

На правах рукописи

ШНАЙДЕР Дмитрий Александрович

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ И
ПРОФИЛАКТИКА СЕЗОННЫХ ОБОСТРЕНИЙ ПСОРИАЗА

3.1.23 – дерматовенерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Бакулев Андрей Леонидович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Хайрутдинов Владислав Ринатович
доктор медицинских наук, доцент кафедры и клиники кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Охлопков Виталий Александрович
доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБНУ «Федеральный Научно-клинический Центр Реаниматологии и Реабилитологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.115.01 при ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России по адресу: 107076, г. Москва, ул. Короленко, дом 3, стр. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России по адресу: 107076, г. Москва, ул. Короленко, дом 3, стр. 6. и на сайте: <http://www.cnikvi.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Карамова Арфеня Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Псориаз – хроническое рецидивирующее заболевание, занимающее ведущее место в дерматологической патологии, в наиболее тяжелых случаях приводящее больных к различным вариантам психологической дезадаптации и инвалидности, что определяет кроме медицинской еще и социальную значимость проблемы (Tsai T.-F. et al., 2011; Лыкова С.Г., с соавт., 2018; Клинические рекомендации «Псориаз», 2020).

Согласно современным представлениям, предрасположенность к псориазу обусловлена генетически, а для его манифестации требуется наличие комплекса неблагоприятных средовых факторов, взаимодействующих с генами мутантного фенотипа, что и приводит к развитию заболевания. В научных исследованиях и литературе не отражен вопрос количественного подхода при определении риска развития псориаза у конкретного человека с наследственной отягощенностью, что требует дальнейшего анализа (Кубанов А.А. с соавт., 2014; Бабаев О.Р., Мельниченко О.О., 2017; Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г., 2017).

Характерной чертой клинического течения псориаза служит наличие сезонных обострений. Зимние обострения связывают с недостатком солнечной активности, частыми переохлаждениями, летние – с высоким уровнем влажности и избытком ультрафиолета (Козин В.М., 2007; Стрига Л.В., 2011; Бакулев А.Л., 2018). В то же время рецидив заболевания наблюдается только у части пациентов, находящихся в одинаковых климатических условиях зимой и летом. Можно предположить, что сезонность обострений псориаза обусловлена особенностями вегетативной нервной системы, определяющими реакцию организма на стресс, вызванный изменением климатических условий (Симонов П.В., 1981; Мостовая Л.И., 2015; Караваева Т.А., Королькова Т.Н., 2018).

Псориаз является заболеванием с хроническим течением, сопровождающийся периодами обострений. В настоящее время ряд иммуносупрессивных препаратов позволяют контролировать течение дерматоза, однако они показаны лишь при неэффективности или непереносимости средств базисной терапии (Бакулев А.Л., 2016). Увеличение продолжительности ремиссии и предотвращения обострений дерматоза у пациентов, получающих метотрексат, остается весьма актуальной задачей. Перспективным направлением лечения больных псориазом с одновременным удлинением сроков ремиссии заболевания при его сезонном течении может быть использование лазеротерапии, сочетающей комбинацию внутривенного и наружного облучения псориазных очагов (Москвин С.В., 2017; Гейниц А.В., 2010). Данный метод при курсовом применении может комбинироваться с метотрексатом и потенцировать его антипролиферативное и противовоспалительное действие, обеспечивая эффект последствия, что позволяет рассматривать лазеротерапию в качестве метода лечения, способного

увеличить продолжительность ремиссии псориаза у лиц с сезонными обострениями данного дерматоза.

Степень разработанности темы

По данным литературы, мультифакторная природа псориаза предполагает участие в его развитии как генетических, так и средовых факторов, при этом их соотношение определяется в большинстве случаев чисто качественно, в связи с чем требуется разработка количественного подхода к оценке риска развития дерматоза (Валиуллина А.Р., Нурмухаметова И.Ф., 2015; Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В., 2016; Асхаков М.С., Чеботарёв В.В., 2017). Низкая эффективность существующих методов профилактики псориаза диктует необходимость совершенствования существующих и разработку новых методов ведения пациентов с данной патологией (Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М., 2011; Куц Л.В., 2013; Дегтярёв О.В. с соавт., 2014; Лыкова С.Г. с соавт., 2018).

Цель исследования – разработка метода немедикаментозной терапии и профилактики сезонных обострений псориаза у лиц с наследственной предрасположенностью.

Задачи исследования

1. Изучить влияние пищевого поведения, стрессогенных факторов у лиц с наследственной отягощенностью по псориазу на сроки манифестации вульгарного псориаза в ближайшие два года.
2. Выявить особенности психологического и вегетативного статуса больных вульгарным псориазом в стадии ремиссии, ассоциированные с зимней и летней формой обострений.
3. Оценить эффективность применения комбинированного внутривенного и наружного лазерного облучения при комплексном лечении и профилактике сезонных обострений псориаза у больных.

Научная новизна

С использованием многомерного регрессионного анализа разработана методика прогнозирования манифестации заболевания у лиц с наследственной отягощенностью по псориазу, которая учитывает уровень стресса и особенности пищевого поведения у конкретного пациента в ближайшие два года.

Установлено, что особенности вегетативной нервной системы пациентов в стадии ремиссии могут служить специфическими маркерами сезонных обострений заболевания.

Впервые проведен анализ значимости комбинированного метода лазеротерапии, сочетающего внутривенное облучение крови и местное воздействие на очаги поражения (патент на изобретение № 2562316 от 10 декабря 2014 г., гос. регистрация РФ от 11 августа 2015 г.) в процессе лечения и комплексе профилактических мероприятий сезонных обострений псориаза.

Практическая значимость работы

Обобщены и систематизированы данные о влиянии наследственной предрасположенности на риски возникновения псориаза, значимости психосоматических особенностей пациентов на сезонные обострения

заболевания, а также эффективность различных современных методов, используемых при его лечении и профилактике.

Проведена комплексная оценка влияния стрессогенных факторов, особенностей пищевого поведения на сроки развития псориаза, которая учитывает степень наследственной отягощенности по данной патологии.

С целью оценки риска развития заболевания в течение двух лет у конкретного больного с наследственной отягощенностью по псориазу разработан количественный подход.

В клинических условиях апробирован комбинированный метод лазеротерапии, включающий одновременное внутривенное и наружное облучение, который показал высокую эффективность в сочетании с метотрексатом для лечения и профилактики обострений псориаза. Исследование данного метода ЛТ дает возможность уменьшить частоту сезонных обострений.

Методология и методы исследования

Применение психофизиологических, клинико-лабораторных, общеклинических методов исследования у больных псориазом легло в методологическую основу диссертационного исследования, что используется с целью разработки метода прогнозирования риска его развития у лиц с наследственной предрасположенностью в ближайшие два года, обоснования возможности клинического применения комбинированного метода лазеротерапии для лечения и профилактики сезонных обострений данного заболевания.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексный анализ ИНО, уровня стрессогенной нагрузки, особенностей пищевого поведения позволяет прогнозировать риск развития псориаза конкретного больного в течение ближайших двух лет.

2. Сезонные обострения у больных псориазом в значительной мере ассоциированы с особенностями психовегетативного статуса в стадии ремиссии, в связи с чем они могут выступать в качестве специфических маркеров для прогнозирования дальнейшего течения заболевания после его манифестации.

3. Комбинированный метод лазеротерапии при сочетании с метотрексатом позволяет значительно сократить время достижения существенного клинического эффекта и улучшить ближайшие результаты лечения на 15-20 %, подтвержденные динамикой индекса PASI.

4. Применение комбинированного метода ЛТ в период, предшествующий сезонным обострениям, на 20-25% уменьшает риск их развития.

Степень достоверности работы и апробация результатов исследования. Достоверность результатов выполненной работы подтверждается репрезентативным объемом обследованных пациентов, использованием информативных клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования. Полученные результаты обработаны с применением

современных методов математической статистики. Выводы, практические рекомендации в полной мере соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Основные результаты данного диссертационного исследования были представлены научной общественности в июне 2019 года в Москве на 19-м Всероссийском Съезде дерматовенерологов и косметологов, в октябре 2019 года в городе Саратове на региональной научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии на современном этапе», в октябре 2019 года в городе Санкт-Петербурге на XIII Санкт-Петербургских дерматологических чтениях, в мае 2019 года в Саратове на шестой научно-практической конференции «Григорьевские чтения».

Внедрение результатов исследования в практику.

Основные результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической работе ГУЗ «Саратовский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Клиники кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи», ГБУЗС "Кожно-венерологический диспансер" (г. Севастополь), ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кожно-венерологический диспансер», ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи им. В.П. Аваева» (г. Тверь), ГБУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Кемерово), ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Казань).

Результаты работы внедрены в учебный процесс студентов 5 курса лечебного факультета по специальности «Дерматовенерология» на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь), кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО Кубанский ГМУ Минздрава России, а также на кафедре «Физика» ФГБОУ ВО Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.

Личный вклад автора в получение научных результатов

Исполнитель работы принимал участие в обследовании и лечении больных, самостоятельно обобщал информацию о результатах исследования, разработал дизайн и определил методы исследования. Полученные материалы были самостоятельно обобщены, статистически обработаны. За время выполнения работы автором исследования был собран и обработан материал для публикаций и научных докладов на профильных съездах и конференциях.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них: 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ (в их числе 1 статья в

издании, входящем в базу данных Scopus и Web of Science); 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, включающего 114 отечественных и 107 зарубежных источников. Диссертационная работа иллюстрирована 22 таблицами и 16 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе Университетской клиники дерматовенерологии и косметологии Государственного учреждения здравоохранения «Саратовский областной клинический кожно-венерологический диспансер». Все пациенты дали письменное согласие на участие в проводимом исследовании, которое было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, № 02 от 01.10.2018 г. Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет, наличие верифицированного диагноза вульгарного псориаза. Критерии исключения: возраст <18 лет или старше 70 лет, наличие острых инфекционных заболеваний, паразитарной инвазии, онкологических заболеваний, эпилепсии, проявление заболевания в виде псориазического артрита, другие клинические формы псориаза, беременность, отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Работа проводилась в три этапа. На первом этапе были определены факторы, которые влияли на вероятность развития псориаза у лиц с наследственной отягощенностью, и с помощью многомерного анализа получено аналитическое выражение, которое позволило количественно оценить данные риски в течение ближайших двух лет. На втором этапе с помощью специализированных опросников выявлены особенности вегетативной нервной системы (ВНС) больных псориазом в период ремиссии, ассоциированные с сезонностью течения заболевания. На третьем этапе была проведена оценка эффективности комбинированного метода ЛТ в комплексном лечении и профилактике сезонных обострений псориаза. Дизайн исследования в соответствии с описанием его этапов и задач отображен на блок-схеме (рисунок 1).

В исследовании принимали участие 287 пациентов с впервые установленным диагнозом вульгарный псориаз, которые находились на диспансерном наблюдении в течение двух лет. Необходимый объем выборки определялся при установленном доверительном уровне 0,95. Для сравнительной оценки психологических особенностей личности больных псориазом была сформирована группа контроля из 30 здоровых лиц в возрасте

от 18 до 62 лет. Оценка тяжести псориаза осуществлялась с помощью индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) (Fredriksson T., Pettersson V., 1978).

Дерматоскопический осмотр патологических элементов на коже проводился при помощи дерматоскопа KaWe Eurolight D30 (регистрационное удостоверение № РЗН 2015/2924 от 11 августа 2015 г.) или видеодерматоскопа экспертного класса MoleMax HD (регистрационное удостоверение № РЗН 2016/4849 от 4 октября 2016 г.).



Рисунок 1 – Блок-схема дизайна исследования

Лечение больных псориазом осуществлялось согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Псориаз», 2015. В качестве базовой терапии пациенты получали метотрексат (препарат Методжект, производитель - medac, GmbH, Германия, регистрационное удостоверение ЛП-002499) подкожно в дозе

от 15 до 22,5 мг/неделю. Через 24 часа после парентерального введения цитостатического средства пациент дополнительно получал фолиевую кислоту в стандартной дозе 5 мг (производитель ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», г. Борисово, республика Беларусь, регистрационное удостоверение П № 010622). В фазе прогрессирования псориаза назначали топические средства, содержащие бетаметазонадипропионат и 2 % салициловую кислоту. При локализации псориазических эфлорисценций на коже волосистой части головы препарат назначали в форме лосьона. В фазах стабилизации и регрессирования дерматоза использовали крем Унны 1 раз в день.

У 85 больных в комплекс лечебных (43 пациента) и профилактических (42 пациента) мероприятий была включена ЛТ по комбинированной методике аппаратом лазерным терапевтическим «Лазмик-ВЛОК» (Регистрационное удостоверение № РЗН 2014/1410 от 06.02.2014). Для ВЛОК использовали одноразовые стерильные световоды КИВЛ-01 (по ТУ 9444-005-72085060-2008 производства Научно-исследовательского центра «Матрикс», Россия, Москва, регистрационное удостоверение № ФСР 2009/043441) (таблица 1). Пациентам ежедневно проводили последовательное наружное лазерное облучение на псориазические очаги в типичных местах (разгибательные поверхности конечностей в области локтевых и коленных сгибов) и ВЛОК в количестве 15 сеансов (Патент на изобретение № 2562316 от 11 августа 2015 г.) (таблица 2).

Таблица 1 – Параметры лазерных излучающих головок к аппарату лазерному терапевтическому «Лазмик-ВЛОК», используемых в терапии больных псориазом

Наименование	Методика	Длина волны, нм	Количество лазерных диодов, шт	Максимальная мощность	Режим работы
МЛ-635-40	Местно	635	8	40 Вт	Импульсный
КЛ-ВЛОК-525-20	ВЛОК	525	1	120 мВт	Непрерывный

Таблица 2 – Параметры комбинированной лазерной терапии больных псориазом

Сеанс	Местно(МЛ-635-40)	ВЛОК-525(КЛ-ВЛОК-525)	
	Частота, Гц	Мощность, мВт	Экспозиция, мин
1	80	2	5
2	150	5	7
3	600	5	12
4	500	10	15
5	3000	15	15
6-7	6000	15	20
8-10	10000	20	20
11-12	1500	20	20
13-15	80	20	20

Для объективизации результатов лечения использовали анализ изменений индекса PASI. Под значительным клиническим улучшением понимали снижение индекса PASI на 75 % от исходной величины. Клиническое улучшение констатировали при уменьшении значений PASI на 25-75 %. За

незначительное клиническое улучшение принималось снижение индекса PASI менее чем на 25 %.

Для оценки значимости комбинированного метода ЛТ в профилактике сезонных обострений псориаза были сформированы две группы наблюдения. У 42 пациентов (основная группа) был реализован комплексный подход с выполнением профилактических противорецидивных мероприятий в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Псориаз» и применением лазерного облучения. При этом, у больных с летними обострениями курс лазерной терапии проводился в последний весенний месяц (май), у пациентов с зимними обострениями – соответственно в последний осенний месяц (ноябрь). В группе сравнения (40 наблюдавшихся лиц с псориазом) ЛТ не проводилась.

Специальные методы исследования

Анализ особенностей пищевого поведения проводился с использованием голландского опросника (DEBQ) и определением трех типов: ограничительного (диетического), эмоциогенного и экстернального (Van Strien T., 1986). Индекс наследственной отягощенности (ИНО) устанавливался по результатам сбора генеалогического анамнеза согласно формуле:

$$Y = \frac{\text{Общее число заболеваний у всех имеющих заболевания родственников, исключая пробанда}}{\text{Общее число имеющих заболевания родственников, исключая пробанда}}$$

Наличие синдрома вегетативной дистонии (СВД) определяли с помощью опросника А.М. Вейна (Вейн А.М., 1981). Для оценки тонуса ВНС производился расчет индекса Кердо по формуле (Мельникова С.В., 2009):

$$ВИ = \left(1 - \frac{D}{P}\right)'$$

где D – величина диастолического давления, P – частота сердечных сокращений в 1 мин.

Определение уровня стрессогенной нагрузки осуществлялось согласно стандартной методике (Райгородский Д.Я., 2001; Holmes T.H., Rahe R.H., 1967). Изучение психологических особенностей личности больных производили с помощью сокращенного варианта Миннесотского многомерного личностного перечня ММРІ в адаптации Ф.Б. Березина и М.П. Мирошниковой (Райгородский Д.Я., 2001). Оценка тревожности осуществлялась с помощью методики Ч.Д. Спилбергера и Ю.П. Ханина (Райгородский Д.Я., 2001), которая включала ответ на 60 вопросов (20 вопросов – личностная тревожность и 40 вопросов – реактивная тревожность).

Специальные методы исследования валидизированы, результаты их формализованы и не требуют дополнительных интерпретаций специалистов психологов и могут быть использованы врачами любых специальностей.

Для статистической обработки результатов исследования применяли пакеты программ «MICROSOFT EXCEL 2010» и «STATISTICA-6.0». Для оценки нормальности распределения признаков использовался критерий Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении определяли среднюю арифметическую (M) и ошибку средней арифметической (m). При отсутствии нормальности распределения определяли медиану и использовали методы непараметрической статистики. Для сравнения двух групп с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента, для групп с асимметричным распределением – Манна-Уитни. Сопоставление качественных признаков проводилось при помощи точного критерия Фишера. При оценке взаимосвязи рассчитывали коэффициент корреляции рангов Спирмана. Построение множественной регрессионной линейной зависимости осуществлялось с помощью программ, входящих в «MICROSOFT EXCEL 2010». Репрезентативность выборки определялась с достоверностью 0,95.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексная оценка риска развития псориаза у лиц с наследственной отягощенностью

Установленные соотношения между уровнем наследственной отягощенности и сроками манифестации псориаза наглядно иллюстрирует рисунок 2.

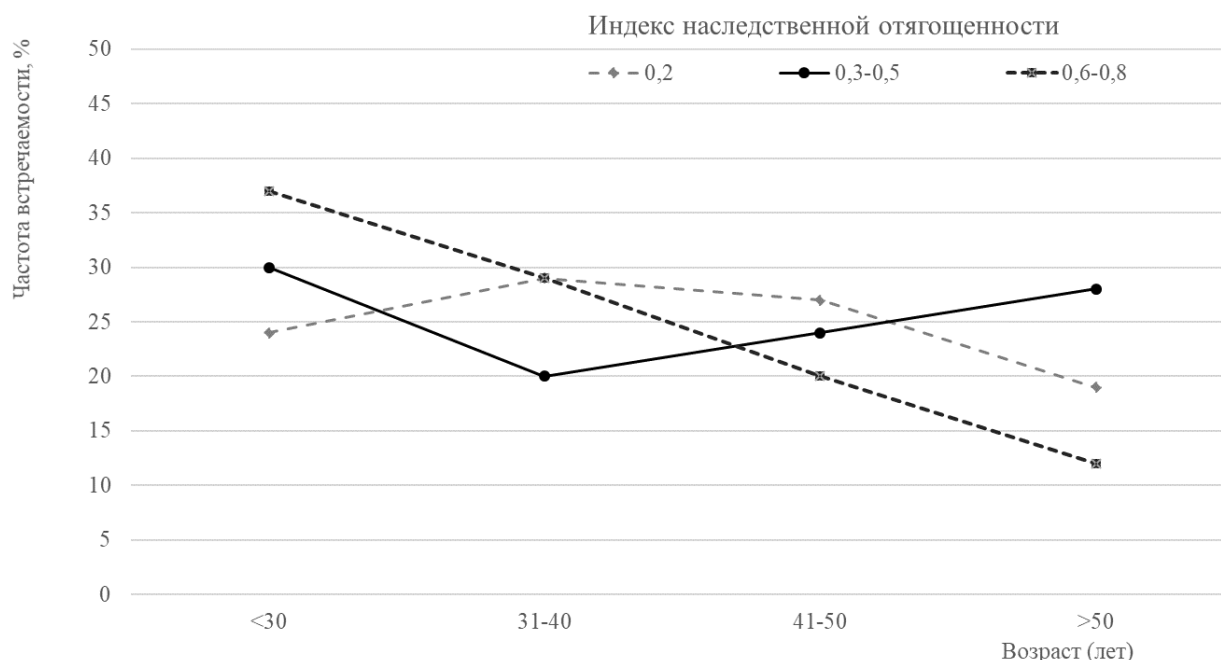


Рисунок 2 – Зависимость между ИНО по псориазу (усл. ед.) и сроками его манифестации

При низких значениях ИНО <0,2 усл.ед. частота манифестации псориаза в различных возрастных группах варьирует в пределах 19-27%. В то же время,

при высокой наследственной отягощенности, равной 0,6-0,8 усл.ед, в возрасте до 30 лет псориаз развился у 37,4 % обследованных, а после 50 лет только в 12,3 % случаев ($P<0,05$). Следовательно, высокий уровень ИНО способствует формированию псориаза в более раннем возрасте.

В то же время, причины, вследствие которых при низких значениях ИНО (менее 0,6 усл. ед.) частота манифестации заболевания была практически сопоставима во всех возрастных группах, требовали дальнейшего анализа. Было изучено влияние уровня стрессогенной нагрузки на сроки манифестации псориаза при сопоставимом ИНО (таблица 3).

Таблица 3 – Соотношение уровня стрессогенной нагрузки и ИНО по псориазу при манифестации

ИНО (усл.ед.)	n	Частота встречаемости уровня стрессогенной нагрузки при манифестации (%)					
		<150 баллов		151-300		>300 баллов	
		абс	%	абс	%	абс	%
0 – 0,2	95	16	16,8	22	23,1	57	60,1
0,3 – 0,5	97	17	17,5	32	32,9	48	49,4
0,6 – 0,8	77	41	53,2	26	33,7	10	12,9
0,9	18	12	66,6	6	33,4	-	-

* – значимость различий с группой пациентов, имеющих ИНО 0 – 0,2 усл. ед. ($p<0,05$)

Показано, что при ИНО в пределах 0,2 усл. ед. только у 16,8 % обследованных манифестация заболевания наблюдалась при уровне стресса менее 150 баллов, в то время как у 61,0 % заболевание манифестировало при уровне стресса более 300 баллов. Однако при ИНО в диапазоне 0,6-0,8 усл. ед. выявленная закономерность существенно меняется. В 53,2 % случаев псориаз развивался на фоне стрессогенной нагрузки в 150 баллов и менее, в то время как при нагрузке в 300 баллов и более регистрировалось 12,9 % случаев. Таким образом, у лиц с выраженной наследственной отягощенностью имеется высокий риск манифестации псориаза на фоне низких значений стрессогенных нагрузок, в то время при слабой наследственной отягощенности развитие псориаза имеет высокую вероятность только при значительном уровне стресса >300 баллов.

Вторым важным фактором, оказывающим влияние на сроки манифестации псориаза у находившихся под наблюдением больных, оказался тип пищевого поведения (таблица 4).

Таблица 4 – Зависимость сроков развития псориаза от типа пищевого поведения при сопоставимом ИНО

ИНО (усл. ед.)	n	Сроки манифестации псориаза с учетом пищевого поведения (лет)		
		Экстернальное	Эмоциогенное	Ограничительное
0-0,2	95	30,6±2,6	28,7±3,1	43,4±3,1*
0,3-0,5	97	26,9±2,2	31,8±3,0	41,7±1,6*
0,6-0,8	77	28,0±3,1	31,9±2,8	27,6±3,3
0,9	18	24,7±3,1	22,2±2,6	26,1±1,8

* – значимость различий ограничительного с экстернальным и эмоциогенным пищевым поведением ($p < 0,05$)

В частности, в группе больных с ИНО 0,3-0,5 дебют заболевания при экстернальном пищевом поведении отмечен в $26,9 \pm 2,2$ года, эмоциогенном – в $31,8 \pm 3,0$ лет, в то время как при ограничительном – в $41,7 \pm 1,6$ лет ($p < 0,05$). При значениях ИНО $> 0,6$ тип пищевого поведения был практически не связан со сроками развития псориаза. Таким образом, экстернальное и эмоциогенное пищевое поведение на фоне низких значений ИНО являются прогностически неблагоприятными факторами для манифестации псориаза в раннем возрасте.

Полученные данные в целом подтверждают мультифакторную природу развития псориаза, но не позволяют оценить риск его манифестации у конкретного человека. Для решения данной проблемы по результатам обследования была сформирована обучающая выборка из 187 больных с впервые выявленным псориазом и получено регрессионное уравнение (1), устанавливающее зависимость между риском развития заболевания и наличием особенностей медико-социального статуса на момент включения в исследование. Анализ надежности предложенной системы прогнозирования выполнен у 58 пациентов с наследственной отягощенностью по псориазу, не вошедших в обучающую выборку (контрольная выборка). Было установлено, что процент расхождения между риском развития псориаза и реальной его манифестацией не превысил 21,7 % при 83 % чувствительности и 72 % специфичности, что позволяет рекомендовать данный метод для использования в практической дерматовенерологии.

$$X = 3,8 + 46,4a - 0,56b + 0,81c + 0,21d, \quad (1)$$

где X – риск развития псориаза в течение двух лет (%); a – ИНО (усл. ед); b – возраст на момент обследования (лет); c – уровень стресса по методике Холмса и Раге (баллов); d – тип пищевого поведения (для ограничительного d составляет 0,41, экстернального – 0,56, эмоциогенного – 0,61). Следует отметить, что данное уравнение получено на выборке пациентов с наследственной отягощенностью и не может быть использовано для оценки риска развития псориаза при ее отсутствии.

Особенности психовегетативного статуса больных псориазом в стадии ремиссии при наличии сезонных обострений

Характерной особенностью клинического течения псориаза является наличие сезонных обострений. В течение двух лет под нашим наблюдением находилось 287 больных псориазом. Из них, у 182 (63,4%) пациентов рецидивы заболевания наблюдались преимущественно в зимнее время; у 68 (23,7 %) – летом; у 37 (12,9 %) - дерматоз протекал внесезонно.

С целью дальнейшего изучения возможных причин сезонных обострений псориаза в выделенных группах были изучены психологические особенности

личности наблюдавшихся пациентов (рисунок 3). Суммируя обобщенный портрет больных псориазом, у которых рецидивы заболевания возникали преимущественно в зимнее время, можно констатировать, что они медленно приспосабливались, плохо переносили смену обстановки, были склонными к тревоге. Для больных с летними обострениями заболевания характерны неврологические защитные реакции конверсионного типа. Они использовали симптомы заболевания как средство избегания от ответственности. У лиц со смешанными формами обострений преобладали такие черты личности как истерия и психастения.

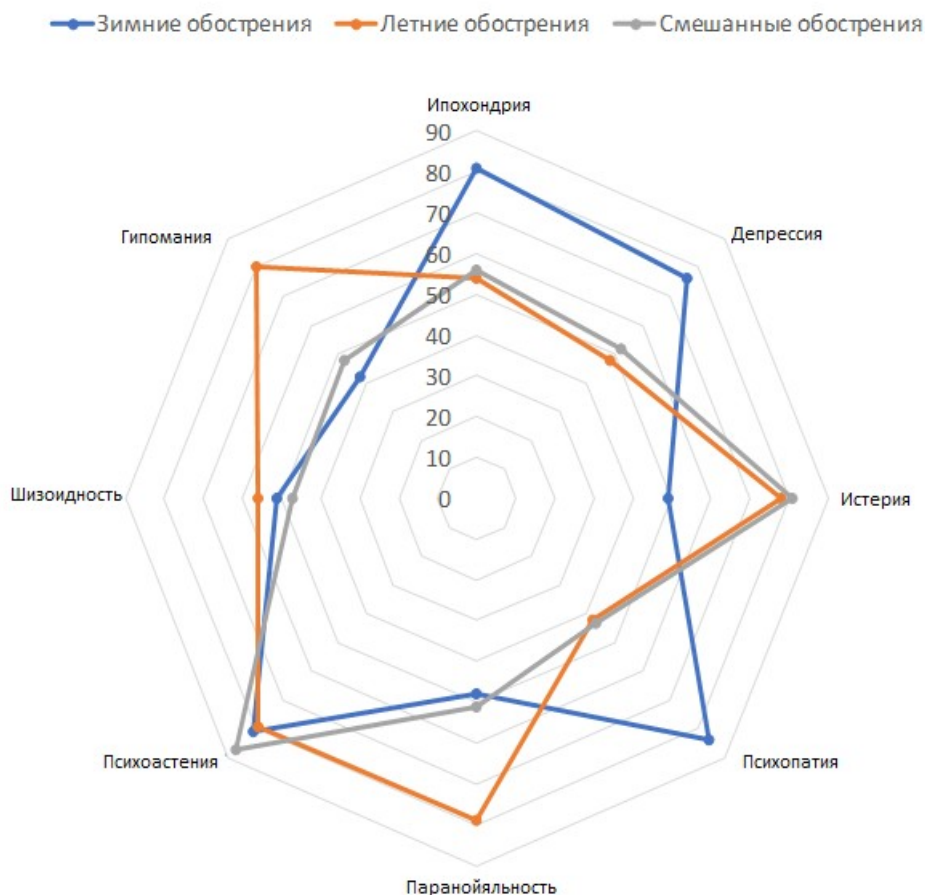


Рисунок 3 – Различия в выраженности психологических черт личности у больных псориазом с учетом сезонных обострений

Таким образом, согласно результатам, полученным при опросе пациентов, можно отметить, что в первой группе, где преобладали депрессивно-ипохондрические черты личности, с наступлением зимнего периода они усугублялись и, как следствие, приводили к развитию обострения заболевания. Пациенты второй группы, представленные преимущественно истерико-паранойальными чертами личности, в летнее время вели более активный образ жизни, что приводило к избыточному получению инсоляции, нарушению диеты и способствовало развитию обострений.

Важно отметить, что у больных псориазом с позиций психосоматической медицины рассматривать психологический статус в отрыве от состояния ВНС практически невозможно. Согласно полученным данным, основные различия в

показателях реактивности ВНС заключались в повышении синокардиального рефлекса в группе больных с наличием летних сезонных обострений (таблица 5). В частности, в группе с зимними обострениями величина синокардиального рефлекса составила $4,2 \pm 0,2$ ед; при внесезонной форме – $3,8 \pm 0,4$ ед; в то время как при летней форме заболевания выражалась величиной, равной $6,8 \pm 0,4$ ед. Среди показателей вегетативного обеспечения деятельности максимальные значения регистрировались при летней и внесезонной формах заболевания. Повышенная лабильность оказалась характерной чертой для летних и внесезонных форм псориаза. Аналогичная картина наблюдалась со стороны клиностатического индекса лабильности. Представленные выше данные указывают на тот факт, что в период ремиссии заболевания у больных псориазом наблюдаются определенные особенности в психовегетативной сфере, на фоне которых свойственно формирование летних или зимних форм обострения.

Таблица 5 – Особенности вегетативного статуса больных псориазом с учетом сезонности обострений

Анализируемые показатели	Значения показателей с учетом сезонности обострений псориаза		
	Зимние обострения	Летние обострения	Внесезонная форма
Частота встречаемости:			
симпатикотония (%)	57,4	78,2*	53,5
ваготония (%)	42,6	21,8*	46,5
Вегетативная реактивность:			
глазосердечный рефлекс (ед)	$4,1 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,2$
синокардиальный рефлекс (ед)	$4,2 \pm 0,2$	$6,8 \pm 0,4^*$	$3,8 \pm 0,4$
солярный рефлекс (ед)	$3,1 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,4$
Вегетативное обеспечение деятельности:			
ортостатическая разница	$3,9 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,3^*$	$5,7 \pm 0,3^*$
ортостатический индекс лабильности	$3,8 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,4^*$	$5,0 \pm 0,2$
клиностатический индекс лабильности	$3,6 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,2^*$	$5,1 \pm 0,2^*$

* – достоверность различий с первой группой ($p < 0,05$)

В то же время, хорошо известно, что в норме у человека в течение года наблюдаются периодические изменения в психовегетативной сфере, которые носят постоянный, повторяющийся характер и классифицируются как биоритмы. Установлено, что для больных псориазом не характерна личностная повышенная тревожность, которая является ядерной чертой личности и детерминирована особенностями нервной системы, формированием психики в детском возрасте. При рассмотрении реактивной тревожности можно отметить существенные различия как в ее выраженности у больных псориазом по сравнению с группой здоровых лиц, так и организацией окологодных биоритмов (рисунки 4, 5).

Анализируя представленные графики, можно констатировать, что в группе контроля в переходные, сезонные периоды года (весна и осень)

наблюдается незначительное повышение реактивной тревожности и ее снижение в летнее и зимнее время. Важно отметить, что максимальный рост тревожности у больных псориазом отмечается в периоде, который предшествует развитию обострений дерматоза. При летней форме заболевания это происходит в марте и мае, и подъем сохраняется до сентября месяца. На фоне зимней формы заболевания в августе наблюдается значительный рост реактивной тревожности, в сентябре показатель стабилизируется, в октябре, ноябре, декабре продолжает расти.

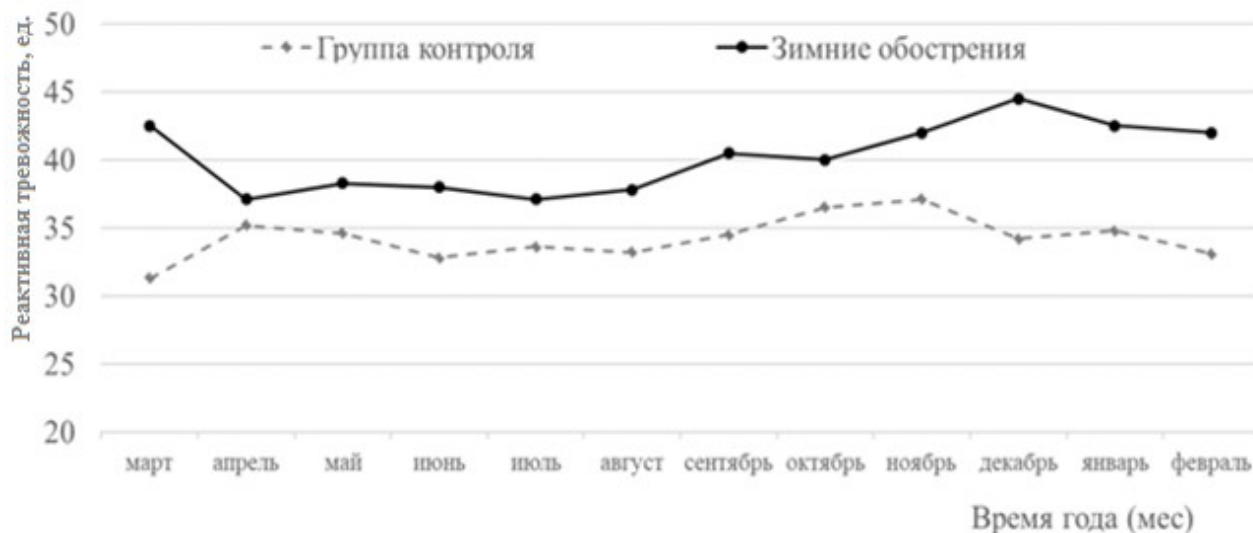


Рисунок 4 – Окологодовые изменения реактивной тревожности в контрольной группе и у больных псориазом с зимними обострениями

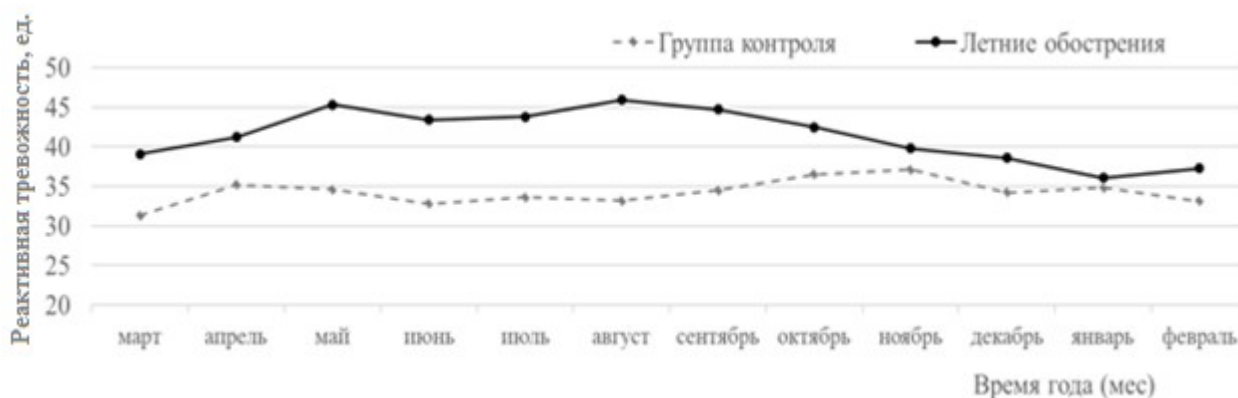


Рисунок 5 – Окологодовые изменения реактивной тревожности в контрольной группе и у больных псориазом с летними формами

Таким образом, повышенная реактивная тревожность, в отличие от личностной, является характерной чертой для больных псориазом и, в значительной мере, может быть ассоциирована с развитием сезонных обострений. Полученные результаты согласуются с данными, представленными в работах других авторов (Урсова Л. Г. Владимиров В.В., 2012; Болотная Л.А., 2011).

Оценка значимости лазеротерапии в комплексном лечении и профилактике обострений псориаза

Оценка эффективности комбинированного метода ЛТ производилась у 85 больных с вульгарным псориазом, которые были разделены случайным образом на 2 группы. В основную группу входили 43 больных с псориазом, которые получали метотрексат в сочетании с ЛТ, в группу сравнения – 42 пациента, получавшие только метотрексат. Объем минимальных значений выборки для получения достоверных результатов оценки эффективности рассчитывали по методу Lores-Jimenz (1998).

При количественном анализе полученных результатов были выявлены существенные различия в результатах лечения. Число случаев значительного улучшения состояния больных псориазом на фоне комбинированного лечения составило 26,3 %, при стандартной терапии не превысило 19,1 %. Вторым важным фактом, установленным в ходе исследования, были существенные различия в скорости нарастания выраженных положительных изменений в состоянии больного на ранних этапах лечения при комбинированном подходе (рисунок 6). Было установлено, что максимальная скорость снижения индекса PASI на фоне комбинированной терапии происходила в первые девять дней лечения, в то время как в группе сравнения в более поздние сроки. В частности, при комбинированном лечении с использованием лазера за первые шесть дней его применения индекс PASI снизился на 46,2 %, и к девятому дню наблюдения его величина уменьшилась на 54,1 % от исходного уровня (преимущественно за счет уменьшения выраженности показателей зуда и эритемы на коже). У больных псориазом на фоне базовой терапии аналогичные изменения наблюдались только на 18 день.

На фоне лечения метотрексатом и его комбинации с ЛТ был проведен анализ изменений психовегетативного статуса больных по изменению показателей СВД и реактивной тревожности. Было установлено, что эти показатели были в значительной мере ассоциированы с результатами проводимой терапии. В частности, в первые 9 дней лечения в основной группе на фоне выраженного снижения клинических симптомов наблюдалась максимальная скорость снижения индекса PASI, СВД, а в группе сравнения – после 12 дней лечения (рисунки 6, 7, А).

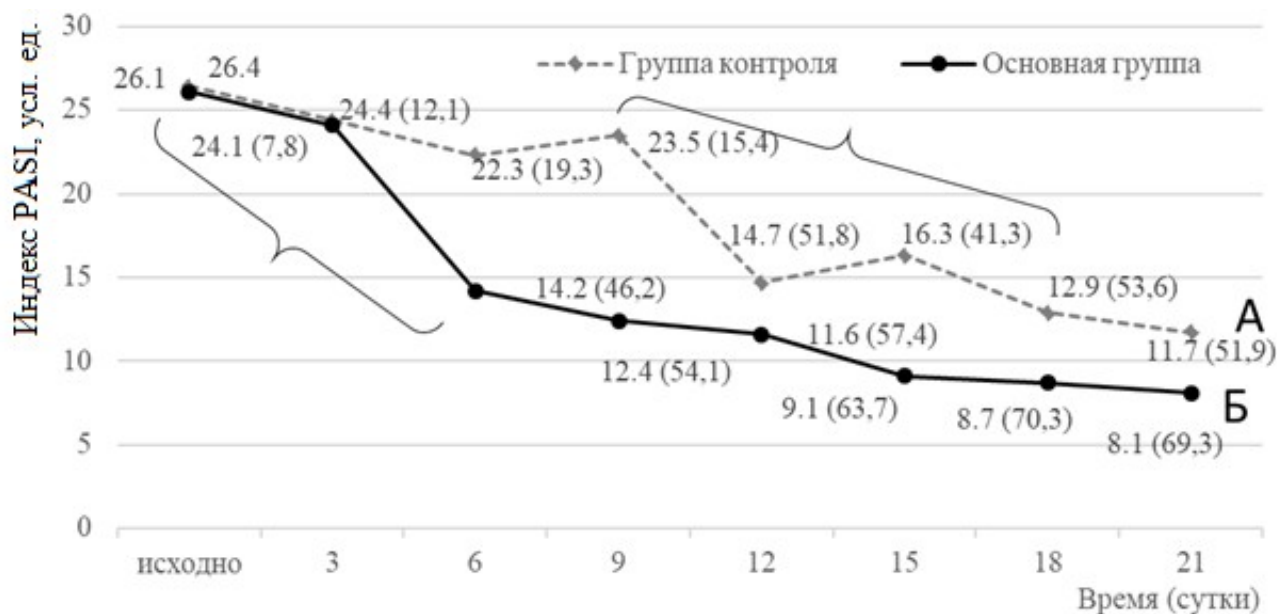


Рисунок 6 – Динамика снижения индекса PASI в группах пациентов: А – получавших метотрексат; Б – получавших метотрексат в комбинации с ЛТ

* – фигурные скобки отражают момент максимального снижения индекса

Важно отметить, что после достигнутых положительных результатов на фоне комплексной терапии низкие значения СВД сохранялись, в то время как на фоне базисной терапии отмечался их существенный рост.

Аналогичная закономерность обнаруживалась со стороны реактивной тревожности: в основной группе происходило выраженное снижение этого показателя в первые дни лечения, а в группе сравнения – после 14 дней терапии (рисунок 7, Б).

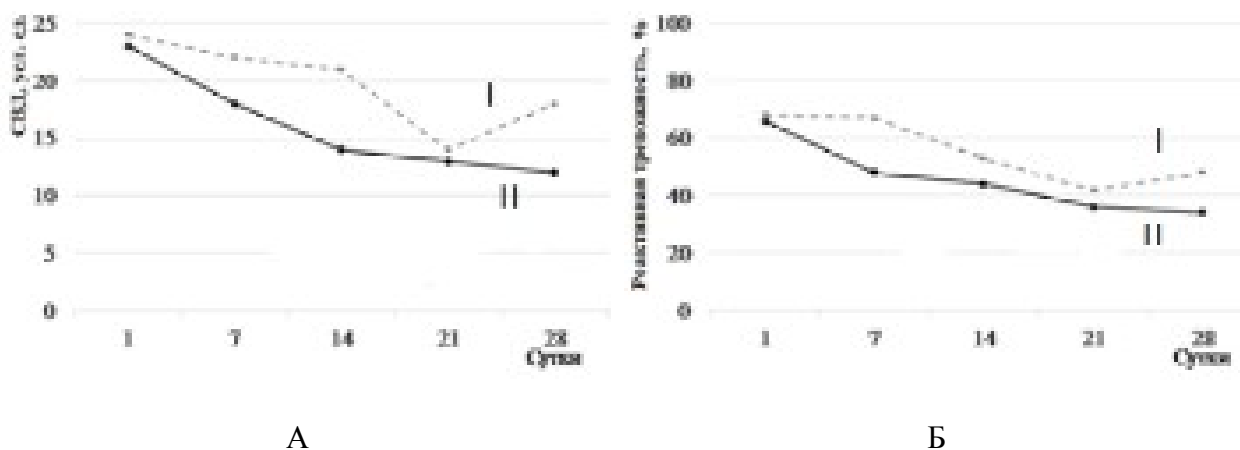


Рисунок 7 – Изменение реактивной тревожности и СВД на фоне лечения у больных псориазом в группах пациентов: I – получавших метотрексат; II – получавших метотрексат в комбинации с ЛТ

Можно предположить, что сохранение низких значений реактивной тревожности и СВД, достигнутое в ходе комплексного лечения псориаза с применением лазерного облучения, является прогностически благоприятным фактором в плане профилактики обострений заболевания и позволяет

использовать данный факт в реализации хронотерапевтических подходов в профилактике сезонных обострений.

Соотношение частоты сезонных рецидивов псориаза в группе сравнения и основной группе при сопоставимом уровне выполнения общих рекомендаций по профилактике обострений представлено в таблице 6.

Установлено, что полнота выполнения профилактических мероприятий пациентами являлась значимым фактором для снижения частоты рецидивов только при выполнении более чем на 50 % (таблица 6). В частности, при 25 % выполнении рекомендаций частота рецидивов составила 1,78 раз/год, на фоне 26-50 % выполнение снижалось до 1,71 раз/год, что составило 2,9 %. При выполнении рекомендаций на 50 % и более риск развития рецидива по сравнению с 25 % выполнением снижался на 26,4 % ($p < 0,05$).

При комбинации профилактических противорецидивных мероприятий с ЛТ отмечалось существенное снижение числа обострений псориаза в отличие от группы сравнения: при выполнении стандартных рекомендаций в объеме до 25% наблюдалось снижение частоты обострений на 22,4 %, в тех случаях, когда рекомендации выполнялись на 26-50% число обострений заболевания в основной группе в течение года снижалось на 20,1 %. Наиболее значимо снижение частоты рецидивов заболевания наблюдалось при выполнении рекомендаций врача и лазерном облучении в объеме 50% и более. В этой группе зарегистрировано снижение частоты рецидивов псориаза в течение года на 25,1 % в отличие от группы сравнения.

Таблица 6 – Соотношение частоты сезонных рецидивов псориаза

Методы профилактики	Количество рецидивов псориаза с учетом выполнения стандартных рекомендаций, %		
	<25	26-50	>50
Стандартные профилактические мероприятия	1,78±0,12	1,71±0,11	1,31±0,14*
Комбинация стандартных методов с лазерным облучением	1,38±0,09	1,36±0,12*	0,98±0,09*

*– достоверность различий с первой группой ($p < 0,05$).

При более детальном анализе полученных данных констатировали, что применение лазерного облучения у пациентов даже с низким процентом выполнения рекомендаций по профилактике существенно снижало частоту обострений. Таким образом, использование ЛТ может рассматриваться в качестве значимого направления профилактики обострений псориаза.

В ходе проведенных исследований установлена возможность прогнозирования манифестации вульгарного псориаза у конкретного пациента с использованием многомерного регрессивного анализа, включающего комплексную оценку уровня стресса, пищевого поведения, наследственной отягощенности. Кроме того, выявлено значительное влияние психовегетативного статуса больных на развитие сезонных обострений заболевания. Высокая эффективность применения комбинированной ЛТ

открывает перспективы сочетанного использования медикаментозной и немедикаментозной коррекции как для оптимизации лечения, так и для профилактики псориаза.

ВЫВОДЫ

1. При высокой наследственной предрасположенности к псориазу (индекс отягощенности 0,6-0,9 усл.ед.) его манифестация в 64,3 % наблюдается до 40 лет, при низких значениях индекса (0,2-0,6 усл.ед.) сопоставимая вероятность развития заболевания в аналогичном возрасте наблюдается у лиц с высокой стрессогенной нагрузкой (>300 баллов), экстернальным или эмоциогенным пищевым поведением. Установленная регрессионная зависимость между уровнем стресса, наследственной отягощенностью, особенностью пищевого поведения позволяет прогнозировать вероятность развития псориаза у конкретного пациента в течение ближайших двух лет.

2. В стадии ремиссии для зимних форм псориаза свойственны ипохондрия, депрессия, психопатия, ваготония и низкие значения показателя вегетативного обеспечения деятельности. Летние обострения были в значительной мере ассоциированы с показателями истерии, паранойяльности, гипомании, а также повышенной реактивности вегетативной нервной системы.

3. Метод комбинированной лазеротерапии при включении его в комплекс лечения больных псориазом позволяет сократить сроки достижения выраженного клинического эффекта (снижение индекса PASI на 50 % и более) с 15-18 дней при стандартном подходе до 9-12 дней при комбинированном и улучшить конечные результаты (21 день лечения) на 15-20 % по результатам оценки индекса PASI. Применение данного метода в системе профилактических мероприятий сезонных обострений снижает риск их развития на 20-25 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У лиц с наследственной отягощенностью для оценки риска развития псориаза в ближайшие два года рекомендуется определять тип пищевого поведения, используя опросник DEBQ, уровень стрессогенной нагрузки по шкале Холмса и Раге, индекс отягощенности по указанной нозологии, и с помощью полученного уравнения многомерной регрессионной зависимости определить вероятность развития заболевания в процентах.

2. У больных при наличии ипохондрии, депрессии, психопатии, ваготонии и низких значений показателя вегетативного обеспечения деятельности повышается риск развития сезонных обострений заболевания в зимнее время. Истерия, паранойяльность, гипомания на фоне повышенной реактивности вегетативной нервной системы преимущественно способствуют развитию дерматоза в летнее время года.

3. Для профилактики сезонных обострений псориаза при летних формах болезни в последний месяц весны, при зимних обострениях – в

последний месяц осени рекомендуется использовать комбинированный метод лазеротерапии, что снижает риск развития рецидива заболевания на 20-25 %.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Москвин, С.В. Комбинированная лазерная терапия больных псориазом. / С.В. Москвин, С.Р. Утц, Д.А. Шнайдер // Вестник новых медицинских технологий. – 2015.– Т. 22, №4. – С. 99-103.
2. Филонова, А.В. Психокоррекционные мероприятия в комплексной терапии больных псориазом / А.В. Филонова, С.Р. Утц, Д.А. Шнайдер, О.П. Гуськова // Саратовский научно-медицинский журнал.– 2015. – Т. 11, № 3. – С. 466-471.
3. Утц, С.Р. Диагностическое значение дерматоскопии при псориазе / С.Р. Утц, К.Ю. Шерстобитова, Д.А. Шнайдер // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 462-466.
4. Патент на изобретение «Способ лазерной терапии больных псориазом» Москвин С.В., Утц С.Р., Шнайдер Д.А. № 2562316, опубл. 10.09.2015, МПК А61N 5/067
5. Москвин, С.В. Комбинированное внутривенное и местное (на очаги) освечивание низкоинтенсивным лазерным светом с длиной волны 525 НМ в дерматологии / С.В. Москвин, С.Р. Утц, Д.А. Шнайдер., О.П. Гуськова, Н.И. Чернова // Лазерная медицина.– 2016.– Т. 20. № 3.– С. 88–89.
6. Шнайдер, Д.А. Оценка риска развития псориаза у лиц с наследственной отягощенностью с учетом возраста, уровня стресса и психологии пищевого поведения / Д.А. Шнайдер // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018.– Т. 14, № 4. – С. 751-755.
7. Шнайдер, Д.А. Влияние особенностей медико-социального статуса больных псориазом на полноту выполнения рекомендаций по его профилактике. / Д.А. Шнайдер, А.Л. Бакулев // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018.– Т. 14, № 4. – С. 748-751.
8. Shnaider, D.A. Combined laser therapy for the treatment of psoriasis /D.A. Shnaider, A.L. Bakulev, S.V. Moskvin, O.V. Nechaeva, O.V. Ushakova // Saratov Fall Meeting 2020: Optical Technologies in Biophysics & Medicine XVII, edited by Elina A. Genina, Valery V. Tuchin, Proc. of SPIE. – Vol. 118450Y (4 May 2021).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВНД – вегетативная нервная система

ВСД – вегето-сосудистая дистония

ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови

ИНО – индекс наследственной отягощенности

ЛТ – лазеротерапия

ПУВА (от англ. PUVA – Psoralens и UltraViolet A.) – метод фотохимиотерапии

СВД – синдром вегетативной дистонии

BSA (Body Surface Area) – площадь поверхности кожи, пораженной псориазом

DEBQ – Dutch Eating Behavior Questionnaire

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс оценки тяжести псориаза