

Горлова Нина Александровна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ И
ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ В
ЭТАПНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ**

3.1.23 - дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинском институте имени С.И. Георгиевского.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Прохоров Дмитрий Валериевич

Официальные оппоненты:

Донцова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор

Хайрутдинов Владислав Ринатович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное Государственное Бюджетное Военное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», кафедра кожных и венерических болезней, профессор

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 «___» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета 21.1.007.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по адресу: 107076, Москва, ул. Короленко, д.3, корп.6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России и на сайте www.cnikvi.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета, кандидат медицинских наук

Карамова Арфеня Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Псориаз занимает одно из ведущих мест в структуре хронических заболеваний кожи и продолжает оставаться важной проблемой современной дерматологии. Псориазом страдает 2,8–3% взрослого населения в мире [Кубанов, А. А. и др., 2022]. Более того, в последние годы отмечается неуклонный рост тяжелых и резистентных к медикаментозному лечению вариантов, которые могут приводить к тяжелым последствиям, в том числе временной нетрудоспособности и инвалидизации [Кубанов, А. А. и др., 2022]. Псориаз характеризуется различными кожными проявлениями, в соответствии с которыми выделяют несколько клинических форм этого заболевания. Самой частой является вульгарный псориаз, составляющий примерно 80–90% всех случаев [Брынина А.В., 2024]. Стоит подчеркнуть, что вульгарный псориаз сопряжен с повышением риска возникновения коморбидных состояний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и метаболический синдром [Кубанов, А. А. и др., 2022], и может оказывать существенное влияние на качество жизни пациентов, серьезно изменяя их повседневное и социальное функционирование, эмоционально-личностный статус [Яцкова О. С. И др., 2022].

Патогенез вульгарного псориаза сложен и остается до конца не изученным. Вместе с тем, с учётом современных знаний, это заболевание рассматривается как мультифакторное, в котором доминирующую роль играют иммунные механизмы [Матушевская Е.В. и др., 2019]. Особое внимание уделяется изменениям в системном профиле цитокинов [X. Q. Liu et al. 2023] и локальном иммунном статусе, включая клеточные субпопуляции иммунокомпетентных клеток [J. Fuentes-Duculan et al. 2010] и фактор роста эндотелия сосудов [O. A. Pritulo et al 2023]. Кроме того, предполагается, что психосоциальные расстройства (в первую очередь психологический стресс, тревога и депрессия) также занимают важное место в патогенезе и прогрессировании вульгарного псориаза, реализуясь в тесной ассоциации с генетической компонентой и иммунологическими изменениями [M. Maïouak et al. 2023].

В настоящее время определяющей терапевтической тактикой лечения пациентов с вульгарным псориазом считается медикаментозная терапия с использованием препаратов различных групп [M. Kutwin et al. 2021]. Однако их применение не обеспечивает излечение и стойкую клиническую ремиссию, частота развития рецидива остается высокой и достигает 90% [N. Liu et al. 2022]. По этой причине особую актуальность приобретает санаторно-курортное лечение (особенно в условиях крымских здравниц), эффективность которого обусловлена возможностью параллельного использования природных факторов (в первую очередь, наружной бальнеотерапии) и преформированных физических методов [Еремина А.А. и др. 2025]. Принимая во внимание ключевые патогенетические механизмы и клинические проявления вульгарного псориаза, представляется

перспективным сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») и внутривенного лазерного облучения крови в условиях здравницы «Черные воды».

Цель исследования

Оптимизация санаторно-курортного лечения вульгарного псориаза в стационарной стадии путем сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») и внутривенного лазерного облучения крови в условиях здравницы «Черные воды» (Республика Крым), основанной на исследовании клинической эффективности и коррекции показателей психоэмоционального и иммунного статуса.

Задачи исследования:

1. Оценить клинико-лабораторные особенности вульгарного псориаза путём изучения взаимосвязи показателей системного профиля цитокинов (IL-6, IL-17, IL-23, IL-10), маркёров локального иммунного ответа (CD4+, CD8+, CD68+, CD117+, CD163+), маркеров ангиогенеза (VEGF-A, HIF1A) с клиническими проявлениями заболевания (PASI, PsGA).
2. Проанализировать комплексные изменения психоэмоционального состояния пациентов с вульгарным псориазом, используя шкалы дистресса, тревоги и депрессии (SCL-90-R, HADS, HARS, HDRS) и показатели качества жизни (DLQI, SF-36).
3. Разработать и научно обосновать метод санаторно-курортного лечения, включающий сочетанное применение бальнеотерапии (минеральные ванны с водой источника «Аджи-Су») и ВЛОК у пациентов с вульгарным псориазом лёгкой и средней степеней тяжести, оценить его влияние на показатели системного, локального иммунного статуса и ангиогенеза.
4. Установить влияние предложенного метода лечения на клинические характеристики, динамику психо-эмоциональных расстройств и показателей качества жизни у пациентов с вульгарным псориазом в ближайшие и отдалённые (через 3 и 6 месяцев) сроки.

Научная новизна

1. Впервые комплексно оценено влияние санаторно-курортного лечения с включением внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) в сочетании с бальнеотерапией на иммуновоспалительные и ангиогенные маркеры у пациентов с вульгарным псориазом.
2. Установлено, что комбинированная терапия оказывает более выраженное иммуномодулирующее действие по сравнению с монотерапией: уже к 14 дню лечения зафиксировано достоверное снижение уровня: IL-6 с $10,69 \pm 2,41$ до $7,64 \pm 1,70$ пг/мл ($-28,6\%$, $p < 0,05$), IL-17 с $12,45 \pm 2,43$ до $10,42 \pm 1,99$ пг/мл ($-16,3\%$, $p < 0,05$), IL-23 с $66,24 \pm 5,32$ до $57,27 \pm 7,49$ пг/мл ($-13,5\%$, $p < 0,05$), а также значительное повышение IL-10 с $3,54 \pm 1,05$ до $6,66 \pm 1,51$ пг/мл ($+88,4\%$, $p < 0,05$). Через 3 месяца эти эффекты сохранялись и усиливались: IL-6 снизился до $6,24 \pm 1,21$ пг/мл, IL-10 вырос до $7,44 \pm 1,66$ пг/мл.

3. Впервые показано, что применение ВЛОК в структуре СКЛ сопровождается достоверным снижением экспрессии VEGF-A (-54,7%), CD68+ макрофагов (-66%) и CD4+ Т-лимфоцитов (-75,5%) в псориатических очагах, что свидетельствует о морфологически подтверждённом противовоспалительном и антиангиогенном эффекте.

4. Установлена устойчивая положительная динамика психоэмоционального состояния и качества жизни у пациентов, получавших комбинированную терапию: по шкале HARS тревожность снизилась с 18,3 до 11,1 баллов, по HDRS депрессия — с 9,4 до 7,2; по шкале DLQI количество пациентов без влияния заболевания на качество жизни увеличилось с 8,1% до 30,6% (через 3 месяца, $p < 0,01$).

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе настоящего исследования обоснована патогенетическая и клиническая целесообразность включения сочетанного применения бальнеотерапии с использованием минеральной воды источника «Аджи-Су» и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) в состав стандартного комплекса санаторно-курортного лечения пациентов с вульгарным псориазом стационарной стадии лёгкой и средней степени тяжести в условиях здравницы «Чёрные воды».

Установлено, что данное сочетание терапевтических факторов оказывает выраженное иммуномодулирующее воздействие, проявляющееся достоверным снижением уровней провоспалительных цитокинов: уровень IL-6 снизился с $10,69 \pm 2,41$ до $6,24 \pm 1,21$ пг/мл, IL-17 — с $12,45 \pm 2,43$ до $9,1 \pm 1,6$ пг/мл, IL-23 — с $66,24 \pm 5,32$ до $49,57 \pm 5,27$ пг/мл, тогда как уровень противовоспалительного IL-10 повысился с $3,54 \pm 1,05$ до $7,44 \pm 1,66$ пг/мл, все изменения статистически значимы ($p < 0,05$).

Кроме того, зафиксировано снижение экспрессии фактора ангиогенеза VEGF-A на 54,7%, количества CD68+ макрофагов на 66% и CD4+ Т-лимфоцитов на 75,5% в псориатических очагах, что свидетельствует о подавлении сосудистого компонента воспаления.

С клинической точки зрения, терапия сопровождалась достоверным снижением индекса PASI с $18,7 \pm 4,2$ до $6,5 \pm 2,1$ баллов и PsGA с 2,8 до 1,4, снижением частоты рецидивов в 2,1 раза и удлинением безрецидивного периода в среднем на 4,5 месяца.

Также отмечено выраженное улучшение психоэмоционального состояния пациентов: по шкале HARS уровень тревожности снизился с 18,3 до 11,1 баллов, по HDRS депрессивная симптоматика уменьшилась с 9,4 до 7,2 баллов, доля пациентов без признаков тревожных расстройств увеличилась с 67,8% до 85,7%, а без депрессивных — с 50,0% до 71,4%. Показатели качества жизни по шкале DLQI существенно улучшились: доля пациентов, не испытывающих влияния заболевания на повседневную активность, возросла с 8,1% до 30,6% через 3 месяца после лечения и составила 19,4% спустя 12 месяцев.

Таким образом, предложенная модель комбинированного лечения обеспечивает комплексное воздействие на ключевые патогенетические

звенья псориаза, способствует достижению устойчивой клинико-иммунологической ремиссии и может быть рекомендована к внедрению в практику специализированных санаториев.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование. Использовались клинические, лабораторные и статистические методы. Объект исследования – больные с вульгарным псориазом, предмет – образцы кожи из очагов поражения больных ВП. Работа одобрена локальным этическим комитетом ОТКЗ Медицинского института им. С.И. Георгиевского и соответствует ГОСТ Р 52379-2005 (протокол №10 от 25.05.2024 г.); Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». Все процедуры, предусмотренные протоколом исследования, проводились после добровольного подписания пациентами информированного согласия.

Методы исследования

Исследование носит проспективный характер и было выполнено в соответствии с основополагающими положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и рекомендациями национального законодательства. Методология основывалась на ключевых принципах проведения проспективных одномоментных сравнительных и рандомизированных контролируемых исследований; санаторно-курортного лечения пациентов с вульгарным псориазом, а также актуальных рекомендациях по оценке эмоционально-личностного статуса и качества жизни у пациентов с вульгарным псориазом, соответствующих требованиям стандарта сравнения.

В рамках диссертационного исследования применялись стандартизированная клиническая оценка дерматологического статуса, тестирование для определения эмоционально-личностного состояния и качества жизни, биохимический мониторинг, морфоиммуногистохимический анализ и статистическая обработка данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Санаторно-курортное лечение с включением бальнеотерапии источника Аджи-Су и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом у пациентов с вульгарным псориазом, что подтверждается снижением уровней провоспалительных цитокинов IL-6 (на 41,6%), IL-17 (на 26,9%), IL-23 (на 25,2%) и повышением уровня противовоспалительного IL-10 (на 110%) в течение 3 месяцев после лечения.
2. Комбинированная терапия достоверно снижает экспрессию маркера ангиогенеза VEGF-A на 54,7%, а также количество CD68+ макрофагов и CD4+ Т-лимфоцитов в очагах поражения, что указывает на патогенетически обоснованное влияние на сосудистый компонент воспаления при псориазе.

3. Психоэмоциональное состояние пациентов с вульгарным псориазом после санаторно-курортной терапии существенно улучшается: показатели по шкалам HARS и HDRS снижаются на 39,3% и 23,4% соответственно, увеличивается доля пациентов без признаков тревожных и депрессивных расстройств, что подтверждает необходимость интеграции психоэмоциональной коррекции в лечебные программы.

4. Применение комплексной немедикаментозной терапии способствует существенному и устойчивому улучшению качества жизни больных, оцениваемому по шкалам DLQI и SF-36; эффект сохраняется до 6–12 месяцев и может быть использован в качестве критерия эффективности реабилитационных мероприятий.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов настоящего исследования подтверждается методологически обоснованными принципами выполнения, адекватным размером и репрезентативностью выборки пациентов, рандомизированным формированием подгрупп, использованием высокоинформативных методов и сертифицированного оборудования, а также соблюдением основополагающих принципов доказательной медицины. Полученные результаты были опубликованы в научных рецензируемых журналах и не вызвали критических замечаний.

В настоящее время предложенная нами методика сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су»)/ВЛОК для этапа санаторно-курортного лечения пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии легкой и средней степени тяжести внедрена в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Клинический кожно-венерологический диспансер», Государственного автономного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская больница восстановительного лечения «Черные воды», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета на кафедру дерматовенерологии и косметологии; кафедру медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры.

Материалы диссертационного исследования были представлены на: 91-й международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (апрель 2019 г.); Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии, (февраль 2020 г.); Ежегодных научных чтениях врачей Евпаторийского курорта «АСТА ЕУРАТОРИСА» XXXIII (март 2020 г.); XI Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (июнь 2021 г.); VII Конференции дерматовенерологов и косметологов Крыма; XXI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (сентябрь 2021 г.); Научно-практической конференции «Медицинская наука Крыма: от истоков к современности» (декабрь 2022 г.); XVI Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (март 2023 г.).

Личный вклад соискателя

Автор самостоятельно провела анализ научной литературы по исследуемой теме, изучила степень ее проработанности, что позволило определить цель и задачи настоящего исследования и разработать его дизайн. Автор также самостоятельно набирала пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии легкой и средней степени тяжести, проводила их клиническое обследование, психологическое тестирование для оценки эмоционально-личностного статуса и качества жизни. Кроме того, автор выполняла забор биоптатов пораженной кожи с помощью punch-биопсии, проводила лечение методом внутривенного лазерного облучения крови, а также осуществила статистическую обработку и оценку полученных данных, сформулировала выводы, научную новизну и рекомендации для клинической практики.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, из них 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук (1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе SCOPUS), 1 патент на изобретение, в которых отражено основное содержание работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Клинико-лабораторная оценка эффективности сочетанного применения бальнеотерапии и внутривенного лазерного облучения крови в этапном лечении больных псориазом» соответствует паспорту специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование представлено в виде рукописи и включает 226 страниц компьютерного текста, дополнена 27 таблицами и 42 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных обозначений и перечня литературы, который содержит 385 источников (из них 94 российских и 291 зарубежных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Для достижения цели исследования, на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская больница восстановительного лечения «Черные воды», было обследовано 108 лиц, среди которых 62 мужчины и 46 женщин. Сформировано 2 группы пациентов: в 1-ю группу включены 52 больных, которым проводили бальнеотерапию наряду с традиционным комплексом

санаторно-курортного лечения, во 2-ю группу – 56 больных, которым проводили комплексное лечение бальнеотерапией в сочетании с ВЛОК наряду с традиционным санаторно-курортным лечением. Группы соответствовали друг другу по возрастному и гендерному составу.

Диагноз устанавливался на основании критериев X Международной статистической классификации болезней: псориаз обыкновенный – L40.0.

Критерии включения больных в исследование: возраст 18 лет и старше; установленный диагноз псориаз обыкновенный, стационарная стадия продолжительностью не менее 12 месяцев; письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии невключения больных: прогрессирующая стадия псориаза; осложненные формы псориаза (пустулезный псориаз, псориаз эритродермия, псориаз артрит, каплевидный псориаз); тяжелые или декомпенсированные сопутствующие соматические заболевания, которые могут затруднять участие больного в исследовании и влиять на его результаты; обострение хронических соматических заболеваний; гематологические и онкологические заболевания; двигательные и поведенческие расстройства, которые могут затруднить проведение исследования в полном объеме; наличие в анамнезе психических расстройств и/или сведений о приеме антипсихотических препаратов; алкоголизм или наркомания в анамнезе; беременность и лактация; общепринятые противопоказания к назначению бальнеотерапии и ВЛОК; отказ больного от участия в исследовании.

Исследование состояло из двух этапов, его протокол утвержден независимым локальным этическим комитетом клинических исследований (протокол №1 от 13.01.2020 г.); все процедуры осуществлялись в соответствии с основополагающими положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и рекомендациями национального законодательства.

Комплексное клиническое обследование пациентов проводилось по общепринятой стандартной методике, включающей в себя: оценку жалоб, данных анамнеза, физикальное обследование; выявление избыточной массы тела, гипер- и дислипидемии, повышения уровня глюкозы натощак.

Для оценки эффективности различных вариантов СКЛ использовались следующие методы и оценочные шкалы:

Для объективизации тяжести дерматологического статуса больного применяли «Индекс распространенности и тяжести псориаза» (PASI), «Общая оценка состояния пациента врачом» (sPGA).

На протяжении всего исследования проводили активное выявление и регистрацию нежелательных явлений (НЯ).

Все больные получали стандартный комплекс СКЛ: санаторный режим дня, диета №15, климатотерапия, дозированная лечебная ходьба.

Процедуры внутривенного лазерного облучения крови и бальнеотерапии назначались курсом, продолжительность лечения составляла 14 дней.

Всем больным бальнеотерапия проводилась с использованием подземной слабоминерализованной воды участка месторождения «Аджи-Су» (Бахчисарайский район, Республика Крым) (регистрационное удостоверение МЗ России № RU. 77.99.01.003.Е.002745.02.15 от 01.06.2011 г.). Больным 2-й группы сеансы ВЛОК проводили на аппарате «Лазмик», длиной волны 635 нм, с мощностью излучения на выходе 2 мВт (низкочастотный лазер) (ООО Научно-исследовательский центр «Матрикс», Россия, регистрационное удостоверение МЗ России № РЗН 2015/2687 от 25.05.2015).

Применение локальных и системных стероидов было исключено. В качестве средств наружной терапии при явлениях сухости кожи больные применяли различные крема-эмоленты.

Контрольными точками оценки эффективности и безопасности СКЛ были: при поступлении на СКЛ, в фазе лечения – 14-й день, в фазе последующего наблюдения – через 3 и 6 месяцев после завершения СКЛ.

Критериями эффективности СКЛ являлись динамика дерматологического статуса по данным PASI, число больных, достигших клинической ремиссии (снижение индекса PASI на 75% и более от исходного уровня), динамика психоэмоционального статуса по данным шкал HARS и HDRS, число больных, у которых нивелированы тревожно-депрессивные расстройства, динамика IL-6 и IL-17 в плазме крови, динамика КЖ больных по данным опросника SF-36.

Комплексное психологическое исследование пациентов с обыкновенным псориазом проводили с использованием следующих психодиагностических методик: Симптоматический опросник Леонарда Дерогатиса (SCL-90-R); Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS); Шкала Гамильтона для оценки уровня тревоги (HARS); Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS).

Для изучения медицинских аспектов качества жизни (КЖ) применяли русскую версию опросника «Дерматологический индекс КЖ» (DLQI). Для изучения психологических аспектов КЖ применяли опросник для оценки КЖ (SF-36).

Анализ уровня цитокинов IL-6, IL-10, IL-17 и IL-23 определяли в плазме крови у пациентов и условно здоровых доноров КГ. Оценка показателей проводилась при поступлении, на 14 день курортного лечения, а так же после 3 и 6 месяцев полученного СКЛ. Применялся метод твердофазного иммуноферментного анализа на иммунохимическом анализаторе Multiscam FC ThermoFisher Scientific ins (Финляндия) с применением диагностических панелей ELISA Immundiagnostik, Bender Medsystems, Biomedica. Уровни в плазме крови IL-6, IL-10, IL-17 и IL-23 измерялись в пг/мл.

С целью визуализации клеточных популяций и оценки их локализационных и количественных характеристик применяли иммуногистохимический метод исследования, согласно строго регламентированной стандартизированной методике. Проводилось

исследование следующих ИГХ маркеров: CD68, CD4, CD8, VEGF-A, CD163, CD117, HIF1a.

Все полученные в рамках нашего исследования данные обезличивали и вносили в электронную базу для статистической обработки и анализа с применением программы STATISTICA 8.0 (StatSoft. Inc., США). Тип ассигнования количественных переменных оценивали с использованием теста Шапиро-Уилка. Количественные переменные приведены в виде средней арифметической величины и стандартного отклонения ($m \pm SD$) при соответствии параметрическому распределению показателя и в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3] при распределении, отличном от нормального. При описании категориальных показателей использовали абсолютные величины (n) и процентные доли (%). Сравнение групп и подгрупп по количественным переменным осуществляли при помощи U-критерия Манна-Уитни и критерия Стьюдента; по категориальным – критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона или двусторонний точный критерий Фишера. Динамику показателей внутри подгруппы анализировали при помощи критериев Стьюдента и Вилкоксона. Для оценки уровня значимости различий в ситуациях, когда количество наблюдений составляло менее 10, применяли критерий Фишера. Анализ взаимосвязи между изучаемыми явлениями осуществляли на основе расчета коэффициента корреляции Пирсона (r). Нами проведен также логистический регрессионный анализ с определением отношения шансов (ОШ) с его 95% доверительным интервалом (ДИ). Риск развития рецидива в течение 12 месяцев после окончания СКЛ в сравниваемых подгруппах рассчитывали при помощи логистического регрессионного анализа на основе вычисления отношения шансов (ОШ) с его 95% доверительным интервалом (ДИ). Критическим уровнем статистической значимости считали значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Первый этап исследования посвящен оценке системного и локального иммунного ответа, а также ангиогенеза у пациентов с легким и среднетяжелым вульгарным псориазом в стационарной стадии. Цель - установить связь этих параметров с клиническими особенностями заболевания (PASI, sPGA, рецидивы, ремиссия) и качеством жизни.

Базовые характеристики 108 пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии отражены в табл. 1.

Таблица 1 – Базовые характеристики пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии (n=108)

Параметр	Пациенты с ПО
Возраст, годы, Медиана [25%; 75%]	37,1 [33,0; ;40,1]
Мужчины/женщины, n (%)	62 (57,4)/ 46 (42,6)
Индекс массы тела, кг/м ² , Медиана [25%; 75%]	23,5 [22,1;24,8]
Возраст дебюта ВП, годы, Медиана [25%; 75%]	36,3 [33,0;39,8]
Длительность ВП, лет, Медиана [25%;75%]	11,9 [10,1;13,6]
Стационарная стадия заболевания, n (%)	108 (100,0)

Ограниченный кожный процесс, n (%)	53 (49,0)
Распространенный кожный процесс, n (%)	55 (51,0)
Легкая степень тяжести ВП, n (%)	53 (49,7)
Средняя степень тяжести ВП, n (%)	55 (50,3)
ССБ по PASI, баллы, Медиана [25%; 75%]	14,6 [11,3;16,3]
ССБ по PsGA, баллы, Медиана [25%; 75%]	3,1 [2,8;3,8]
Псориатическая ониходистрофия, n (%)	8 (7,4)
Симптом «наперстка», n (%)	6/8 (75,0)
Симптом «масляного пятна», n (%)	2/8 (25,0)
Зимний тип обострений, n (%)	23 (35,0)
Внесезонный тип обострений, n (%)	59 (40,6)
Средняя частота обострений, Медиана [25%; 75%]	5,3[4,5;6,7]
Непрерывно-рецидивирующее течение ПО, n (%)	56 (38,6)
ССБ по DLQI, баллы, Медиана [25%; 75%]	7,2 [5,6;8,2]

Примечание – ВП – вульгарный псориаз, ССБ – средний суммарный балл

Учитывая значимую роль психоэмоциональных расстройств в обострении и усугублении течения псориаза, модификации клинического ответа на лечение, формировании резистентности и снижении комплаенса, было проведено комплексное психодиагностическое исследование. Особенности текущего психологического статуса обследованных ОГ (обследуемой группы) и КГ (контрольной группы) были оценены по опроснику SCL-90-R.

Пациенты с обычным псориазом по сравнению со здоровыми добровольцами статистически значимо отличались более высокими значениями по шкалам соматизации, межличностной сензитивности, депрессивности и тревожности. По другим шкалам межгрупповых различий не обнаружено. Глобальный индекс тяжести депрессии в ОГ составил $0,98 \pm 0,22$ баллов и был статистически значимо выше по сравнению с показателем КГ ($p=0,010$).

По результатам скрининговой шкалы HADS у пациентов с обычным псориазом по сравнению со здоровыми лицами установлена более высокая статистически значимая представленность симптомов психоэмоциональных расстройств различной степени выраженности – 56 (51,9%) против 7 (14,0%) соответственно (рис. 1). В ОГ клинически выраженные тревожные расстройства верифицированы у 26 (24,0%), клинически выраженные депрессивные расстройства – у 42 (38,9%) пациентов, в то время как в КГ тревожно-депрессивные расстройства не регистрировались (средние суммарные баллы по шкале HADS составили 14,8 [11,4; 15,9] и 15,9 [11,7; 17,7] против 8,1 [5,1; 9,2], $p<0,001$ и 6,6 [4,2; 8,4], $p<0,001$ соответственно).

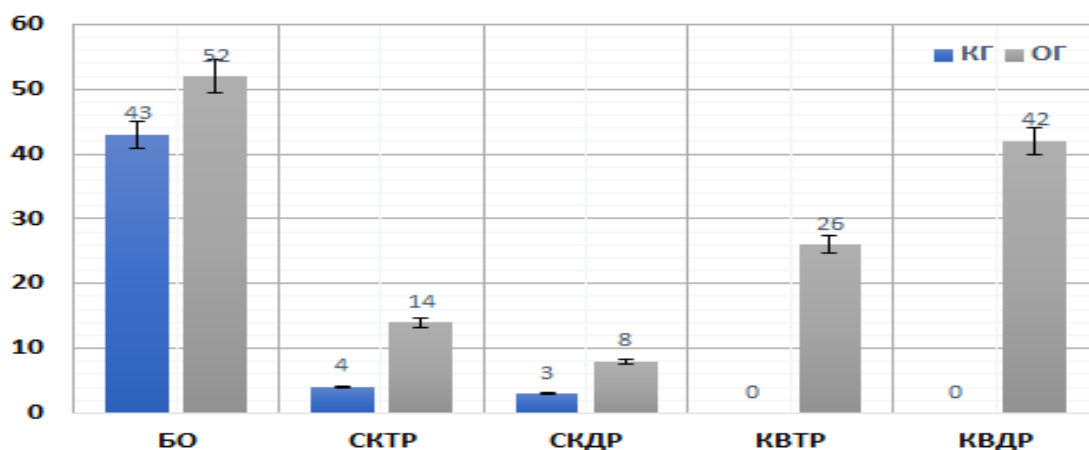


Рисунок 1 – Распространенность психоэмоциональных расстройств по шкале HADS у пациентов с обыкновенным псориазом и здоровых лиц (абс.число); КГ – контрольная группа, ОГ – обследуемая группа.

Примечание – БО – без особенностей, СКТП – субклиническое тревожное расстройство, СКДР – субклиническое депрессивное расстройство, КВТП – клинически выраженное тревожное расстройство, КВДР – клинически выраженное депрессивное расстройство.

Пациентам с обыкновенным псориазом, у которых по данным шкалы HADS выявлены клинически очерченные тревожно-депрессивные расстройства, была проведена оценка их структуры и выраженности по шкалам HARS и HDRS.

Характеристика клинических проявлений депрессивных расстройств и их тяжести по шкале HDRS у пациентов показала, что в структуре депрессивных расстройств у подавляющего большинства (более 80%) пациентов отмечались 5 симптомов: депрессивное настроение, идеомоторная заторможенность, психическая и соматическая тревога, общесоматические проявления.

Клинические проявления депрессивных расстройств и их тяжести по шкале HDRS были изучены у 42 пациентов обыкновенным псориазом. Показано, что у большинства – 31 (73,8%) больных уровень депрессии соответствовал легкому депрессивному расстройству (средний суммарный балл по шкале HDRS 10,4 [8,3;12,1]), у 11(26,2%) – средней степени тяжести (средний суммарный балл по шкале HDRS 15,2 [14,4;16,0]).

Клинические проявления тревожных расстройств и их тяжести по шкале HARS были изучены у 26 пациентов обыкновенным псориазом. В структуре тревожных расстройств у подавляющего большинства (более 70%) пациентов отмечались 4 симптома: тревожное настроение, напряжение, инсомния, вегетативная нестабильность. Около половины пациентов отмечали депрессивное настроение и интеллектуальные нарушения.

Оценка зависимости между тяжестью псориаза и особенностями психоэмоциональных расстройств и их выраженности показала тенденцию к нарастанию выраженности тревожных расстройств по шкале HARS при средней степени тяжести дерматоза по сравнению с легкой степенью тяжести – 23,4 [22,2;24,1] баллов против 22,2 [21,6;23,4] баллов, однако не достигающую степени статистической значимости. Общий индекс тяжести текущего дистресса по опроснику SCL-90-R и суммарный показатель по шкале HDRS у пациентов со средней степенью тяжести псориаза статистически значимо превышали показатели пациентов с легкой степенью тяжести – $1,19 \pm 0,36$ баллов и 14,4 [12,0;15,9] баллов против $0,82 \pm 0,26$ баллов ($p=0,027$) и 12,1 [8,8;13,7] баллов ($p=0,003$) соответственно. Проведение корреляционного анализа выявило взаимосвязь между выраженностью текущего дистресса, депрессивных расстройств и тяжестью псориаза ($r=0,33$; $p=0,047$ и $r=0,46$; $p=0,001$ соответственно).

Происходящее в настоящее время изменение парадигмы оказания медицинской помощи с переходом от биологической к биопсихосоциальной модели требует детального анализа не только клинико-лабораторных показателей, но и особенностей КЖ пациентов, как интегральной характеристики сомато-психического статуса. В настоящем исследовании методология изучения КЖ больных обыкновенным псориазом базировалась на мультимодальном подходе с применением неспецифического опросника SF-36 и специфического опросника DLQI.

По результатам опросника SF-36 у пациентов с обыкновенным псориазом по сравнению со здоровыми лицами установлено статистически значимое снижение КЖ по всем шкалам ($p<0,001$) (рис. 2).

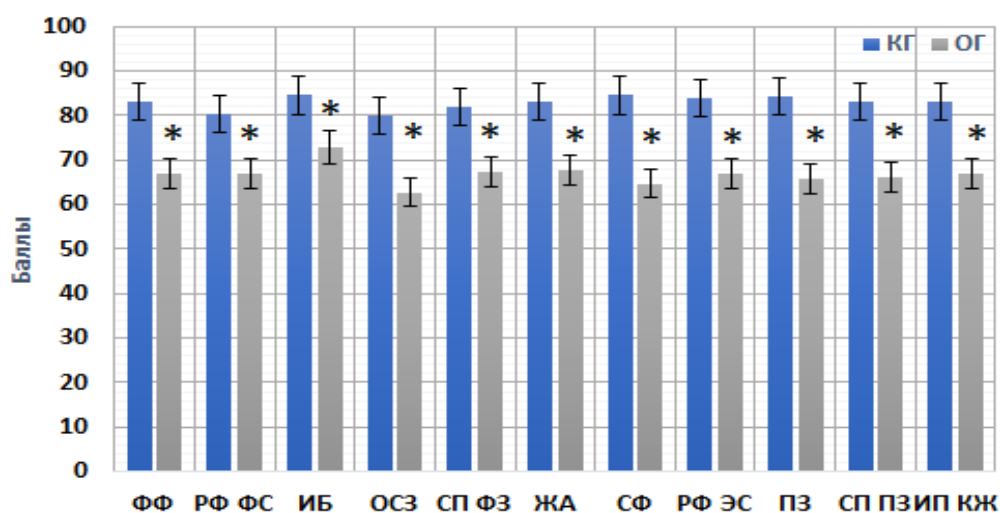


Рисунок 2 – Сравнительный анализ показателей качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов обыкновенным псориазом и здоровых лиц
Примечание: ФФ – физическое функционирование, РФ ФС – ролевое функционирование, обусловленное физическим статусом, ИБ – болевой

индекс, ОСЗ – общее состояние здоровья, ЖА – жизненная активность, СФ – социальное функционирование, РФ ПС – ролевое функционирование, обусловленное психическим статусом, ПЗ – психическое здоровье

Наиболее низкие оценки КЖ у пациентов регистрировались по шкалам общего состояния здоровья (ОСЗ) – $62,6 \pm 2,2$ баллов, социального функционирования (СФ) – $64,7 \pm 2,1$ баллов и психического здоровья (ПЗ) – $65,8 \pm 2,3$ баллов. Итоговый показатель (ИП) КЖ в ОГ составил $67,1 \pm 3,2$ баллов, в КГ – $83,1 \pm 3,3$ баллов.

Все пациенты с обычновенным псориазом были протестированы по опроснику DLQI. Согласно полученным результатам, у подавляющего числа – 49 (45,0%) больных псориаз оказывал умеренное влияние на КЖ больных (индекс DLQI – $8,2 \pm 1,3$ баллов); у 32 (30,2%) – очень сильное (индекс DLQI – $14,8 \pm 2,1$ баллов) и у 27 (24,8) больных – незначительное влияние (индекс DLQI – $3,6 \pm 1,2$ баллов). Показатели КЖ по результатам опросника DLQI у пациентов с обычновенным псориазом представлены в табл. 3.4. Средний индекс DLQI у больных обычновенным псориазом – $11,9 \pm 2,2$ баллов.

Установлены статистически значимые корреляционные связи индекса DLQI и возрастом ($r=-0,64$; $p=0,001$), индексом PASI ($r=0,52$; $p<0,001$), выраженностью текущего дистресса и депрессивных расстройств ($r=0,51$; $p=0,001$; $r=0,54$; $p=0,011$ соответственно), ИП КЖ по шкале SF-36 ($r=-0,67$; $p=0,005$).

Таким образом, полученные результаты психодиагностического исследования позволили сделать следующие выводы: у пациентов с обычновенным псориазом наблюдается высокий уровень коморбидных психоэмоциональных расстройств – 56 (51,9%) и низкая оценка КЖ. Существуют как общие, так и специфичные закономерности психоэмоциональных расстройств у пациентов с обычновенным псориазом, зависящие от половозрастных особенностей, длительности и тяжести заболевания.

Далее были изучены особенности цитокинового профиля (IL-6, IL-17, IL-23 и IL-10) у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии. Выявлено статистически значимое повышение в плазме крови концентраций таких провоспалительных цитокинов, как IL-6 ($6,48 \pm 4,61$ пг/мл) и IL-17 ($6,28 \pm 3,92$ пг/мл), их значения были в 1,7 и 3,1 раза выше по сравнению с КГ ($3,77 \pm 2,27$ пг/мл, $p=0,001$ и $1,99 \pm 0,73$ пг/мл, $p<0,001$ соответственно). Концентрация IL-23 также была статистически значимо выше (в 2,7 раза), чем в КГ ($8,36 \pm 5,33$ пг/мл против $3,10 \pm 3,09$ пг/мл пг/мл, $p<0,001$ соответственно). Между тем плазменная концентрация IL-10 составила $3,40 \pm 2,88$ пг/мл и была ниже в 2,0 раза показателя КГ ($6,89 \pm 1,39$ пг/мл, $p=0,001$) (рис.3).

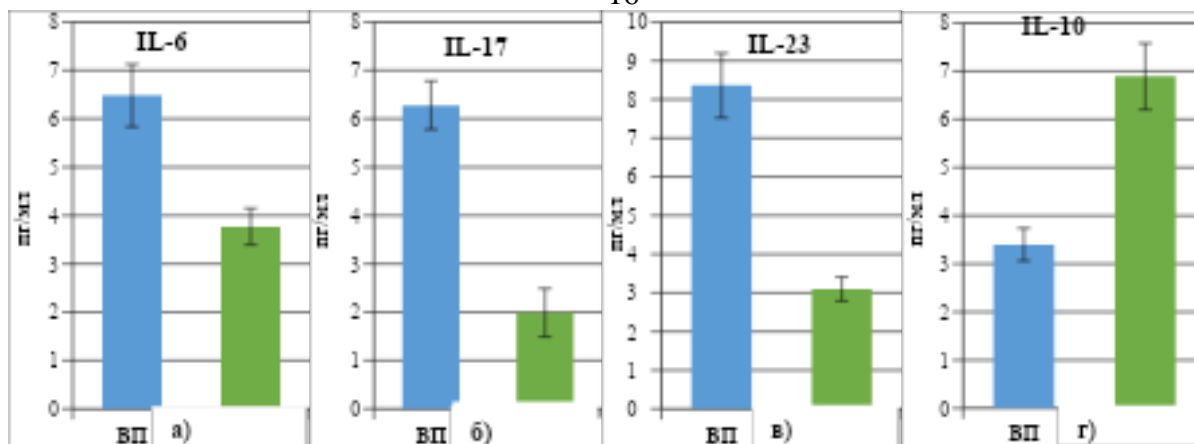


Рисунок 3 – Концентрации исследованных цитокинов: IL-6 (а), IL-17 (б), IL-23 (в) и IL-10 (г) в плазме крови у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и контрольной группы

Примечание – КГ – контрольная группа, ВП – вульгарный псориаз

В результате проведенного корреляционного анализа установлена статистически значимая прямая высокая сопряженность значений IL-6 и IL-17 с ССБ PASI ($r=0,88$ и $p<0,001$; $r=0,73$ $p=0,001$ соответственно); корреляции средней силы IL-10 с частотой рецидивов вульгарного псориаза ($r=-0,66$; $p=0,001$) и продолжительностью ремиссии ($r=0,59$; $p<0,001$). Кроме того, обнаружена значимая положительная сопряженность между значением IL-17 и ССБ DLQI ($r=0,61$; $p=0,001$).

Исходя из полученных результатов, определение концентрации IL-6, IL-17 и IL-10 в плазме крови у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии может использоваться в качестве дополнительных биомаркеров оценки активности псориатического процесса, эффективности терапии и прогнозирования рецидива.

Следующим этапом стала оценка особенностей показателей локального иммунного статуса ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD68^+$ и $CD163^+$, $CD117^+$) и ангиогенеза (VEGF-A) у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии.

Таблица 2 – Содержание маркеров клеточных субпопуляций иммунокомпетентных клеток $CD4^+$, $CD8^+$, $CD68^+$, $CD163^+$, $CD117^+$ и VEGF-A в пораженной коже у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и коже условно здоровых добровольцев контрольной группы

Показатель	Группа ВП (n=11)	Контрольная группа (n=11)	p
$CD4^+$, ед. в п.з.	44,1±8,6	3,7±0,4	<0,001
$CD8^+$, ед. в п.з.	21,0±3,4	2,9±0,3	<0,001
$CD68^+$, ед. в п.з.	251,3±5,2	20,1±3,6	<0,001
$CD163^+$, ед. в п.з.	52,3±13,4	19,6±2,4	0,002

CD117 ⁺ , ед. в п.з.	16,6±2,4	7,2±0,9	0,001
VEGF-A,	33,1±10,1	6,6±1,4	<0,001

Примечание – ВП – вульгарный псориаз

Как видно из данных табл. 2, в пораженной коже у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии обнаружено статистически значимое увеличение содержания CD4⁺-Т-лимфоцитов до 44,1±8,6 ед. в п.з. и CD8⁺-Т-лимфоцитов до 21,0±3,4 ед. в п.з. при уровне 3,7±0,4 ед. в п.з. ($p < 0,001$); 2,9±0,3 ед. в п.з. ($p < 0,001$) соответственно в коже условно здоровых добровольцев КГ. При этом иммунорегуляторный индекс – CD4⁺: CD8⁺ составил 2,1 и был выше аналогичного показателя в коже условно здоровых добровольцев КГ в 1,8 раза ($p=0,003$). Содержание макрофагальных маркеров CD68⁺ и CD163⁺ в пораженной коже пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии также оказалось статистически значимо выше, чем в коже условно здоровых добровольцев КГ, в среднем в 12,5 раза (251,3±5,2 ед. в п.з. против 20,1±3,6 ед. в п.з., $p < 0,001$) и 2,7 раза (52,3±13,4 ед. в п.з. против 19,6±2,4 ед. в п.з., $p=0,002$) соответственно. Показатель CD68⁺:CD163⁺ достиг 4,8, при значении 1,0 в коже условно здоровых добровольцев КГ ($p < 0,001$). Кроме того, число CD117⁺ в пораженной коже пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии составило 16,6±2,4 ед. в п.з. и было в 2,3 раза выше показателя в коже условно здоровых добровольцев КГ (7,2±0,9 ед. в п.з., $p=0,001$). Содержание VEGF-A в пораженной коже пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии также оказалось статистически значимо выше, чем в коже условно здоровых добровольцев КГ, в среднем в 5,5 раза (36,4±10,1% против 6,6±1,4%, $p < 0,001$).

В результате проведенного корреляционного анализа установлена статистически значимая прямая высокая сопряженность значений CD4⁺ и CD68⁺ с ССБ PASI ($r=0,84$ и $p < 0,001$; $r=0,72$ $p=0,001$ соответственно); корреляции средней силы CD4⁺ с частотой рецидивов вульгарного псориаза ($r=0,68$; $p=0,001$). Кроме того, обнаружена значимая положительная сопряженность между значением VEGF-A и ССБ sPGA ($r=0,66$; $p=0,001$).

Исходя из полученных нами результатов, определение содержания CD4⁺, CD68⁺ и VEGF-A в коже у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии может использоваться в качестве дополнительных биомаркеров оценки псориазического процесса, эффективности терапии и прогнозирования рецидива.

Основной задачей нашей работы явилась оценка эффективности проведенного санаторно-курортного лечения.

Бальнеотерапия не оказывала выраженного влияния на психоэмоциональный статус пациентов. После завершения СКЛ в ГС число пациентов с клинически выраженными тревожными и депрессивными

расстройствами практически не изменилось и составило 9 (17,3%) и 20 (38,4%) против 12 (23,1%) и 22 (42,3%) при поступлении соответственно. Изменения средних суммарных показателей по шкалам HARS и HDRS имели тенденцию к снижению, однако статистической значимости не выявлено: соответственно 0-день – 20,4 [19,3; 22,8] баллов и 11,6 [9,8;16,1] баллов, 14 день – 19,2 [18,8;21,7] баллов и 10,7 [9,0;15,6] баллов ($p>0,05$) соответственно. Напротив, у пациентов в обследуемой группе, которым в комплексе с бальнеотерапией проводили ВЛОК, через 14 дней СКЛ отмечалось статистически значимое увеличение пациентов без клинически выраженных тревожных – с 38 (67,8%) до 48 (85,7%) ($p=0,043$) и депрессивных расстройств – с 28 (50,0%) до 40 (71,4%) ($p=0,004$) соответственно (рис. 4). Средние суммарные показатели по шкалам HARS и HDRS составили 18,3 [15,9; 19,4] баллов и 9,4 [7,1;13,1] баллов соответственно и были статистически значимо ниже по сравнению с исходным уровнем ($p=0,037$, $p=0,002$ соответственно) и значениями в ГС ($p=0,024$, $p=0,001$ соответственно).

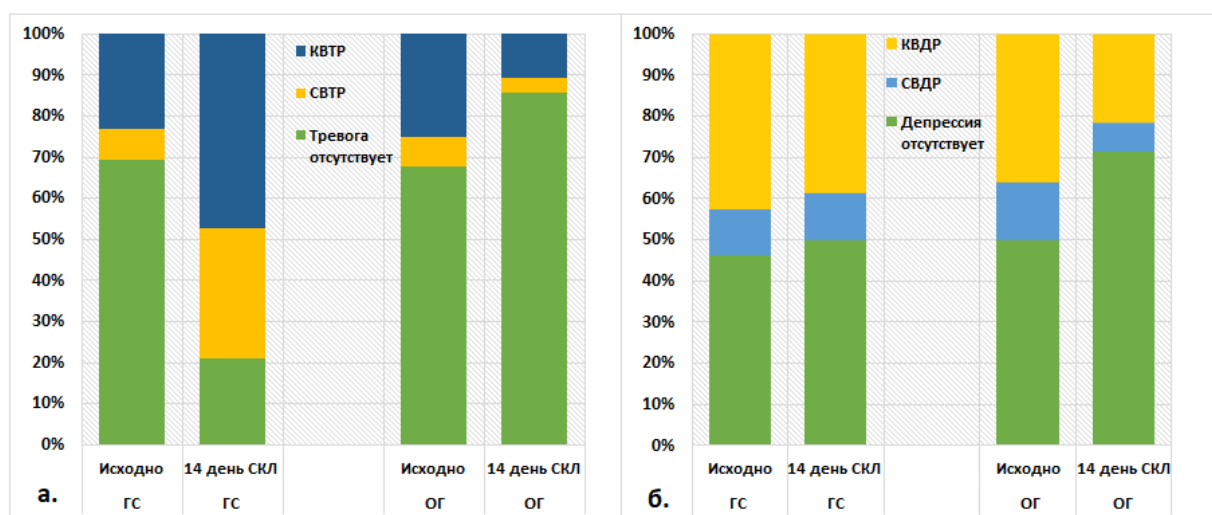


Рисунок 4 – Динамика распределения пациентов с обыкновенным псориазом по наличию/отсутствию тревожных (а) и депрессивных расстройств (б) на 14-й день СКЛ

В ходе анализа динамики оценки пациентами КЖ по результатам опросника SF-36 отмечена положительная динамика в обеих группах, более выраженная в ОГ. Через 14 дней СКЛ у пациентов ГС статистически значимо улучшились показатели ФФ – с $66,4 \pm 2,4$ до $74,1 \pm 2,2$ ($p=0,032$), ИБ – с $70,7 \pm 2,0$ до $78,6 \pm 2,4$ баллов ($p=0,016$), ОСЗ – с $62,6 \pm 2,9$ до $70,6 \pm 2,3$ баллов ($p=0,015$), СФ – с $65,2 \pm 2,2$ до $72,0 \pm 2,0$ баллов ($p=0,024$). В отношении других параметров КЖ статистически значимой динамики не регистрировалось.

Для получения более полной информации о влиянии различных вариантов СКЛ на оценку КЖ с учетом клинически значимых изменений состояния пациентов, применяли опросник DLQI. К 14-у дню СКЛ в обеих группах отмечалось улучшение КЖ по результатам опросника: в ГС индекс DLQI снизился на 38,8 % ($p=0,085$), в ОГ – на 50,8% относительно исходных значений ($p=0,012$). При этом различия между ГС и ОГ не достигали статистической значимости, но наблюдалась явная тенденция в пользу комбинированного применения бальнеотерапии и ВЛОК – индекс DLQI $7,1\pm 1,2$ баллов против $5,8\pm 1,1$ баллов.

Следующим важным этапом явилось изучение иммуноморфологических особенностей эффективности бальнеотерапии и внутривенного лазерного облучения крови в этапном лечении больных псориазом.

При анализе количественных показателей данных клеточных популяций, было установлено, что макрофагальная популяция CD68+ клеток иммунофенотипически подразделялась на альтернативно активированные макрофаги 2 типа (CD163+), а также VEGF+ ($11,5\pm 2,7$) и HIF+ макрофаги ($4,2\pm 1,1$). При этом соотношение макрофагов 1 типа и 2 типа было сопоставимо с соотношением Т-лимфоцитов хелперов и цитотоксических лимфоцитов, в среднем составляя 1. По нашему мнению, это свидетельствует об эквilibриуме провоспалительных и ремоделирующей процессов в нормальных условиях. Незначительное преобладание классически активированных макрофагов и CD4+ лимфоцитов является следствием постоянной антигенной стимуляции кожного покрова.

Таблица 3 – Количественные показатели экспрессии ИГХ маркеров в биоптатах кожи пациентов контрольных и экспериментальных групп (14 день)

ИГХ маркер, Абс., M±m	Контрольная группа Псориаз	I группа с бальнеотерапией	II группа с комбинацией бальнеотерапии и ВЛОК	Контрольная интактная группа
CD68	$251,3\pm 5,2^*$	$237,8\pm 6,8^{*\#}$	$209,5\pm 5,4^{*\#}$	44,4
CD163	$98,1\pm 5,3^*$	$112,7\pm 7,8^{*\#}$	$103,8\pm 7,8^{*\#}$	27,1
Соотношение M1/M2	$1,56\pm 0,4^*$	$1,11\pm 0,6\#$	$1,01\pm 0,3\#$	1,2
CD4	$56,3\pm 3,1^*$	$41,3\pm 4,8^{*\#}$	$24,7\pm 2,8^{*\#}$	3,7
CD8	$20,9\pm 3,5^*$	$27,5\pm 3,1^{*\#}$	$20,3\pm 3,2^*$	2,9
CD4/CD8	$2,69\pm 0,3^*$	$1,50\pm 0,3\#$	$1,21\pm 0,6\#$	1,27
CD117	$16,5\pm 2,7^*$	$12,3\pm 1,7^{*\#}$	$9,1\pm 1,1^{*\#}$	7,3

Примечание – * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателя исследуемых групп с группой контроля; # – достоверность различий между

показателя исследуемых групп с группой, получавшей стандартную терапию.

По результатам иммуногистохимического исследования которого установлено динамическое уменьшение количественных показателей лимфоидной и макрофагальной популяций во всех исследованных биоптатах на 14 день после начала терапии (табл. 3).

Таким образом, результаты иммуноморфологического исследования свидетельствуют о динамических изменениях клеточной популяции в очаге воспаления на фоне проводимого СКЛ с усилением Т-хелперного звена в общем пуле лимфоцитов, что приводит к статистически значимому изменению соотношения CD4/CD8. Также обращает на себя внимание изменение качественного состава макрофагального пула в виде увеличения количества M2 макрофагов, что свидетельствует об активации и стимуляции противовоспалительных процессов. Все вышеперечисленное подтверждает эффективность проводимой комбинированной терапии.

В результате исследования цитокинового профиля пациентов с псориазом, поступивши для получения санаторно-курортного лечения, были определены значимые изменения уровня цитокинов по сравнению с группами контроля (табл. 4).

Таблица 4 – Показатели IL-6, IL-10, IL-17 и IL-23 у пациентов на 14 день СКЛ

Показатель	Больные 1-й группы		Больные 2-й группы	
	ЛСТ	ССТ	ЛСТ	ССТ
IL-6, пг/мл	6,09±1,72*	8,65±1,51*	5,21±1,10*	7,64±1,70*
IL-10, пг/мл	9,04±1,58*	6,16±1,64*	9,89±1,84*	6,66±1,51*
IL-17, пг/мл	5,90±1,48*	10,31±1,94*	5,04±1,54*	10,42±1,99*
IL-23, пг/мл	27,64±3,52*	58,75±9,18*	24,61±4,17*	57,27±7,49*

Примечание – * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателя исследуемых групп с показателями предыдущего этапа исследования

К 14-у дню СКЛ в 1-й группе больных уровень IL-6 в плазме крови снизился с $7,13 \pm 1,32$ пг/мл до $6,09 \pm 1,72$ пг/мл и $10,43 \pm 1,51$ пг/мл до $8,65 \pm 1,10$ пг/мл, во 2-й группе – $7,64 \pm 1,70$ с $10,69 \pm 2,41$ пг/мл, с $7,43 \pm 1,83$ пг/мл до $5,21 \pm 1,10$ пг/мл. Уровень IL-17 в плазме крови снизился с $7,54 \pm 1,67$ пг/мл до $5,90 \pm 1,48$ и с $12,90 \pm 2,57$ пг/мл до $10,31 \pm 1,94$ пг/мл в 1-й группе, во 2-й группе – с $7,04 \pm 1,43$ пг/мл до $5,04 \pm 1,54$ пг/мл и с $12,45 \pm 2,43$ пг/мл до $10,42 \pm 1,99$ пг/мл соответственно. Также отмечалось снижение уровня IL-23 в плазме крови: 1

группа с $34,66 \pm 3,37$ пг/мл до $27,64 \pm 3,53$ пг/мл и с $65,36 \pm 8,38$ пг/мл до $58,75 \pm 9,18$ пг/мл, 2 группа – с $39,17 \pm 5,15$ пг/мл до $24,61 \pm 4,17$ пг/мл и с $66,24 \pm 5,32$ пг/мл до $57,27 \pm 7,49$ пг/мл. В обеих группах отмечалось повышение показателей IL-10 (1 группа: $8,27 \pm 1,45$ пг/мл до $9,04 \pm 1,58$ пг/мл и с $3,22 \pm 1,08$ пг/мл до $6,16 \pm 1,64$ пг/мл; 2 группа: с $7,96 \pm 1,60$ пг/мл до $9,89 \pm 1,84$ пг/мл и с $3,54 \pm 1,05$ пг/на мл до $6,66 \pm 1,51$ пг/мл) Различия между 1-й и 2-й группой не достигали статистической значимости, но имелась явная тенденция в пользу комплексного применения бальнеотерапии и ВЛОК.

Таким образом, результаты ИФА цитокинового профиля пациентов с псориазом, находящихся на СКЛ, показали иммунокорректирующий эффект данного метода лечения, что подтверждается тенденцией к нормализации исследуемых показателей, в виде снижения уровня уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-17 и IL-23), повышения показателей противовоспалительного цитокина IL-10. Наилучший результат был достигнут у пациентов во 2-й исследуемой группе, которые получали комплексное лечение бальнеотерапией в сочетании с ВЛОК, наряду с традиционным комплексом СКЛ.

Анализ отдаленных результатов психоэмоциональных критериев проведенного санаторно-курортного лечения у больных обыкновенным псориазом показал, что на протяжении всего исследуемого периода (через 3 и 6 месяцев после завершения СКЛ) в ГС сохранялся высокий удельный вес пациентов с клинически выраженными тревожно-депрессивными расстройствами, как и непосредственно после завершения СКЛ. Уровень выраженности тревожно-депрессивных расстройств снизился: средние итоговые показатели по шкалам HARS и HDRS составили 11,1 [8,8;15,2] баллов и 7,2 [6,4;10,2] баллов соответственно и статистически значимо отличались от значений, зафиксированных на 14-й день СКЛ ($p=0,001$, $p=0,032$) и показателей в ГС – 18,9 [18,6;21,3] баллов ($p<0,001$) и 10,9 [9,3;15,2] баллов ($p=0,002$) соответственно. Через 6 месяцев динамика психоэмоционального статуса в ОГ свидетельствовала о долгосрочном позитивном влиянии сочетанного применения бальнеотерапии и ВЛОК. У 21 (87,5%) пациента выраженность тревожно-депрессивных расстройств сохранялась на уровне 3 месяцев (рис. 5). Средние итоговые показатели по шкалам HARS и HDRS статистически значимо отличались от значений, зафиксированных на 14-й день СКЛ ($p=0,001$, $p=0,027$), не имели статистически значимых отличий от показателей, зафиксированных через 3 месяца после завершения СКЛ ($p>0,05$) и были статистически значимо ниже значений пациентов ГС – 10,6 [8,4;14,9] баллов и 6,6 [5,9;9,8] баллов против 19,8 [18,9;21,5] баллов ($p<0,001$) и 11,3 [9,5;15,4] баллов ($p<0,001$) соответственно.

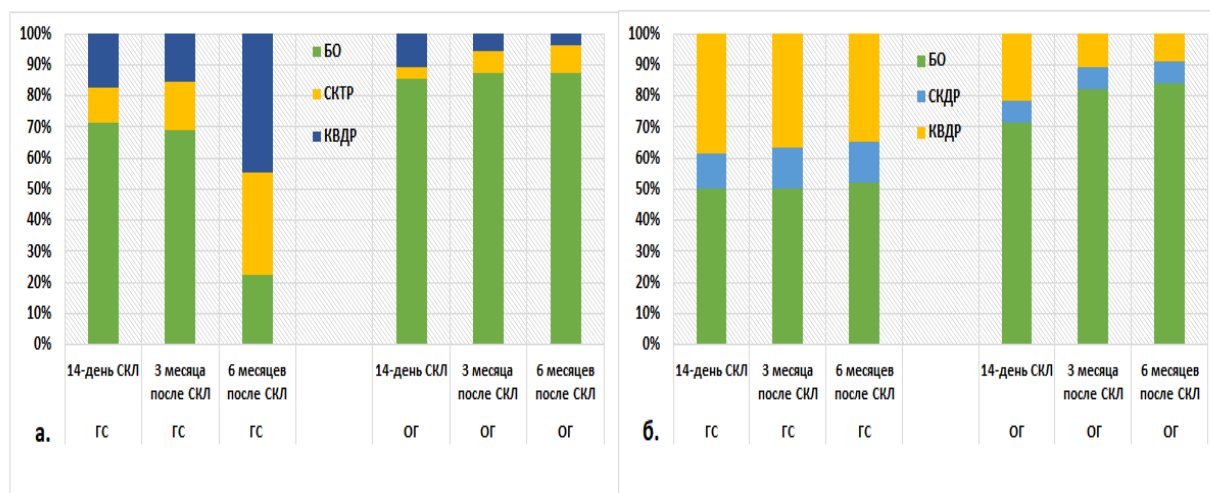


Рисунок 5 – Динамика распределения пациентов с обыкновенным псориазом по наличию/отсутствию тревожных (а) и депрессивных расстройств (б) в фазе последующего наблюдения

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что сочетанное применение бальнеотерапии («Аджи-Су») и ВЛОК превосходит монотерапию бальнеотерапией в оптимизации системного и локального иммунного статуса, клинической картины и психоэмоциональных показателей у пациентов с вульгарным псориазом.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии выявлено статистически значимое повышение в плазме крови концентраций провоспалительных цитокинов: IL-6 – в 1,7 раз ($p=0,001$), IL-17 – в 3,1 ($p<0,001$), IL-23 – в 2,7 раза ($p<0,001$) в сравнении с контрольной группой; IL-10 был ниже в 2,0 раза ($p=0,001$). Установлена статистически значимая прямая высокая сопряженность значений IL-6 и IL-17 с ССБ PASI ($r=0,88$ и $p<0,001$; $r=0,73$ $p=0,001$ соответственно); корреляции средней силы IL-10 с частотой рецидивов вульгарного псориаза ($r=-0,66$; $p=0,001$) и продолжительностью ремиссии ($r=0,59$; $p<0,001$). Кроме того, обнаружена значимая положительная сопряженность между значением IL-17 и ССБ DLQI ($r=0,61$; $p=0,001$). В отношении маркеров локального иммунного статуса и ангиогенеза обнаружено увеличение содержания CD4⁺-Т-лимфоцитов в 11,9 раз и CD8⁺-Т-лимфоцитов в 5,7 раз ($p <0,001$); CD68⁺ в 12,5 раз ($p=0,001$), CD163⁺ – в 2,7 раз ($p=0,002$), CD117⁺ – 2,3 раза ($p=0,001$), VEGF-A в 5,5 раза ($p <0,001$).

2. Эмоционально-личностный статус пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии характеризовался высоким уровнем психологического стресса – у 100,0%, депрессивной симптоматики – у 45,5% и тревожных расстройств – у 28,2%. Уровень психоэмоциональных расстройств у больных псориазом коррелировал со степенью тяжести и продолжительностью заболевания. У пациентов обыкновенным псориазом

наблюдается высокий уровень психоэмоциональных расстройств – 51.9% и низкая оценка КЖ, оценка психического здоровья коррелирует с PASI, длительностью заболевания, выраженностью депрессивных и тревожных расстройств ($r=-0,068$; $p=0,012$, $r=-0,56$; $p=0,001$).

3. Получены данные о том, что комбинированный метод санаторно-курортного лечения способствует выраженному снижению уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-17, IL-23) и повышению IL-10. В подгруппе с комбинированной терапией (бальнеотерапия + ВЛОК) уровень IL-6 снизился на 48,0%, IL-17 — на 51,7%, IL-23 — на 25,2%, IL-10 повысился на 47,5% уже на 14-й день СКЛ ($p<0,05$). Сочетание бальнеотерапии и ВЛОК оказывает более выраженный антиангиогенный эффект по сравнению с монотерапией, что подтверждается снижением экспрессии VEGF-A на 54,7%, тогда как при применении только бальнеотерапии снижение составило 26,4%. Это сопровождалось статистически достоверным уменьшением количества CD68+ макрофагов (на 66,0%) и CD4+ Т-лимфоцитов (на 75,5%) в очагах поражения.

4. Установлено, что сочетанное применение бальнеотерапии и ВЛОК положительно влияет на клинические показатели: после окончания СКЛ (на 14-й день) средний Δ PASI 71,8% против 52,6% от исходных значений соответственно и через 3 месяца после окончания СКЛ средний Δ PASI 75,8% против 44,7% в сравнении с группой получавших бальнеотерапию. Психоэмоциональное состояние пациентов значительно улучшилось после СКЛ, особенно в группе с комбинированной терапией. Аналогичные тенденции отмечены при рассмотрении данных по шкале PsGA. Так, в подгруппе сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / ВЛОК обнаруживалось статистически значимое превосходство в отношении снижения баллов по шкале sPGA после окончания СКЛ (на 14-й день) (- 1,7 [1,5;1,3] баллов против -0,4 [0,6;0,6] баллов), и через 3 месяца после окончания СКЛ (-1,9 [1,7,1,8] баллов против -0,2 [0,3;0,3] баллов соответственно относительно исходных, $p=0,001$).

Доля пациентов без тревожных расстройств увеличилась с 67,8% до 85,7% ($p=0,043$), без депрессивных — с 50,0% до 71,4% ($p=0,004$). Средние значения по шкалам HARS и HDRS снизились с 18,3 до 11,1 и с 9,4 до 7,2 баллов соответственно ($p<0,05$), эффект сохранялся через 6 месяцев. Существенно улучшилось качество жизни у пациентов, получавших сочетанное лечение (КЖ), оцениваемое по опросникам DLQI на 50,8% и SF-36 на 39,5%.

Через 3 месяца после СКЛ доля пациентов без влияния заболевания на КЖ по DLQI составила 30,6% против 8,1% в группе с одной бальнеотерапией ($p<0,01$); через 12 месяцев — 19,4% против 2,7%. Показатели SF-36 по всем шкалам также статистически достоверно превышали значения до лечения и показатели контрольной группы. Применение комплексного метода (бальнеотерапия и ВЛОК) интенсифицирует короткий курс санаторно-курортного лечения, данный метод может быть рекомендован и внедрён в широкую практику лечения и реабилитации больных псориазом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях оптимизации процесса лечения и повышения эффективности реабилитации пациентов, страдающих лёгкой и средней степенью тяжести вульгарного псориаза, в санатории «Чёрные воды» предлагается внедрить комплекс процедур, включающий бальнеотерапию (ванны с водой «Аджи-Су» при температуре 37°C, продолжительность процедуры 15 мин., ежедневно, во второй половине дня, курсом 12 процедур) и внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). (путем венопункции в локтевую или подключичную вену в режиме 1 сеанс через день – в утренние часы, курсом 7 сеансов).

2. Для оценки эффективности санаторно-курортного лечения пациентов с вульгарным псориазом лёгкой и средней степени тяжести рекомендуется проводить комплексный мониторинг. Он включает в себя субъективную оценку тяжести заболевания с использованием индекса PASI, оценку психоэмоционального состояния по шкалам HARS и HDRS, а также оценку качества жизни с помощью опросников SCL-90-R и SF-36. Данный подход позволяет всесторонне оценить результаты лечения и при необходимости внести коррективы в терапевтические схемы.

3. В рамках диагностики пациентов, страдающих вульгарным псориазом в лёгкой и средней степени тяжести, к направлению на санаторно-курортное лечение, необходимо провести комплексное клинко-лабораторное обследование, включающее анализ наиболее значимых биохимических маркеров системного профиля цитокинов (IL-6, 10, 17, 23) и локального иммунного статуса (CD163+, CD68+, CD56+, CD4+, CD8+ и CD117+), которые являются ключевыми факторами, определяющими особенности клинической картины заболевания, продолжительность безрецидивного периода, психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Горлова Н.А.** Особенности течения заболевания, качества жизни и цитокинового профиля у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и коморбидной депрессией. **Горлова Н.А., Шеренговская Ю.В., Равлюк Д.А., Прохоров Д.В., Испирьян М.Б.** Медицинский алфавит. 2024. № 9. С. 46-50.
2. **Горлова Н.А.** Обоснование использования минеральной воды источника Аджи-Су (Республика Крым) в комплексном лечении хронических дерматозов / Ю.В. Шеренговская, **Н.А. Горлова**, Д.В. Прохоров, Китайская Н.В., М.Б. Испирьян // Таврический медико-биологический вестник. – 2024. – Т.27 – №3. – С.51-58.
3. **Горлова, Н.А.** Влияние бальнеотерапии и ВЛОК на психоэмоциональное состояние пациентов с псориазом, проходящих лечение на санаторно-курортном этапе / **Н.А. Горлова**, Ю.В. Шеренговская, Д.А. Равлюк, М.Ю. Кузнецова, М.Б. Испирьян // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – Т. 142 – №4. – С.1-5.

4. **Горлова Н.А.** Сравнительная оценка эффективности бальнеотерапии и бальнеотерапии в сочетании с внутривенным лазерным облучением крови на этапе санаторно-курортного лечения больных псориазом / Е.А. Садовская, **Н.А. Горлова**, Ю.В. Шеренговская, О.А. Притуло, Д.В. Прохоров, Д.А. Равлюк, Л.Н. Гуменюк // Вестник дерматологии и венерологии. - 2024. - Т. 100. - №3. - С. 37-49.

ОБЪЕКТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Горлова Н.А., Прохоров Д.В., Шеренговская Ю.В., Притуло О.А., Равлюк Д.А. Способ реабилитации больных псориазом на санаторно-курортном этапе. Патент на изобретение RU 2824251 С1 06.08.2024.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВП – вульгарный псориаз

КЖ – качество жизни

EDC - эпидермальный комплекс дифференцировки

ГГНО - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

АМП - антимикробный пептид

VEGF (vascular endothelial growth factor) - эндотелиальный фактор роста сосудов

ПЭР - психоэмоциональных расстройств

СКЛ - санаторно-курортное лечение

ВЛОК - внутривенное лазерное отсвечивание крови

НИЛИ - низкоинтенсивным лазерным излучением

IL – интерлейкин

ICAM - молекула клеточной адгезии, присутствующая на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток

VCAM – васкулярная молекула клеточной адгезии

ФНО (α и γ) - фактор некроза опухоли (α и γ)

VEGF - сосудистый эндотелиальный фактор роста

TGF α - трансформирующий фактор роста альфа

TNF(α и γ) - фактор некроза опухоли (α и γ)