минимальном сроке лечения и отсутствии побочных эффектов (патент на изобретение РФ «Способ комплексного лечения больных бляшечным псориазом» № 161528).

**Практическая значимость работы.** Для практического здравоохранения разработан новый метод комплексного лечения псориаза, включающий природные лечебные факторы озера Саки — иловые сульфатно-карбонатные пелоиды, высокоминерализованную рапу и комбинированное их применение в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты (патент на изобретение РФ «Способ комплексного лечения больных бляшечным псориазом» № 161528).

Предложен алгоритм дифференцированного назначения комплексной пелоидо-бальнеотерапии на озере Саки (по общему, митигированному режиму) в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты при псориазе легкой и средней степени тяжести, основанный на высокой клинической эффективности метода.

Комплексный метод (лечебная грязь, рапа, альфа-липоевая кислота) интенсифицирует 14-дневный курс лечения, повышает терапевтическую эффективность с удлинением периода ремиссии, улучшения качества жизни пациентов, что является важным социально-экономическим аспектом и может быть рекомендован и внедрен в широкую практику санаторно-курортного лечения больных псориазом в различных рекреационных регионах.

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

1. Лечение иловыми сульфатно-карбонатными пелоидами и высокоминерализованной рапой озера Саки является патогенетически обоснованным методом лечения больных псориазом, оказывающим эффективное воздействие на клиническое течение псориаза.

Комплексный метод пелоидо-бальнеотерапии в сочетании с альфа-липоевой кислотой приводит к усилению терапевтического эффекта природных лечебных факторов озера Саки и способствует достижению более быстрой и значительной клинической эффективности терапии с повышением качества жизни и удлинением сроков ремиссии.

2. У больных псориазом легкой и средней степени тяжести изменения иммунологических параметров свидетельствуют о дисбалансе иммунного и цитокинового профиля крови и кожи .

3. Выявлены особенности изменения показателей иммунного и цитокинового профиля крови и очаге воспаления под влиянием пелоидов и рапы озера Саки у больных псориазом легкой и средней степени тяжести.

4. Комплексный метод пелоидо-бальнеотерапии на озере Саки в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты приводит к восстановлению Т-хелперно-

индукторных и цитотоксических механизмов системного воспаления и тенденции к снижению экспрессии ряда молекул цитокинов у больных псориазом легкой и средней степени тяжести. Иммунный ответ со стороны кожи характеризовался более значительным достоверным снижением величины Т-хелперно-индукторов CD4+, цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов с нормализацией соотношения CD4+/CD8+, уменьшением продукции макрофагов CD68+, молекул цитокинов ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$  в очаге воспаления, наиболее выраженном при псориазе средней степени тяжести.

5. Разработанный терапевтический алгоритм дифференцированного назначения комплексного метода пелоидо-бальнеотерапии в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты позволяет интенсифицировать 14 – дневный курс санаторно-курортного лечения с максимальным терапевтическим эффектом, удлинением ремиссии заболевания и улучшением качества жизни больных псориазом легкой и средней степени тяжести.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Разработанный метод комплексного применения аппликаций лечебной грязи и рапных ванн озера Саки в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты у больных псориазом внедрен в практическую деятельность: ФГБУ «Сакский ВКС им. Н. И. Пирогова» Минобороны России, санаторий «Полтава» г. Саки, санаторий им. Н. Н. Бурденко г. Саки, ГБУЗ РК «Сакская районная больница», кафедра дерматовенерологии ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО КубГМУ г. Краснодар, кафедра дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского г. Симферополь.

**Апробация результатов диссертации.** Диссертация апробирована 16.01.2019 года на научно-практической конференции кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский Федеральное Университет им. В. И. Вернадского» протокол №1.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: Международном конгрессе ЕААД (Одесса, 2013), научно-практических конференциях (Киев, 2013), (Киев 2014), (Запорожье 2014), научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Симферополь 2013), научной конференции «Дни науки КФУ им. В. И. Вернадского» (Симферополь 2015, 2016, 2017), научных конференциях с международным участием (Владикавказ 2018), 111 конференции дерматовенерологов и косметологов Крыма (Севастополь 2017), V111 конференции дерматологов и косметологов Южного Федерального округа (Краснодар 2018).

**Публикации.** Основные положения диссертации опубликованы в 23 научных работах, из которых 8 – в изданиях, рекомендованных ВАК, 15 трудов опубликовано в сборниках материалов научных конференций, а также получен патент на изобретение РФ «Способ комплексного лечения больных бляшечным псориазом» № 161528 (зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 05 апреля 2016 г).



**Личный вклад автора в исследование.** Автором самостоятельно проведён литературный поиск, патентно-информационный поиск и формирование основных мировых приоритетов в рамках цели диссертационной работы. Разработан дизайн исследования, проведен набор пациентов с псориазом с формированием групп, их обследованием и лечением. Полученные данные проанализированы и статистически обработаны. Сформулированы выводы, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, 4 разделов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 219 источника, из них отечественных 143 и 76 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 43 таблицами и 32 рис.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет им. В. И. Вернадского», на базе Сакского военного клинического санатория МО Российской Федерации имени Н.И. Пирогова. Исследование было проведено в дизайне когортного контролируемого исследования. Протокол исследования был одобрен локальным научным этическим комитетом ФГАУ ВО «Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского» (протокол №4 от 17.10.2016).

Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом обследовании и давал информированное согласие на участие в исследовании.

Всего под наблюдением находилось 90 больных псориазом, стационарной стадии, (шифр МКБ-10: L40,0) и 30 практически здоровых лиц. Все пациенты, включенные в исследование соответствовали критериям включения /исключения.

*Критерии включения больных в исследование:*

- наличие клинически подтвержденного диагноза: псориаз обыкновенный, стационарная стадия;
- мужчины и женщины в возрасте от 23 до 65 лет;
- информированное письменное согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения больных из исследования:*

- Наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний: сердечная и почечная недостаточность; психические заболевания, псориатический артрит, онкологические заболевания, заболевания крови, туберкулез, прогрессирующая стадия псориаза, осложненные формы псориаза (пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия, псориатический артрит, каплевидный псориаз, псориатический артрит).
- обострение сопутствующих хронических заболеваний;

- беременность и лактация;
- отсутствие добровольного информированного согласия на обследование.

Исходя из методов применяемой терапии, пациенты были разделены на 2 группы:

**Группу 1** составили 45 больных обыкновенным псориазом стационарной стадии, 27 мужчин, 18 женщин. Из них легкой степенью тяжести 1(A) – 18 (40%) , PASI –  $7,43 \pm 1,16$  со средней степенью тяжести 1 (B) – 27 (60,0%) PASI –  $15,97 \pm 3,53$ . Пациенты данной группы получали аппликации лечебной грязи с чередованием рапными ваннами на озере Саки в обычном режиме в подгруппе 1(A) и по ослабленной (митигированной) методике в подгруппе 1(B) течение 14 дней в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по пелоидотерапии.

**Группа 2** во вторую группу вошли 45 пациентов обыкновенным псориазом в стационарной стадии, (21 женщин и 24 мужчин), из них с легкой степенью тяжести – 2(A) – 16 (35,6%) PASI –  $7,55 \pm 2,29$ , средней степенью тяжести – 2(B) – 29 (64,4%) PASI –  $15,78 \pm 3,45$ . Пациентам данной группы проводился комплексный метод лечения пелоидо-бальнеотерапии в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты. Больные псориазом легкой степени тяжести в подгруппе 2(A) получали аппликации лечебной грязи с чередованием рапных ванн в общем режиме в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты по 1 кап. 600 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней. Пациентам с псориазом средней степени тяжести подгруппа 2(B) аппликации лечебной грязи и рапные ванны назначали в митигированном режиме в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты по 1 капсуле 600 мг в день в течение санаторно-курортного лечения 14 дней, и 14 дней в амбулаторных условиях, курс 28 дней.

Контрольную группу составили 30 здоровых лиц (16 мужчин и 14 женщин), не страдающих кожными заболеваниями, в соотношении сопоставимом по возрасту и гендерным признакам.

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы по единой схеме, включавшей сбор анамнеза, клинико-лабораторное и биохимическое исследования крови, общий анализ мочи, показатели иммунного и цитокинового профиля, морфологические изменения в очагах поражения (Рис. 1.).

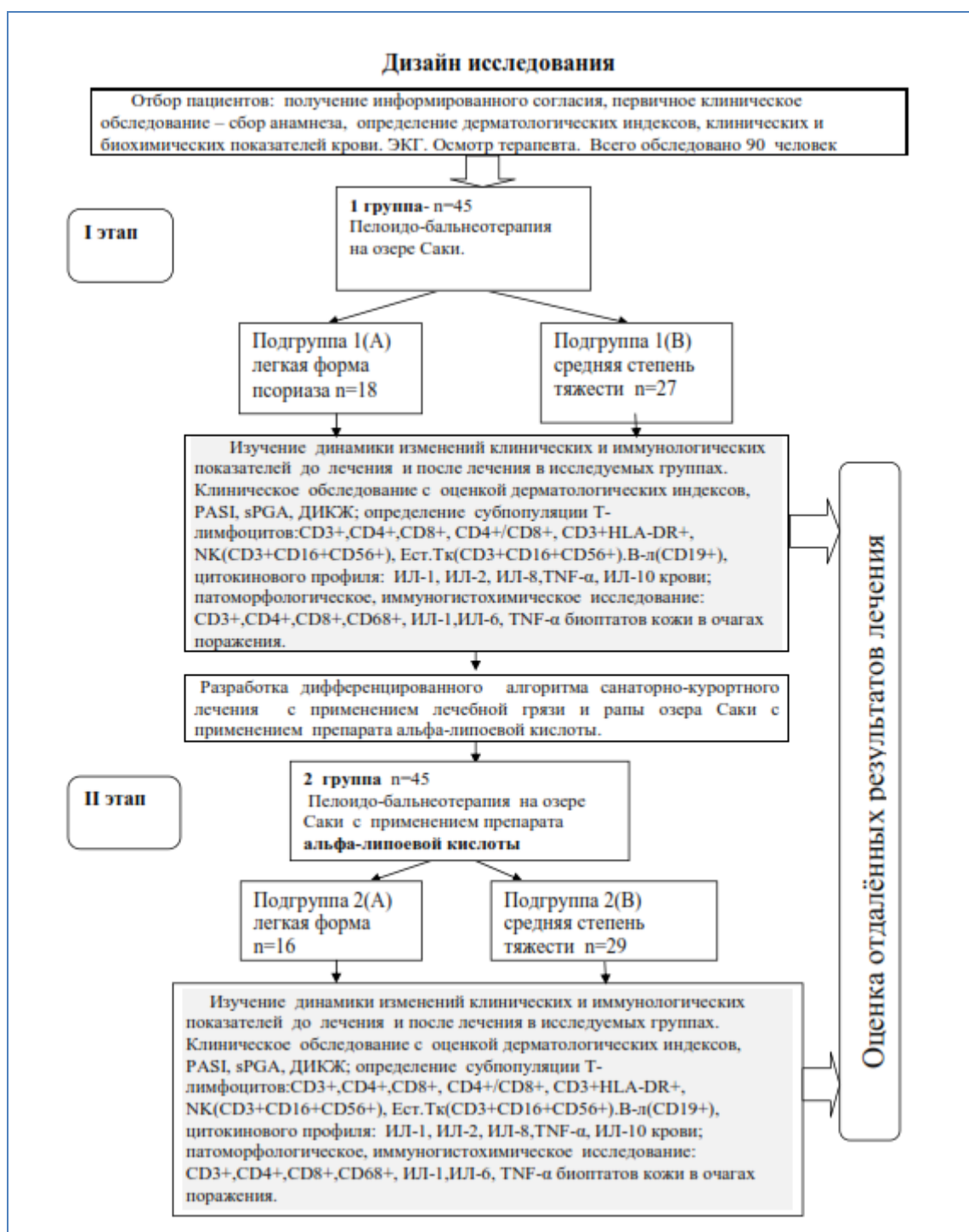


Рисунок 1 – Дизайн исследования

*Клинические методы исследования.* Для объективной оценки дерматологического статуса и эффективности терапии использовался индекс PASI- (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза (Fredriksson, U. Pettersson, 1978), в дополнение рассчитывался индекс sPGA [static physician global assessment]. Изменение качества жизни пациента определяли с помощью ДИКЖ. Кожный патологический процесс оценивали до лечения и на 14

сутки. Для оценки динамики изменения индекса PASI до и после лечения использовался показатель  $\Delta$  PASI.

По окончании санаторно-курортного лечения каждому пациенту вручалась анкета – схема обратной связи с обязательным указанием количества рецидивов, длительности ремиссии в течение 6 и 12 месяцев после выписки, адрес учреждения, где проводилось исследование.

*Иммунологические методы исследования.* Определение уровня субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD3+HLA-DR+, NK (CD3+CD16+CD56+клетки), В-лимфоцитов проводили методом проточной лазерной цитофлуорометрии, с использованием моноклональных антител (МКА) фирмы «DakoCytomation, Denmark A/SB». Концентрацию провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  и провоспалительного – ИЛ-10 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА) с использованием тест-систем фирмы Orgenium (Финляндия). Результаты выражали в пикограмм на миллилитр (пкг/мл). Исследование проводили до и после лечения.

*Морфологические методы исследований кожи (световая микроскопия, иммуногистохимия).* Материалом для патоморфологического исследования являлись биоптаты кожи, взятые у 10 больных с псориазом в **группе 1** и у 10 пациентов из **группы 2** взятые до и после лечения. При пластических операциях забор биоптатов кожи был произведен у 10 здоровых физических лиц. Забор материала для исследования проводился методом пункционной биопсии, пробойником диаметром 4 мм (Biopsy Punch 4,0 mm) с использованием инфльтрационной анестезии 2% раствором лидокаина.

Иммуногистохимическая панель включала в себя следующие антитела: CD3+ – Т-лимфоцитов, CD4+ (Clone 4B12), CD8 (Clone C8/144B), CD68 (Clone PG-M1), TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6. Система визуализации EnVision™ FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнере фирмы ДАКО.

#### *Методы лечения*

Методика проведения процедур лечебной грязи и рапных ванн проводилась в соответствии с Федеральными методическими рекомендациями «Применение пелоидотерапии в лечебно-профилактических и реабилитационных программах» 2010 - 2015 г.г.

Обычный режим лечения назначался при псориазе легкой степени тяжести (PASI<10), отсутствии тяжелой коморбидной патологии методом грязевых аппликаций «куртка», «брюки» с расстановкой через день. Продолжительность грязевой аппликации составляла 20-25 мин. при t°-38°C через день. В свободные дни от процедур лечебной грязи назначали разводные рапные ванны (концентрация 40 г/л, t°-37°C) применялись в течение 15 минут. Орошение волосистой части головы проводили той же минеральной водой в течение 15 мин. Курс процедур лечебной грязи и рапных ванн составил 14 дней.

Режим лечения по митигированной методике применяли для больных псориазом средней степени тяжести с наличием сопутствующей хронической патологии в компенсированной стадии.

Митигированная методика (ослабленная) отличалась небольшой локализацией воздействия, умеренной температурой грязи, с расстановкой через день путем локальных грязевых аппликаций (лепешек) непосредственно на очаг поражения. Продолжительность грязевой аппликации составляла 15 минут при  $t^{\circ}$  - 36°C-37°C. В свободные дни от процедур лечебной грязи применялись разводные рапные ванны в концентрации 40 г/л при  $t^{\circ}$  - 37°C в течение 15 минут. Орошение волосистой части головы разводной рапой проводили в течение 15 минут. Курс процедур лечебной грязи и рапных ванн составил 14 дней.

С целью повышения терапевтического эффекта природных факторов озера Саки в комплекс пелоидо-бальнеотерапии был включен препарат сернистой альфа-липоевой кислоты.

При статистическом анализе проверки распределения на нормальность использовали Х-квадрат и критерий W Шапиро-Уилкса, сравнение центральных тенденций двух независимых выборок с использованием W-критерия Вилкоксона и сравнение средних двух независимых выборок по критерию Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Пирсона для выборки с нормальным распределением – (параметрическое) и показатель Спирмена – для выборки с ненормальным распределением (непараметрическое). В расчетах использовали программный пакет STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Различия считали статистически значимыми при уровне  $p \leq 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**Клиническая характеристика обследованных больных.** Под наблюдением находилось 90 больных псориазом. Мужчин – 51 (57%) человек, женщин – 49 (43%), средний возраст составил от 23 до 65 лет ( $37,3 \pm 12,7$  лет). Давность заболевания в большинстве случаев 22(48,9%) и 23 (51,1%) превышала 15 лет.

Исследуемые группы (группа 1 и группа 2) были сопоставимы по возрасту, гендерным признакам и исходным клиническим показателям заболевания.

Распределение больных псориазом в зависимости от степени тяжести представлено в таблице 1.

Таблица 1– Распределение больных на группы в зависимости от степени тяжести и метода терапии

Степень тяжести	Группа 1			Группа 2			всего
	n=45			n=45			
	абс.	%	PASI	абс.	%	PASI	
Легкая степень	18 1(A)	40,0%	7,43±1,16	16 2(A)	35,6%	7,55±2,29	34
Средняя степень	27 1(B)	60,0%	15,97±3,53	29 2(B)	64,4%	15,78±3,45	56
Всего	45	100,0 %		45	100,0%		90

Средний возраст всех обследованных больных (90 чел.) составил  $37,3 \pm 6,7$  лет. В группе больных псориазом легкой степени тяжести –  $32,6 \pm 5,3$  и средней степени тяжести  $43,7 \pm 6,8$ .

Установлено, что среди пациентов с псориазом легкой степени тяжести (34) в подгруппе 1(A) (18 чел.) и 2(A) (16 чел.) кожный процесс носил ограниченный характер в виде единичных папул бледно-розовой окраски, покрытых серебристо-белыми чешуйками с различной интенсивностью инфильтрации и шелушения, индекс PASI –  $7,50 \pm 2,29$ .

Среди больных псориазом средней степени тяжести (56) больных в подгруппе 1(B) и 2(B) зафиксировано распространенное поражение кожи, в отличие от пациентов подгруппы 1(A) и 2(A).

Псориазные высыпания локализовались на волосистой части головы, области лица, на разгибательных и сгибательных поверхностях конечностей локтевых и коленных суставов, туловище, крупных складках, гениталиях с преобладанием папул застойно-синюшного цвета в сочетании с папулами розового цвета, различных очертаний сливные, в виде инфильтрированных бляшек, покрытых серебристо-белыми чешуйками с мелко и крупнопластинчатым шелушением. Поражение ногтей наблюдалось у 27 (48,3%). Семейный отягощенный генеалогический анамнез отмечался у 65 (73,6%) пациентов из 90 обследованных.

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались сердечно-сосудистые заболевания – 32 (35,6%), метаболический синдром – 29 (32,2%) желудочно-кишечные заболевания – 18 (20%).

**Клинические результаты лечения больных псориазом в группе 1 и группе 2. Результаты пеллоидо-бальнеотерапии и комплексной пеллоидотерапии с применением альфа-липоевой кислоты у больных псориазом**

Проведен сравнительный анализ результатов клинической эффективности пелоидо-бальнеотерапии на озере Саки и ее сочетания с включением препарата альфа-липоевой кислоты в двух исследуемых группах: группа 1 и группа 2.

В ходе исследования установлено, что в группе 2 с комбинированной пелоидо-бальнеотерапией с включением препарата альфа-липоевой кислоты к 5-6 дню лечения, у большинства больных исследуемой группы отмечалось уменьшение яркости воспалительных изменений, уменьшение шелушения. К 14 дню лечения у большинства больных псориазические бляшки становились бледно-розового цвета, с постепенным уплощением и уменьшением интенсивности шелушения. В группе 1 под влиянием пелоидо-бальнеотерапии положительная динамика клинических симптомов была на 3-4 дня позже. Индекс PASI до лечения у пациентов группы 1 уменьшился с  $12,42 \pm 3,84$  до  $5,63 \pm 2,36$ , в 2,2 раза,  $\Delta$ PASI –  $54,6 \pm 3,45\%$  ( $p < 0,05$ ), пациентов группы 2 с  $12,07 \pm 3,52$  до  $3,02 \pm 2,61$ , в 4,2 раза,  $\Delta$ PASI –  $75,2 \pm 5,34\%$  ( $p < 0,001$ ).

Причем более интенсивный регресс дерматологических показателей зафиксирован у больных псориазом средней степени тяжести в подгруппе 2(B) (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика индекса PASI в зависимости от метода терапии у больных псориазом легкой и средней степени тяжести ( $M \pm m$ )

Подгруппы	Природные факторы озера (группа 1) n=45		Природные факторы озера + альфа- липоевая кислота (группа 2) n=45	
	mean±SD PASI до лечения	mean±SD PASI после лечения	mean±SD PASI до лечения	mean±SD PASI после лечения
1(A),2(A)	$7,55 \pm 2,29$ n=18	$3,54 \pm 1,22$ $p_1 < 0,001$	$7,43 \pm 1,16$ n=16	$3,46 \pm 2,21$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
1(B),2(B)	$15,78 \pm 3,45$ n=27	$7,46 \pm 2,56$ $p_2 < 0,001$	$15,97 \pm 3,53$ n=29	$4,23 \pm 2,32$ $p_2 < 0,001$

Примечания:  $p_1$  при сравнении в динамике внутри групп;  $p_2$  при сравнении в динамике между группами, mean±SD – среднее значение показателя и стандартное отклонение.

Индекс PASI до лечения у пациентов подгруппы 2 (B), получавших курс пелоидо-бальнеотерапии в сочетании с приемом препарата альфа-липоевой кислоты, на 14 сутки с  $15,97 \pm 3,53$  снизился до  $4,23 \pm 2,32$  в 4,1 раза.  $\Delta$ PASI  $75,1 \pm 3,45\%$  ( $p < 0,001$ ). Против регресса  $\Delta$ PASI  $53,7 \pm 3,42\%$  с уменьшением величины индекса в 2,1 раза подгруппы 1(B) ( $p < 0,05$ ). В подгруппе 1(A), 2(A) величина индекса PASI уменьшалась и статистически значимо не зависела от метода проводимой терапии.

Под влиянием комплексного метода терапии (группа 2) зафиксировано интенсивное снижение индекса sPGA в группе пациентов 2 (А) на 19,8%, 2 (В) на 32,5% ( $p < 0,05$ ), в сравнение с группой 1, подгруппе 1(А) индекс sPGA уменьшился на 13,4%, в группе 1(В) на 18,3% ( $p < 0,05$ ).

Анализ результатов клинической эффективности пелоидо-бальнеотерапии и ее сочетания с препаратом альфа-липоевой кислоты представлен на рис. 2.

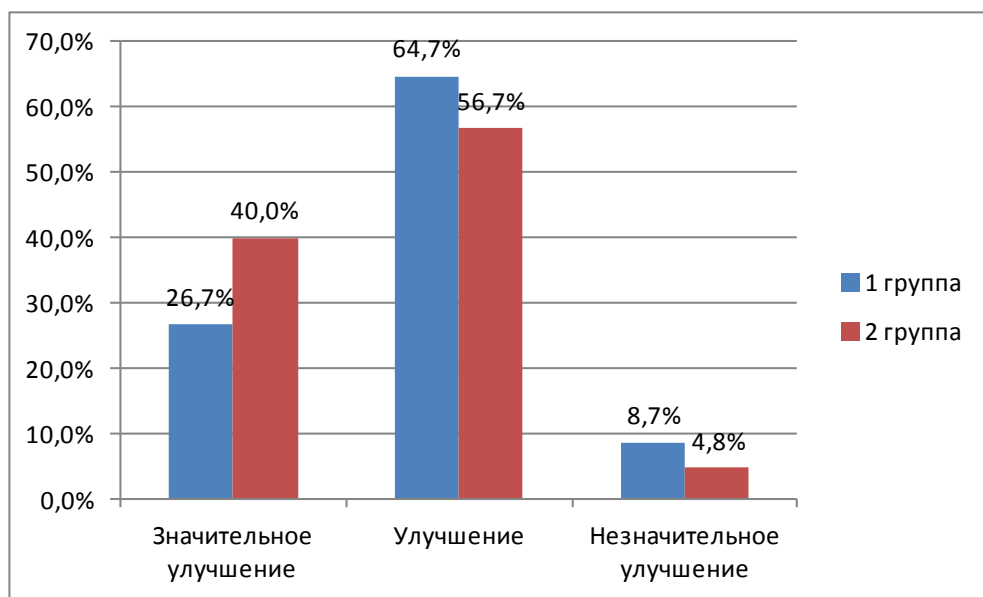


Рисунок 2 – Соотношение регресса индекса PASI в исследуемых группах после окончания лечения на курорте озера Саки

Как видно из представленных данных рис. 2, в группе (2) значительное клиническое улучшение PASI(75) зафиксировано в 18 (40,0%) случаях, в то время как в группе 1 – в 12 (26,6%) случаях; клиническое улучшение PASI(50) диагностировано у 29 (64,5%) и у 25 (57,6%) пациентов – соответственно.

**Особенности изменений иммунологических и морфологических показателей у больных псориазом легкой и средней степени тяжести до лечения (группа 1, группа 2).** Исследование показателей клеточного иммунитета крови показало, что у пациентов группы 1 и группы 2 до лечения наблюдается дефицит Т-клеточного звена иммунитета с выраженными фенотипическими количественными изменениями субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови, зависящими от степени тяжести псориатического процесса (таблица 3).



Таблица 3 – Изменения субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови у больных псориазом легкой и средней степени тяжести до лечения

Показатели	Здоровые лица n=30	Группа (1) n=45		Группа (2)	
		1(A) n=18	1(B) n=27	2(A) n=16	2(B) n=29
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ), %	70,35±1,43	58,18±1,42 p <sub>0</sub> <0,001	48,72±0,86 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001	56,03±1,12 p <sub>0</sub> <0,001	49,72±2,14 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05
Т-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), %	39,47±1,40	31,54±1,53 p <sub>0</sub> <0,001	25,88±1,24 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,01	32,53±2,43 p <sub>0</sub> <0,01	25,11±2,23 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), %	29,76±1,38	26,68±2,18 p <sub>0</sub> <0,001	23,74±1,16 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,05	27,68±2,03 p <sub>0</sub> <0,001	22,87±0,61 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05
Иммунорегуляторный индекс (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> )	1,36±0,10	1,27±0,11 p <sub>0</sub> <0,001	1,02±0,07 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	1,26±0,11 p <sub>0</sub> <0,001	1,07±0,06 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05
Активированные Т-лимфоциты, (CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ), %	2,25±0,14	1,89±0,17 p <sub>0</sub> <0,001	1,41±0,13 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	1,83±0,17 p <sub>0</sub> <0,001	1,54±0,18 p <sub>0</sub> <0,05 p <sub>1</sub> >0,05
NK-клетки, (CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ), %	11,44±0,72	9,58±0,9 p <sub>0</sub> <0,001	8,35±0,74 p <sub>0</sub> <0,01 p <sub>1</sub> >0,05	9,15±0,61 p <sub>0</sub> <0,001	8,68±0,54 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05
Естественные Т-киллеры, (CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ), %	6,51±0,61	3,07±0,23 p <sub>0</sub> <0,001	2,84±0,22 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	3,07±0,21 p <sub>0</sub> <0,001	2,53±0,26 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> )	12,73±0,68	9,06±0,42 p <sub>0</sub> <0,001	8,79±0,18 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	9,01±0,46 p <sub>0</sub> <0,001	8,17±0,21 p <sub>0</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05

Примечания: p<sub>0</sub> –статистическая достоверность различия показателей относительно контроля. p<sub>1</sub> –статистическая достоверность различия между показателями.

Установлено достоверное снижение количества субпопуляций Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, CD<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитов, натуральных Т-киллеров (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) в обеих исследуемых группах относительно контрольных значений (p<0,05), со снижением величины соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> в подгруппе пациентов с псориазом средней степени тяжести 1(B) и 2(B).

Анализ цитокинового профиля крови показал высокий уровень экспрессии большинства определявшихся молекул цитокинов по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов в группе 1 повышенным оказался уровень экспрессии ИЛ-1, величина которого была в 3,8 раз выше здоровых лиц, ИЛ-2 в 1,8 раз, ИЛ-8 в 1,6 раз, TNF- $\alpha$  – в 5,7 раза, ИЛ-10 в 1,9 раз ( $p < 0,001$ ). В группе (2) – ИЛ-1 в 4 раза, ИЛ-2 в 1,7 раз, ИЛ-8 в 1,7 раз, TNF- $\alpha$  в 6,1 раз соответственно ( $p < 0,001$ ).

В результате морфологического исследования биоптатов кожи до лечения у больных в группе 1 и группе 2 отмечался умеренный акантоз эпидермиса, паракератоза с явлениями гиперкератоза и более выраженной пролиферативной активностью базальных клеток в подгруппе 1(В) и 2(В) пациентов средней степени тяжести.

В биоптатах кожи установлено увеличение общего пула CD3+ Т-лимфоцитов, с достоверным ростом в 3 раза у пациентов с псориазом средней степени тяжести подгруппе 1(В) и 2(В) с преобладанием цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов и достоверным падением соотношения CD4+/CD8+ до  $0,66 \pm 0,02$  и  $0,62 \pm 0,12$  относительно контроля ( $1,08 \pm 0,1$ ) ( $p < 0,01$ ), ростом количества CD68-позитивных макрофагов ( $p < 0,05$ ), повышением экспрессии цитокинов -TNF- $\alpha$  ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, что подтверждает активность иммунных клеток, наличие пусковых механизмов в очаге воспаления.

При проведении корреляционного анализа установлена прямая положительная корреляционная связь между уровнем цитотоксических лимфоцитов CD8+ крови и CD8+ кожи, ИЛ-1 $\alpha$  крови и CD4+ кожи, отрицательная корреляционная связь между TNF- $\alpha$  кожи и CD3+, крови и индексом PASI, что свидетельствуют о наличии патогенетической связи между иммунными клетками крови и очага воспаления.

**Динамика показателей иммунного и цитокинового профиля в процессе санаторно-курортного лечения.** Установлено, что на 14 сутки лечения в санатории отмечалась положительная динамика иммунологических показателей клеточного звена иммунитета у пациентов в группе 1 и группе 2.

Под влиянием комплексной терапии (лечебная грязь, рапные ванны, АЛК) (группа 2) отмечался более значительное увеличение общего количества CD3+ до  $60,5 \pm 1,6$ , на 23,6%, Т-хелперов индукторов CD4+ до  $34,6 \pm 2,4$ , на 13,6%, цитотоксических CD8+ до  $28,39 \pm 2,6$ , на 29,2%, ( $p < 0,001$ ), по сравнению с (группа 1), где выявлена тенденция к увеличению показателей CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов ( $p > 0,05$ ).

Изменение цитокинового профиля крови в зависимости от метода терапии представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Динамика экспрессии цитокинов крови у больных псориазом в зависимости от метода проводимой терапии ( $M \pm m$ )

Показатели	Здоровые лица n=30	1 группа Бальнео-пелоидотерапия		2 группа Бальнео-пелоидотерапия+ альфа-липоевая кислота	
		До лечения	14 день	До лечения	14 день
		n=45	n=45	n=45	n=45
ИЛ-1 $\alpha$	3,4 $\pm$ 0,22	13,22 $\pm$ 0,86 p<0,001	12,66 $\pm$ 0,74 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	13,78 $\pm$ 0,63 p<0,001	8,4 $\pm$ 0,31 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
ИЛ-2	5,27 $\pm$ 0,34	9,56 $\pm$ 0,56 p<0,001	8,09 $\pm$ 0,67 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	9,18 $\pm$ 0,56 p<0,001	7,02 $\pm$ 0,4 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001
ИЛ-8	31,32 $\pm$ 2,28	50,88 $\pm$ 2,57 p<0,001	49,17 $\pm$ 3,07 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	52,64 $\pm$ 2,52 p<0,001	45,83 $\pm$ 2,1 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001
TNF $\alpha$	1,71 $\pm$ 0,18	9,61 $\pm$ 0,72 p<0,001	7,03 $\pm$ 0,82 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	10,48 $\pm$ 0,33 p<0,001	5,63 $\pm$ 0,29 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001
ИЛ-10	6,67 $\pm$ 0,56	12,71 $\pm$ 0,55 p<0,001	10,87 $\pm$ 0,61 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	11,53 $\pm$ 0,49 p<0,001	8,03 $\pm$ 0,57 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001

Примечания: p – достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми донорами ; p<sub>1</sub>– достоверность различия показателей до и после лечения.

Как видно из таблицы 4, комплексный метод пелоидо-бальнеотерапии с применением препарата альфа-липоевой кислоты способствовал более интенсивному уменьшению экспрессии цитокинов – ИЛ-2 на 24,2%, ИЛ-8 на 44,7%, ИЛ-10 на 31,2%, TNF- $\alpha$  на 43,2% относительно значений до лечения (p<0,001), но при этом показатели имели статистически достоверные различия с группой здоровых лиц (p<0,001). У больных псориазом средней степени тяжести различия в подгруппах 1(В) и 2 (В) достигали статистической значимости лишь по содержанию ИЛ-2, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  (p<0,05).

Результаты гистологического исследования в группе 1 и группе 2 на 14 сутки показали уменьшение объёма воспалительного инфильтрата, явлений паракератоза и акантоза в обеих исследуемых группах.

В подгруппе 1(А) и 2(А) пациентов с легкой степенью тяжести псориаза отмечалось достоверное снижение показателей CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, тенденция к снижению количества CD68+ макрофагов, уменьшение экспрессии TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 не зависящее от метода проводимой терапии (p<0,05).

У пациентов с псориазом средней степени тяжести подгруппе 2(В) под влиянием комплексного метода лечения (лечебная грязь, рапные ванны, препарат альфа-липоевой кислоты) количество CD3+ Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате дермы снизилось вдвое – до  $26,50 \pm 1,08$ , количество CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов до  $13,3 \pm 2,03$  и  $13,9 \pm 2,01$ . Тенденция к снижению количества CD68+ макрофагов и снижением экспрессии цитокинов TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 в очаге воспаления относительно исходного уровня ( $p < 0,001$ ).

К окончанию лечения установлено ослабление корреляционных связей между иммунологическими показателями в очаге поражения и крови, индексом PASI, что свидетельствует о снижении дисбаланса иммунного и цитокинового профиля, также интегрированном адекватном иммунном ответе на комплексную терапию. Рисунок 3.

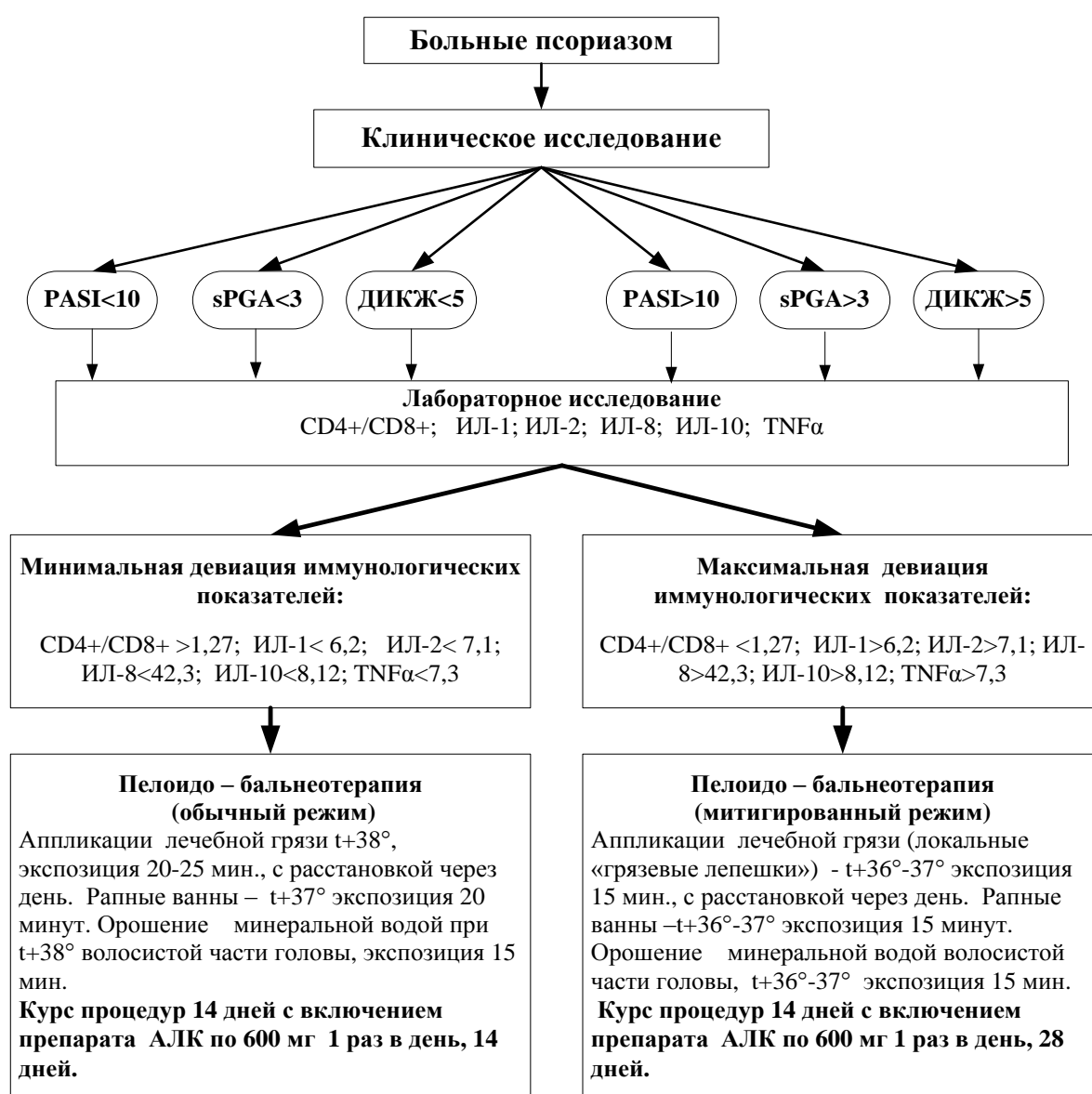


Рисунок 3 – Алгоритм дифференцированного назначения комплексной пелоидо-бальнеотерапии на озере Саки с применением препарата альфа-липоевой кислоты у больных псориазом легкой и средней степени тяжести

На основании результатов исследования разработан и предложен комплексный метод лечения пелоидо-бальнеотерапии в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты с дифференцированным алгоритмом его назначения у больных псориазом легкой и средней степени тяжести (рис. 3). Критерием дифференцированного подхода к назначению комплексной терапии является величина дерматологических индексов PASI, sPGA, ДИКЖ, также уровень экспрессии клеток CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ -Т-лимфоцитов и молекул цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , ИЛ-10 крови.

Пациентам со значением PASI<10, sPGA<3, ДИКЖ<10 с минимальной девиацией иммунологических показателей достаточно эффективен курс аппликаций лечебной грязи с чередованием рапных ванн – курсом 14 дней в общем режиме с назначением препарата альфа-липоевой кислоты курсом 14 дней в период пребывания в санатории. Пациентам со значениями PASI>10, sPGA>3, ДИКЖ >10 и максимальной девиацией иммунологических показателей рекомендуется назначение курса лечебной грязи и рапных ванн озера Саки по митигированной методике в сочетании с препаратом альфа-липоево кислоты на 28 дней (14 дней в период санаторно-курортного лечения и с продолжением 14 дневного курса в амбулаторных условиях).

Анализ отдаленных результатов наблюдений по данным результатов анкетирования, полученных от 76 (86,7%) представлен на рис. 4.

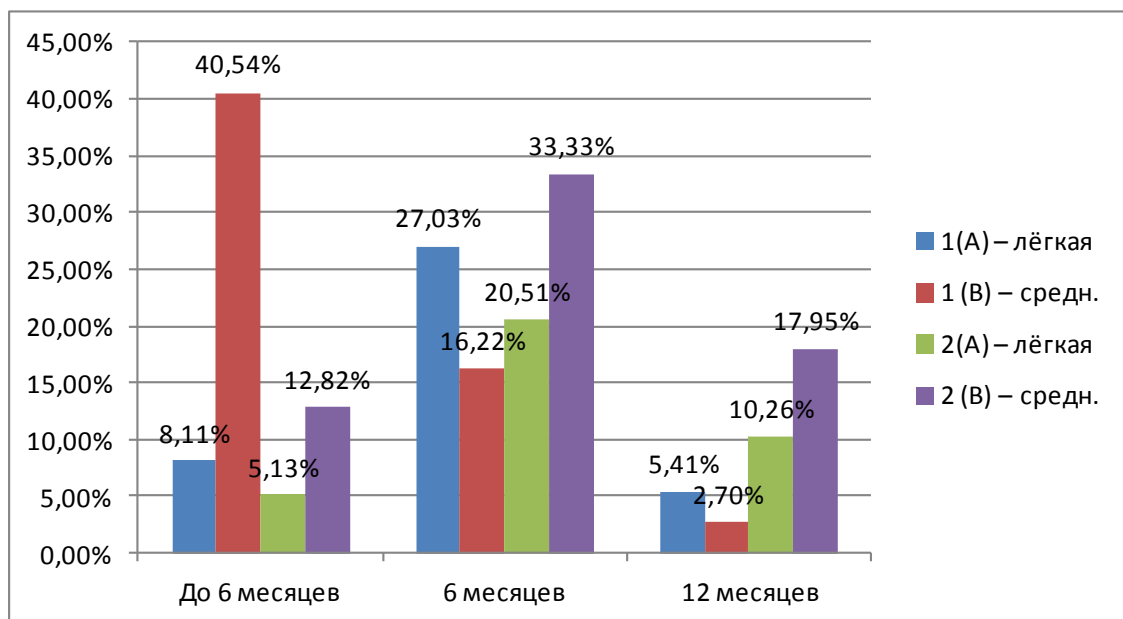


Рисунок 4 – Длительность ремиссии у больных псориазом различной степени тяжести (отдаленные результаты)

Под влиянием комплексного метода пелоидо-бальнеотерапии с курсом лечения альфа-липоевой кислоты в подгруппе 2(A) ремиссия до 6 месяцев

достигнута у 20,51%, в подгруппе 2(B) – 33,3% соответственно. Ремиссия до 12 месяцев в подгруппе 2(A) зафиксирована у 10,26% больных, подгруппе 2(B) – 17,95%. Ремиссия в течение 6 месяцев установлена в подгруппе 1(A) у 27,03% пациентов, подгруппе 1(B) – 16,22% соответственно.

Таким образом, впервые разработанный алгоритм комплексного метода терапии больных псориазом, включающего пелоидо-бальнеотерапию на озере Саки в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты, является достаточно эффективным методом лечения. Включение препарата альфа-липоевой кислоты усиливает терапевтический эффект природных факторов озера Саки, интенсифицирует 14 – дневный курс пелоидо-бальнеотерапии, что подтверждено статистически значимым регрессом клинических показателей PASI, sPGA, повышением длительности ремиссии и качества жизни у больных псориазом легкой и средней степени тяжести.

## ВЫВОДЫ

1. Комплексный метод пелоидо-бальнеотерапии на озере Саки с включением препарата альфа-липоевой кислоты обладает высокой клинической эффективностью, повышает саногенетический эффект природных факторов озера Саки, что подтверждено интенсивным регрессом дерматологических индексов PASI, sPGA ДИКЖ в 3,5; 2,5; 3,6 раз и достижением PASI(75), PASI(50) в 60,0% случаев у больных псориазом средней степени тяжести. В группе с пелоидо-бальнеотерапией регресс дерматологических индексов PASI, sPGA ДИКЖ составил в 2,3; 1,5; 2,5 раза, PASI(75), PASI(50) достигнуто в 49,2% при псориазе средней степени тяжести. Улучшение качества жизни отмечено у всех исследуемых больных 45 (100%).

2. У больных псориазом легкой и средней степени тяжести установлен дисбаланс иммунного и цитокинового профиля с дефицитом Т-хелперно-индукторной CD4<sup>+</sup> и цитотоксической CD8<sup>+</sup> субпопуляции Т-лимфоцитов крови и повышенной экспрессией провоспалительных белковых молекул цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ ) и ИЛ-10 крови значительно выраженный при псориазе средней степени тяжести. Под влиянием комплексной пелоидо-бальнеотерапии с включением препарата альфа-липоевой кислоты у больных псориазом легкой и средней степени тяжести реакция системного иммунного ответа заключалась в тенденции к восстановлению регуляторных супрессорно-цитотоксических механизмов воспаления и уменьшения экспрессии молекул цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  крови.

3. У больных псориазом воспаление в очаге поражения характеризовалось повышенной инфильтрацией Т-лимфоцитами с преобладанием цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и снижением соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> лимфоцитов с увеличением экспрессии TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, значительно выраженных у больных псориазом средней степени тяжести до лечения.

Под влиянием комплексного метода лечения (лечебная грязь, рапные ванны озера в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты) зафиксировано уменьшение воспалительного инфильтрата со стабилизацией Т-хелперно-индукторной CD4+, цитотоксической CD8+ механизмов воспаления и достоверным уменьшением продукции цитокинов ИЛ-1, TNF- $\alpha$ , ИЛ-6 в очаге воспаления.

4. Разработан и внедрен в практику метод комплексной терапии природными факторами озера Саки в сочетании с препаратом альфа-липоевой кислоты с дифференцированным назначением для лечения больных псориазом легкой и средней степени тяжести. Под влиянием комплексного метода в подгруппе 2(А) ремиссия до 6 месяцев достигнута у 20,51% с ростом количества пациентов в подгруппе 2(В) – 33,3% соответственно. Ремиссия до 12 месяцев в подгруппе 2(А) зафиксирована у 10,26% больных, подгруппе 2(В) – 17,95%. Применение комплексного метода пелоидо-бальнеотерапии в сочетании с альфа-липоевой кислотой интенсифицирует короткий курс санаторно-курортного лечения и может быть рекомендован и внедрен в широкую практику лечения и реабилитации больных псориазом в различных рекреационных регионах России.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Процедуры лечебной грязи и рапных ванн рекомендовано назначать в двух режимах (обычном и митигированном), с учетом выраженности клинических проявлений и тяжести процесса. Курсом 14 дней.

**Обычный режим лечения** назначался при псориазе легкой степени тяжести (PASI<10), отсутствии тяжелой коморбидной патологии методом грязевых аппликаций «куртка», «брюки» в комбинации с рапными ваннами через день. Продолжительность грязевой аппликации составляла 20-25 мин. при  $t^{\circ}$  - 38 $^{\circ}$ C через день. Рапные ванны (концентрация 40 г/л,  $t^{\circ}$ - 37 $^{\circ}$ C) применялись в течение 20 минут. Орошение волосистой части головы проводили той же минеральной водой в течение 15 мин.

Препарат альфа-липоевой кислоты назначали по 1 таблетке 600 мг внутрь в утренние часы, до завтрака, 1 раз в день. Суточная доза приема препарата составила 600 мг в сутки. Курсом в течение 14 дней в сочетании с процедурами лечебной грязи и рапных ванн.

**Режим лечения по митигированной методике** применяли для больных псориазом средней степени тяжести с наличием хронической сопутствующей патологии в компенсированной стадии путем проведения локальных грязевых аппликаций на очаг поражения с чередованием с рапными ваннами. Продолжительность грязевой аппликации составляла 15 минут при  $t^{\circ}$  - 36-37 $^{\circ}$ C через день. Рапные ванны применялись в концентрации 40 г/л при  $t^{\circ}$  - 37 $^{\circ}$ C в течение 15 минут.

Орошение волосистой части головы проводили в течение 15 минут.

Препарат альфа-липоевой кислоты назначали по 1 таблетке 600 мг внутрь в утренние часы, до завтрака, 1 раз в день. Суточная доза приема препарата составила

600 мг в сутки. Курс лечения 28 дней (14 дней в сочетании с грязевыми аппликациями и рапными ваннами в период пребывания в санатории и 14 дней в амбулаторных условиях).

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. \* Кузнецова М.Ю. Влияние пелоидов и рапы сакского озера на клиническое течение и состояние иммунитета у больных бляшечным псориазом / М. Ю. Кузнецова // Дерматологія та венерологія. – 2013. – № 3 (61). – С. 67–76.
2. Кузнецова М.Ю. Влияние пелоидов и рапы Сакского озера на клиническое течение псориаза / М. Ю. Кузнецова // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 3-3. – С. 74–78.
3. \* Кузнецова М.Ю. Влияние пелоидов и рапы сакского озера на клиническое течение и состояние иммунитета у больных бляшечным псориазом / М. Ю. Кузнецова, О. А. Притуло, А. И. Гордиенко // Евро-Азиатская Ассоциация Дерматовенерологов, 3 Международный Конгресс ЕААД. – Одесса, 2013. – С.145–146.
4. \* Кузнецова М.Ю. Эффективность влияния пелоидотерапии на показатели гуморального иммунитета у больных бляшечной формы псориаза в условиях курорта Сакского озера / М. Ю. Кузнецова, Д. В. Прохоров, М. В. Нгема // Від клінічних настанов до уніфікованих протоколів діагностики та лікування в дерматовенерології : матеріали наук.-практ. конф. – Київ, 2013. – С.42–43.
5. \* Кузнецова М.Ю. Клиническая эффективность применения лечебной грязи и рапы озера Саки у больных бляшечным псориазом / М. Ю. Кузнецова, О. А. Притуло, А. И. Гордиенко // Достижения молодых ученых дерматовенерологов : материалы наук.-практ. конф. – Київ, 2013. – С.44–45.
6. Эффективность влияния пелоидотерапии на показатели гуморального иммунитета у больных бляшечной формы псориаза в условиях курорта сакского озера / М. Ю. Кузнецова, А. О. Максименко, Я. С. Сардак [и др.] // Теоретические и практические аспекты современной медицины : тез. докл. 85 Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. – Симферополь, 2013. – С.62.
7. Кузнецова М. Ю. Влияние пелоидов и рапы Сакского озера на клиническое течение и показатели цитокинового профиля у больных псориазом / М. Ю. Кузнецова, Э. Н. Нгема // ARS MEDICA искусство медицины. Рецензируемый журнал для врачей и провизоров. – 2014. – № 1 (81). – С. 57–61.
8. \* Кузнецова М.Ю. Особенности нарушений в системе иммунорегуляторных процессов у больных бляшечным псориазом / М. Ю. Кузнецова // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2014. – № 2 (53). – С. 40–46.
9. Эффективность применения природных факторов озера Саки и препарата "Берлитион" у больных бляшечным псориазом / М. Ю. Кузнецова, О. А.



- Притуло, В. И. Кузнецов, А. А. Жукова // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. –Т. 17, № 4. – С. 94–100.
10. Кузнецова М.Ю. Оценка эффективности пелоидотерапии у больных бляшечной формой псориаза в условиях курорта Сакского озера / М. Ю. Кузнецова, Д. В. Прохоров, Э. Н. Нгема // Научный руководитель. –2014. – № 5 (6). – С. 114–119.
  - 11.\* Клинико-диагностическое значение иммунных нарушений у больных псориазом / М. Ю. Кузнецова, А. И. Гордиенко, М. В. Нгема, А.А. Кобец // Впровадження уніфікованих протоколів в дерматовенерології із урахування доказової медицини : зб. робіт за матеріалами наук.-практ. конф. –Київ, 2014. – С.64–65.
  - 12.\* Динамика изменения цитокинового профиля под влиянием лечения пелоидами и рапой Сакского озера у больных бляшечным псориазом / М. Ю. Кузнецова, А. И. Гордиенко, Л. Е. Тарасюк, В. М. Ананьев // Актуальні питання наукової і практичної косметології : зб. тез VIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю. –Запоріжжя, 2014. – С.27–28.
  13. Кузнецова М. Ю. Влияние природных факторов озера Саки на иммунорегуляторные процессы у больных бляшечным псориазом лёгкой и средней степени тяжести / М. Ю. Кузнецова // Universum: медицина и фармакология. Электр. научный журнал. – 2015. – №11(22). <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2716>
  14. Эффективность иммуномодулирующей терапии пелоидами, рапой озера саки и препарата берлитион у больных бляшечным псориазом / М. Ю. Кузнецова, О. А. Притуло, М. В. Нгема [и др.] // Дни науки КФУ им. В. И. Вернадского : сб. тезисов участников I науч. конф. профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых. –Симферополь, 2015. – Т.6. – С.5–6.
  15. Кузнецова М.Ю. Эффективность иммуномодулирующей терапии природных факторов озера Саки и препарата "Берлитион 600" (thioctic acidi) у больных бляшечным псориазом пожилого возраста / М. Ю. Кузнецова, М. В. Нгема, Д. В. Прохоров // Актуальные вопросы современной медицины и гериатрии: материалы VII межрегиональной науч.-практ. гериатрической конф. врачей первичного звена здравоохранения Северо-Кавказского Федерального округа, I межрегиональной науч.-практ. и гериатрической конф. врачей первичного звена здравоохранения Республики Крым. – Ставрополь; Симферополь, 2016. – С. 167–171.
  16. Кузнецова М.Ю. Влияние природных факторов озера Саки в сочетании с препаратом «Берлитион® 600» (Thioctic acidi) на иммунорегуляторные процессы с учетом морфофункциональных изменений кожи у больных бляшечным псориазом / М. Ю. Кузнецова, О. А. Притуло, Д. В. Прохоров // Вестник дерматологии и венерологии. –2016. –№1.– С.55-56.
  17. Кузнецова М.Ю. Иммунорегуляторные процессы и их коррекция природными факторами озера Саки у больных бляшечным псориазом / М. Ю.

- Кузнецова, Э. Н. Нгема, В. Н. Смолиенко // Вестник физиотерапии и курортологии. –2016. –Т. 22, № 3. – С. 72.
18. Кузнецова М.Ю. Оптимизация лечения больных псориазом комбинированной иммуномодулирующей пелоидотерапией на Сакском курорте с учетом ближайших и отдалённых результатов / М. Ю. Кузнецова // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. –Т. 20, № 4. –С. 66–73.
  19. Кузнецова М.Ю. Оценка влияния комбинированной иммуномодулирующей терапии на иммунологический и цитокиновый профиль больных псориазом / М. Ю. Кузнецова // Дни науки КФУ им. В. И Вернадского : сб. тез. участников III науч.-практ. конф. профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых. – Симферополь, 2017. – С. 28–29.
  20. Кузнецова М. Ю. Оптимизация лечения и реабилитации больных псориазом в условиях крымского курорта на озере Саки / М. Ю. Кузнецова, О. А. Притуло, Е. С. Тарасова // Время смотреть в будущее : тезисы докл. 57 итоговой студенческой науч. конф. с междунар. участием. – Владикавказ, 2018. –С.41–42
  21. Клиническая результативность климато-бальнеотерапии на озере Саки у больных псориазом легкой и средней степени тяжести / М. Ю. Кузнецова, Э. С. Загорная, М. В. Нгема, Г. А. Винцерская // Естественные и технические науки. –2018. – №12. – С. 137–142.
  22. Кузнецова М.Ю. Возможности повышения эффективности лечения больных псориазом средней степени тяжести на курорте озера Саки / М. Ю. Кузнецова // Хирургическая практика. – 2018. – №3(35). – С. 30–37.
  23. Кузнецова М. Ю. Патент на полезную модель № 161528 «Способ комплексного лечения больных бляшечным псориазом» // Зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей РФ 05 апреля 2016 г.

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АЛК - альфа-липоевая кислота

ДИКЖ - дерматологический индекс качества жизни

ИЛ - интерлейкин

CD3+HLA-DR+ - активированные Т-лимфоциты

CD16+ – натуральные килеры

CD19+ - В-лимфоциты

CD3+ – Т-лимфоциты

CD4+ – Т-хелперы

CD8+ – Т-лимфоциты

CD4+/CD8+ - иммунорегуляторный индекс

PASI - Psoriasis Area and Severity Index

sPGA - static physician global assessment

Th1 - Т-лимфоцит-хелпер первого типа

Th2 - Т-лимфоцит-хелпер второго типа

Th17 - Т-лимфоцит-хелпер 17 типа

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа