

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Кабардино-Балкарский Государственный Университет
им. Х.М. Бербекова» (КБГУ)

На правах рукописи

Ашур Ахмад Махмуд Хуссейн

РАЗЛИЧНЫЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ИНТОКСИКАЦИИ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С
НА ФОНЕ РЕЦИДИВА ПСОРИАЗА

14.01.09 – инфекционные болезни
14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор
Маржохова Мадина Юрьевна

Доктор медицинских наук, доцент
Хайрутдинов Владислав Ринатович

Нальчик – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ	14
1.1. Маркеры эндогенной интоксикации, их природа	16
1.2. Роль эндогенной интоксикации в патогенезе различных пато- логических состояний организма	23
1.3. Роль гепатопротекторов в комплексной терапии ХГС и псориаза..	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	34
2.1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных ..	34
2.2. Методы исследования	41
2.2.1. Определение содержания ВН и СММ в биологических жид- костях организма	41
2.2.2. Определение уровня олигопептидов в биологических жид- костях организма	42
2.2.3. Вычисление коэффициентов интоксикации К1, К2, К3 и ин- тегрального индекса эндогенной интоксикации	43
2.2.4. Определение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови	44
2.2.5. Определение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови	44
2.2.6. Определение фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови	45
2.2.7. Статистическая обработка результатов	45
ГЛАВА 3. МАРКЕРЫ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ	46

ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМА ИНТОКСИКАЦИИ	48
У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ	
4.1. Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в биологических жидкостях обследованных больных	48
4.1.1. Вещества низкой и средней молекулярной массы в биологических жидкостях обследованных больных	48
4.1.2. Олигопептиды в биологических жидкостях обследованных больных	55
4.1.3. Стадии эндогенной интоксикации у обследованных больных	61
4.2. Показатели про- и антиоксидантной систем у обследованных больных	73
4.2.1. Малоновый диальдегид в плазме крови у обследованных больных	73
4.2.2. Церулоплазмин в плазме крови у обследованных больных	77
4.3 Показатели цитокинового профиля у обследованных больных ..	84
4.3.1. Фактор некроза опухолей- α в плазме крови обследованных больных	84
4.3.2. Интерлейкин-10 в плазме крови обследованных больных	88
4.4. Динамика изученных показателей в зависимости от проводимого лечения	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	119
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации обусловлена большой эпидемиологической и социально-экономической значимостью, широким и повсеместным распространением этого заболевания, активным вовлечением в эпидемический процесс лиц репродуктивного, наиболее трудоспособного возраста, большой частотой неблагоприятных исходов [14]. Заболевание часто хронизируется, нередко исходы в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Ежегодно в мире вирусом гепатита С инфицируется 3–4 млн человек [118, 121, 191, 207]. По данным ВОЗ, около 3 % населения планеты или около 300 миллионов человек инфицировано гепатитом С. Уровень инфицированности в различных регионах мира колеблется от 0,6–1,4 % в США до 4–5 % в африканских странах. В России регистрируется до трех миллионов инфицированных (около 2 % населения). За последнее десятилетие в Российской Федерации заболеваемость хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) выросла в 2,2 раза [164, 172]. Недавние исследования показали, что степень зараженности россиян вирусным гепатитом варьируется от 0,7 % в Центральном регионе до 3,8 % в Центрально-Черноземной области [30].

Сегодня уже не вызывает сомнения, что гепатит С – инфекция всего организма. Общеизвестен тот факт, что вирусные гепатиты не ограничиваются поражением печени, а представляют собой системное заболевание, протекающее с развитием разных внепеченочных проявлений. Этот вирус имеет способность поражать многие органы и вызывать различные заболевания: гломерулонефриты, диабет, заболевания кожи, в том числе псориаз и т.д. При этом нередко именно поражения кожи выходят на первый план в клинической картине болезни [81].

А.А. Кубанова с соавт. (2017), проанализировав состояние заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации отмечают, что их распространенность, по-прежнему, остается на достаточно высоком уровне. В частности, распространенность псориазом, по их данным, за последние годы составила около 220 на 100 тыс. населения [70].

Стабильно высокий уровень заболеваемости псориазом, нередко тяжелое течение, отсутствие эффективной терапии, значимую частоту выявления коморбидных состояний отмечают и другие авторы [18, 60, 64, 66, 69, 151, 188].

Многие исследователи отмечают тенденцию к возрастанию количества больных с более тяжелым течением заболевания, инвалидизацией пациентов, развитием резистентности к проводимой терапии [22, 159, 197, 222]. По данным различных исследований заболеваемость псориазом в мире составляет не менее 2 % населения в общей структуре дерматологической патологии, а в Европейских странах – до 3% [200, 222]. Снижение качества жизни, нередко наличие сопутствующих заболеваний являются основанием для дальнейшего поиска эффективных методов терапии псориаза [13, 32, 33, 108, 202, 222].

Заболеваемость псориазом зависит от социально-экономических, климатогеографических факторов, а также от этнической принадлежности пациентов. По данным ВОЗ, псориазом во всем мире страдают 125 миллионов человек, что составляет 2,2 % населения Земли, из них 2/3 страдают легкими и среднетяжелыми формами псориаза, 1/3 – тяжелыми, такими как эритродермический, пустулезный и артропатический псориаз, что подтверждается исследованиями ряда авторов [52, 100, 128, 169].

Псориаз является распространенным хроническим мультифакториальным иммуноопосредованным воспалительным заболеванием кожи и суставов, характеризующимся многообразием клинических проявлений [148, 149, 150]. В последние годы всесторонне изучаются коморбидные состояния у пациентов псориазом [5, 151].

Некоторые исследователи рассматривают хроническую HCV инфекцию у больных псориазом в качестве сопутствующего заболевания, другие отно-

сят ее к одному из вероятных триггерных факторов при этом тяжелом поражении кожи. Значимость наличия ХГС у больных псориазом подтверждается и тем, что частота вирусного гепатита С у таких больных встречается до 10,1 % и статистически значимо ($p < 0,001$) превышает среднепопуляционную. Рекомендовано обследование (скрининг) больных псориазом на гепатит С [134, 179].

Другие авторы работ, посвященных течению псориаза на фоне хронического вирусного поражения печени отмечают, что при хронических вирусных гепатитах кожные заболевания представляют достаточно частую, но, при этом, недостаточно изученную проблему [125, 126].

Следует учитывать, что и кожа, и печень являются органами детоксикации, участвующими в очистке организма человека от токсинов, ядов и всевозможных продуктов их распада и при их сочетанном поражении серьезно нарушается обмен веществ, возникает выраженная интоксикация. Псориаз может тяжелее протекать при заболеваниях печени. В то же время при тяжелом течении псориаза у больных развивается системный воспалительный процесс, в который вовлекается печень. Наблюдается нарушение метаболизма незаменимых жирных кислот, липопротеидов, гиперпродукции свободных радикалов и оксида азота, участвующих в процессе кератинизации [22, 182]. Наличие у пациентов с вирусными поражениями печени такого тяжелого кожного заболевания как псориаз утяжеляет течение вирусных гепатитов и ухудшает их прогноз [73].

Поиск новых методов лечения и профилактики рецидивов псориаза в сочетании с вирусным гепатитом С обосновывает необходимость изучения такого важного патогенетического синдрома как синдром эндогенной интоксикации, развивающийся у больных ХГС на фоне рецидива псориаза, важность оценки состояния системы перекисного окисления липидов биологических мембран, про- и противовоспалительных цитокинов, и поиска новых лекарственных средств.

Одним из звеньев патогенеза многих патологических состояний, сопровождающихся развитием воспаления, является развитие синдрома эндогенной интоксикации [116].

Синдром эндогенной интоксикации – это патологическое состояние организма, являющееся результатом накопления токсических веществ по тем или иным причинам.

Синдром эндогенной интоксикации развивается не только при накоплении избыточного количества токсических веществ при патологических состояниях организма, но и в случае, когда органы детоксикации не справляются с функцией их элиминации. Именно от состояния органов детоксикации нередко зависит исход заболевания [7, 105].

В выведении токсинов из организма играют важную роль органы детоксикации: легкие, почки, кожа, печень, желудочно-кишечный тракт.

Низко- и среднемолекулярные белки (ВН и СММ), а также их белковая составляющая – олигопептиды (ОП) по современным представлениям являются маркерами синдрома эндогенной интоксикации. В состав ВН и СММ и ОП входят вещества с молекулярной массой 500-2000 дальтон [86, 87].

В развитии синдрома интоксикации важную роль играет активизация системы перекисного окисления липидов биологических мембран (ПОЛ), которая происходит при воспалительных процессах в организме. Вещества, накапливающиеся при этом также относятся к эндотоксинам и являются показателями эндотоксикоза [138]. У больных хроническим гепатитом С степень изменений в антиоксидантной системе взаимосвязана с выраженностью синдрома интоксикации [8].

Ключевым цитокином иммунной системы является фактор некроза опухоли (ФНО- α). ФНО- α участвует в пролиферации, дифференцировке и гибели различных клеток, развитию интоксикационного синдрома, так отвечает за воспалительные реакции, врожденный и приобретенный иммунитет [174]. Однако, неконтролируемая повышенная продукция этого цитокина может приводить к усилению воспаления, интоксикации и развитию многих патоло-

гических состояний [168]. Параллельно в организме существует комплексная система контроля за выработкой этого цитокина, при недостаточности которой может развиваться хронический воспалительный процесс [176, 189].

ИЛ-10 подавляет синтез провоспалительных цитокинов Т-клетками и снижает активность макрофагов. Его действие противоположно действию основных цитокинов, в том числе и ФНО- α . Избыток ИЛ-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты и, по данным ряда авторов, опять же к развитию хронических инфекций [127, 179].

Недоступность, по различным причинам, современных схем противовирусной терапии увеличивает значимость применения в комплексной терапии ХГС средств патогенетического лечения больных, в том числе гепатопротекторов [172, 201, 204, 233].

Бициклол – инновационный препарат для лечения хронических вирусных гепатитов, обладающий мощным гепатопротекторным и умеренным противовирусным эффектом. Механизм действия Бициклола реализуется благодаря связыванию свободных радикалов и угнетению активности ФНО- α [230, 232]. Можно ожидать, что данный препарат, восстанавливая функции печени, в том числе и ее детоксикационную функцию, будет благоприятно влиять и на течение псориаза, улучшая состояние кожи.

Степень разработанности темы исследования

Современные зарубежные и отечественные исследователи уделяют большое значение изучению синдрома интоксикации, его патогенезу и звеньям при многих инфекционных и кожных заболеваниях. Однако, мы не нашли в доступной литературе исчерпывающих сведений о накоплении ВН и СММ и ОП, недоокисленных продуктов ПОЛ, а также нарушении цитокиновой регуляции иммунитета при хроническом вирусном гепатите С на фоне обострения псориаза, что обусловило цель нашего исследования.

Цель исследования

Выявление особенностей развития синдрома интоксикации у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне рецидива псориаза для совершенствования диагностики и лечения.

Задачи исследования

1. Определить концентрацию веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче больных хроническим вирусным гепатитом С в разные периоды рецидива псориаза.

2. Изучить содержание малонового диальдегида и церулоплазмينا в плазме крови при хроническом вирусном гепатите С на фоне рецидива псориаза.

3. Исследовать уровень цитокинов ФНО- α и ИЛ-10 в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С и псориазом.

4. Оценить диагностическую и прогностическую значимость изученных маркеров эндогенной интоксикации в течение псориаза у больных хроническим гепатитом С.

5. Разработать и научно обосновать метод комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С и псориазом с применением гепатопротекторного антиоксидантного иммуномодулирующего препарата Бициклол.

Научная новизна исследования

Впервые изучено содержание веществ низкой и средней молекулярной массы, олигопептидов, цитокинов, а также состояние перекисного окисления липидов в нескольких биологических средах организма у больных хроническим вирусным гепатитом С в разные периоды рецидива псориаза.

Установлена связь между активацией процесса перекисного окисления липидов, дефицитом антиоксидантной защиты, повышением продукции макрофагами ФНО- α с накоплением эндотоксинов в организме больных хроническим гепатитом С на фоне псориаза.

Показана прогностическая значимость повышения интегрального индекса интоксикации в регрессирующей стадии рецидива как фактора риска для развития ранних рецидивов у больных с ХГС и псориазом.

Разработан метод комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С и псориазом с применением гепатопротекторного антиоксидантного иммуномодулирующего препарата Бициклол.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты исследования имеют высокую научную ценность как для науки, так и для практической деятельности. Выполненная работа способствует расширению познаний о роли и значении синдрома интоксикации при одновременном поражении печени и кожи у больных хроническим вирусным гепатитом С и псориазом. Получены новые сведения о накоплении токсических веществ и распределении их между биологическими жидкостями организма больных с сочетанным поражением печени и кожи при хроническом гепатите С и псориазе. Рассмотрены различные звенья патогенеза синдрома интоксикации у таких больных. Практическая ценность проведенного исследования заключается в рекомендованном алгоритме обследования больных хроническим гепатитом С и псориазом с расчетом интегрального индекса эндогенной интоксикации для прогнозирования возможных рецидивов и рекомендации включения в комплексную терапию больных ХГС на фоне псориаза препарата Бициклол, обладающего иммуномодулирующим, гепатопротекторным и антиоксидантным действием в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение пребывания в стационаре и далее до 3-х месяцев в соответствии с рекомендациями к препарату.

Методология и методы исследования

В исследование было включено 125 больных распространенным бляшечным псориазом, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» МЗ КБР с сентября 2016г. по февраль 2019 г.

У 58 больных псориазом имелся хронический вирусный гепатит С. Группу сравнения составили 35 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С без псориаза, лечившихся в ГБУЗ «Центр по борьбе со СПИД и ИЗ» МЗ КБР, группу контроля – 25 здоровых доноров. Работа выполнена на базе кафедры инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова. Проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование, протокол которого утвержден локальным этическим комитетом КБГУ, протокол № 5 от 11.12.2012 г., номер государственной регистрации темы: 01201364038.

Методы исследования включают эпидемиологические, клинические, биохимические и статистические исследования. Полученные результаты проанализированы, дано заключение, сформированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с хроническим гепатитом С на фоне рецидива псориаза происходит активация перекисного окисления липидов биологических мембран, наблюдается недостаточность антиоксидантной защиты, накопление веществ низкой и средней молекулярной массы, а также их белковой составляющей – олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче. Выраженность повышения концентрации малонового диальдегида, снижения содержания церулоплазмينا и повышения уровней фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-10 в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом зависит от стадии рецидива псориаза и его степени тяжести.

2. Применение гепатопротекторного антиоксидантного иммуномодулирующего препарата Бициклол в комплексной терапии способствует более быстрому снижению синдрома интоксикации у больных ХГС на фоне псориаза.

Личное участие автора в получении результатов

Автором сформулированы цели и задачи исследования, проведен анализ актуальности и степени изученности проблемы, изучена имеющаяся литера-

тура по выбранной теме. Автор самостоятельно наблюдал больных, проводил забор исследуемого материала, анализировал и подвергал статистической обработке полученные результаты. Часть лабораторных исследований проводилась самим автором. На основе полученных данных автор самостоятельно обосновал и сформулировал выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» МЗ КБР и ГБУЗ «Центр по борьбе со СПИД и ИЗ» МЗ КБР, используются в учебном процессе на кафедрах медицинского факультета КБГУ при преподавании следующих тем: «Иммунитет», «Вирусные гепатиты», «Псориаз», «Гепатопротекторы в клинической практике».

Степень достоверности и апробация результатов работы

Высокая степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечена адекватным количеством обследованных больных, использованием современных апробированных методов исследования и общепринятых методов статистической обработки полученного материала.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на общем собрании кафедры инфекционных болезней (с курсом дерматовенерологии), заседаниях Кабардино-Балкарского отделения Российского общества дерматовенерологов и республиканского общества инфекционистов (Нальчик, 2016–2018 гг.); на X и XI Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням (Москва, 2018–2019 гг.), XVIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 15–18 мая 2018 г.), XI и XII Научно-практических конференциях Южного федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Краснодар, 2018–2019 гг.), XVII Международной научно-практической конференции «Eurasia Science» (Москва, 2018 г.), LXVI Международной научно-практической кон-

ференции «Научная интеграция в интерпретации современного образовательного процесса третьего тысячелетия» (Казань, 2018 г.), Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2019 г.), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Перспектива, 2019» (Приэльбрусье, 2019 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Положения диссертации соответствуют паспортам специальностей 14.01.09 – инфекционные болезни и 14.01.10 – кожные и венерические болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2,3,4 паспорта специальности «инфекционные болезни» и пунктам 1,3,4 паспорта специальности «кожные и венерические болезни».

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, из них 5 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и содержит: введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы, включающий 168 отечественных и 65 иностранных авторов. Иллюстрации представлены 34 таблицами, 34 рисунками и 6 выписками из клинических наблюдений.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Некоторые исследователи рассматривают хроническую HCV инфекцию у больных псориазом в качестве заболевания, которое можно считать, как сопутствующее, другие относят ее к триггерным факторам. Значимость наличия ХГС у больных псориазом подтверждается и тем, что частота обнаружения маркеров вирусного гепатита С у этих пациентов (анти-HCV, HCV-РНК) варьирует от 7,6 до 10,1 % и статистически значимо ($p < 0,001$) превышает среднепопуляционную [134]. Эти данные подтверждают Cohen AD с соавт. (2010) на основании обследования более 10 тыс. пациентов. Авторами проведенного исследования рекомендовано обследование (скрининг) больных псориазом на гепатит С [179].

Вирус гепатита С (ВГС) индуцирует как печеночные, так и внепеченочные проявления. В настоящий момент хронический вирусный гепатит С рассматривается в качестве системного заболевания с мультиорганным поражением. Ассоциация хронического ВГС с широким спектром кожных проявлений достаточно подробно изложена в литературе. Показано, что около 17 % пациентов с ВГС имеют хотя бы одно кожное проявление, которое напрямую или косвенно индуцировано хроническим инфицированием вирусом гепатита С [119, 131].

Вирусы гепатитов имеют способность реплицироваться вне гепатоцитов: в почках, поджелудочной железе, в других органах. Это сопровождается активацией биологических веществ (цитокинов и недоокисленных продуктов) с развитием синдрома интоксикации [163, 206].

Свечникова Е.В. с соавт. (2006) отмечают, что у больных хроническими вирусными гепатитами кожные болезни в структуре сопутствующей патологии занимают первое место [124]. Псориаз, в свою очередь, часто сопровождается системными проявлениями. Согласно инфекционно-иммунологиче-

ской теории развития псориаза бактериальная и вирусная инфекции способны оказывать воздействие на базальную мембрану дермы, приводя к развитию гиперпролиферации клеток эпидермиса [137].

Патологические изменения, происходящие в коже, имеют важное значение так, как она является одним из органов детоксикации. В результате повреждения кожи при различных патологических состояниях, в том числе при псориазе, нарушается ее защитная функция. Сама кожа в этом случае может становиться очагом формирования токсических субстратов [62].

Вирусы гепатитов, вызывая цитолиз гепатоцитов, также способствуют развитию синдрома эндогенной интоксикации [71]. В частности, это происходит и при хроническом вирусном гепатите С, что способствует накоплению токсинов в организме. При хронических гепатитах нарушаются процессы элиминации токсических метаболитов системой Купферовских клеток, что приводит к увеличению их поступления в кровеносную систему организма [171].

Некоторые авторы отмечают, что при псориазе, как при системной патологии, происходит нарушение функционирования различных внутренних органов, в том числе органов гепато-билиарной системы [13, 59].

При исследовании функционального состояния печени у больных псориазом оказалось, что имеется нарушение синтетической функции печени и повышение проницаемости клеточных мембран гепатоцитов [59].

Сопутствующий заболеванию печени псориаз становится барьером на пути высвобождения организма от токсинов, который сложно преодолеть, что, в свою очередь, опять же влечет за собой нарушения в работе печени. Вместе с тем, по данным исследователей, на фоне хронического вирусного гепатита происходит развитие псориаза. Таким образом, развивается порочный круг [109].

Развивается так называемый синдром «взаимного отягощения», когда печень становится уязвимее к действию инфекционных агентов. При этом может наступать декомпенсация детоксицирующих механизмов печени [135].

1.1. Маркеры эндогенной интоксикации, их природа

Современные представления об эндотоксикозе позволяют рассматривать его как многофакторный патологический процесс, в основе которого лежит системная гипоксия тканей с метаболическими последствиями. При эндогенной интоксикации усиливаются процессы катаболизма, происходит альтерация тканей, возникают недостаточность функции печени и почек, расстройства микроциркуляции, а также нарушения обмена веществ [6, 152].

Синдром эндогенной интоксикации – это мультифокальная патология, затрагивающая все системы организма, которая не является диагнозом, но в той или иной степени сопутствует многим заболеваниям и состояниям. Такое состояние всегда сопровождается токсемией и угнетением в той или иной степени функций систем и органов, участвующих в обезвреживании и выведении продуктов обмена веществ. Таким образом, у пациента имеется тяжелая патология, токсемия и невозможность полного выведения токсинов из организма, образуется замкнутый порочный круг.

Очевидно, что особенно это выражено, когда имеется сочетанная патология органов детоксикации, таких как печень и кожа. Кроме того, при синдроме эндогенной интоксикации происходит нарушение функций транспортных белков, что затрудняет перенос лекарственных веществ в организме. Поэтому при многих тяжелых состояниях не всегда удастся добиться желаемого эффекта от применения всего арсенала лекарственных препаратов. В данном случае, все зависит от уровня токсемии. При ее декомпенсированной стадии, несмотря на проводимое лечение, пациент может погибнуть [116].

Эндотоксины – это различные вещества, «аутояды», возникшие в процессе метаболизма и распада биологических молекул, клеточных структур, способствующие развитию почечной, печеночной, сердечной недостаточности, участвуют в возникновении дистресс-синдрома легкого и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что в конечном итоге приводит к гибели организма в целом [48, 160].

В последние годы проблеме эндогенной интоксикации было посвящено много работ [40, 89, 90, 112, 113, 115, 153].

Ряд авторов отмечают, что развитие синдрома эндогенной интоксикации нередко определяет характер течения заболевания и его исход [47, 90].

Универсальными маркерами эндогенной интоксикации считают среднемолекулярные вещества массой от 500 до 2000 дальтон. Это вещества низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) и олигопептиды (ОП) [85]. В ранних исследованиях на эту тему выделялись «гепатоцеребральные», «уремические», «ишемические», «ожоговые» вещества средней массы в зависимости от патологического процесса при котором произошло их образование. В их число входят белки и продукты их нарушенного метаболизма, в том числе продукты гидролиза фибриногена, глобулинов, катаболизма гликопротеидов, олигосахара, нуклеотиды, а также гормоны и их фрагменты (АКТГ, ангиотензин, эндорфины, энкефалины), а также ряд биологически активных веществ, таких как паратгормон, нейротоксины X, ингибиторы фагоцитоза, гемопозза, хрупкости мембран эритроцитов; утилизации глюкозы и транспорта аминокислот; факторы разобщения дыхания и фосфорилирования. Токсичность средних молекул проявляется нарушением эритропозза, снижением розеткообразования и ингибирования дыхания митохондрий; нарушением синтеза ДНК в гепатоцитах и лимфоцитах; нарушением синтеза и утилизации глюкозы, активности ферментов, выведения креатинина [142].

Многочисленные исследования [10, 20, 24, 36, 155] доказывают, ВН и СММ и ОП представляют собой продукты нормального обмена веществ в высоких концентрациях, а также вещества, избыточно образующиеся при извращенном метаболизме и продукты распада клеток и тканей, белки острой фазы и другие биологически активные вещества, медиаторы воспаления, биогенные амины, простагландины, цитокины, продукты перекисного окисления липидов, микробные токсины, продукты клеточного распада, иммунные комплексы.

Известно, что элиминация эндогенных токсинов происходит через легкие, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, а также кожу. Нарушение

функции органов, участвующих в элиминации токсинов, может стать причиной их избыточного накопления и развития синдрома эндогенной интоксикации [80, 87]. Что, вероятно, происходит при сочетанном поражении кожи при псориазе и печени, при ее хроническом вирусном поражении.

Острый эндотоксикоз протекает как каскадный процесс, многие исследователи выделяют при этом стадии интоксикации [105].

Многие авторы отмечают, что при различных патологических состояниях, в том числе инфекционных и кожных заболеваниях, когда происходит накопление токсических субстратов и развивается синдром интоксикации исход заболевания зависит от состояния органов детоксикации [87, 104, 120, 154, 224].

В развитии синдрома интоксикации важную роль играют процессы перекисного окисления липидов биологических мембран. Проксидантными свойствами при этом обладают перекиси ненасыщенных липидов, кетоны, альдегиды и др. Эти вещества в большинстве своем токсичны и могут нарушать естественные процессы метаболизма [19].

Развитие синдрома интоксикации тесно связано с активизацией процессов свободнорадикального окисления, приводящих к накоплению токсических веществ. Особенно при недостаточности ферментов, нейтрализующих активные формы кислорода. При этом происходит деструкция белков с накоплением веществ средней массы [87].

Оксидативный стресс – это совокупность процессов повреждения клетки в результате окисления её компонентов. В его основе лежит цепь радикальных реакций между активными формами кислорода и полиненасыщенными жирными кислотами в липидах мембран клеток – перекисное окисление липидов (ПОЛ), что может способствовать нарушению целостности клеточных мембран [106].

Несомненна роль ПОЛ при многих патологических состояниях организма. В связи с этим, изучение показателей ПОЛ у больных с сочетанным поражением печени и кожи, по нашему мнению, представляет большой интерес.

В патогенезе воспаления при многих заболеваниях процессы перекисного окисления липидов играют важную роль. Процессы образования недоокисленных продуктов при активизации ПОЛ связаны с функционированием митохондрий [17], в том числе в клетках-фагоцитах, активно участвующих в ходе реакций воспаления [37]. Данные клетки элиминируют из организма необратимо измененные молекулы эндогенных субстратов, утратившие в ходе формирования адаптивных реакций свое физиологическое значение и потенциально опасные для него [107].

Незначительное количество активных форм кислорода может участвовать в биосинтезе, стимулировать защиту от микроорганизмов. Но их избыток приводит к разрушению клеточных мембран [97].

Общепризнанным показателем активности прооксидантной системы является малоновый диальдегид (МДА). Малоновый диальдегид – это эндогенный альдегид, образующийся в результате метаболизма арахидоновой и других полиненасыщенных жирных кислот, который окисляется до диоксида углерода или вступает во взаимодействие с фосфолипидами, аминокислотами и нуклеиновыми кислотами, может метаболизироваться митохондриями и микросомами. Малоновый диальдегид в настоящее время рассматривается в качестве маркера оксидативного стресса, а также накопления токсинов при различных патологических состояниях [147, 218].

Если антиоксидантная система не успевает утилизировать продукты перекисного окисления липидов, они могут накапливаться в тканях и жидкостях организма [217]. При этом происходит повреждение белковых веществ с накоплением молекул низкой и средней массы, обладающих токсическими свойствами [87].

Активность свободных радикалов ограничивается антиоксидантами, которые разрывают цепи молекул при реакциях свободнорадикального окисления, разрушают молекулы перекисей. Изменения структуры и функции клеток организма, на которые действуют свободные радикалы, зависят от соот-

ношения активности их и антиоксидантов, повышение интенсивности ПОЛ может возникать при снижении антиоксидантной защиты клеток организма

К антиоксидантам относится церулоплазмин. Острофазный реактант церулоплазмин (ЦП) в качестве широко применяемого диагностического теста заявил о себе только в начале 2000-х, хотя описан был еще в 40-х годах прошлого столетия. Этот металлогликопротеин (медьсодержащий белок, альфа-2-гликопротеин) получил название «небесно-голубого белка плазмы» за свой уникальный цвет, обусловленный высоким содержанием меди (Cu^{2+}), в обмене которой он участвует (в одной молекуле церулоплазмينا может присутствовать до 8 атомов Cu). Синтез плазменного ЦП осуществляется преимущественно клетками печени и, участвуя в метаболизме железа, окисляя Fe^{2+} до Fe^{3+} , и является универсальным антиоксидантом [45, 65].

Важную роль в развитии интоксикационного синдрома при различных патологических состояниях играют цитокины [87]. Было показано, что именно провоспалительный цитокин – фактор некроза опухолей – α , по данным исследователей, играет важную роль в воспалении и предшествует по времени возникновению симптомов интоксикации [103, 104].

При подавлении активности нейтрофильных гранулоцитов, происходящей под действием токсинов происходит активация макрофагов с высвобождением ФНО- α , интерлейкина-1 и других биологически активных соединений, определяющих развитие токсического синдрома [83, 102, 110, 180].

Цитокины – это регуляторные белки. Система цитокинов представляет собой универсальную, полиморфную регуляторную сеть медиаторов, предназначенных для контроля процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза и функциональной активности клеточных элементов в кроветворной, иммунной и других гомеостатических системах организма [1, 156].

С учетом этого несомненный интерес представляет изучение особенностей воспалительной активности при сочетанном поражении кожи и печени, как органов детоксикации.

Многие авторы отмечают важную роль макрофагов на всех этапах воспалительной реакции и развития синдрома интоксикации [168, 214, 223].

Кроме того, современные исследователи подчеркивают ключевую роль ФНО- α в развитии многих кожных заболеваний, в том числе и псориаза [76]. При воспалительных заболеваниях любой этиологии в основе нарушений иммунного статуса лежат интерлейкинзависимые состояния [145]. Некоторые авторы отмечают, что интерлейкины (ИЛ) могут быть триггерным фактором, вызывающим пролиферацию клеток кожи при псориазе [93].

Среди провоспалительных цитокинов ключевое значение имеет фактор некроза опухоли- α , роль которого в хроническом воспалительном процессе несомненна. Этот цитокин играет главную роль в защите организма от патогенов. Фактор некроза опухоли- α действует на клетки в очаге воспаления. Его продуцентами являются моноциты, макрофаги, эндотелиальные, миелоидные клетки, Т-лимфоциты. Нарушение регуляции функций моноцитов и макрофагов может приводить к развитию хронических заболеваний. Главные индукторы ФНО- α – вирусы, микроорганизмы и продукты их метаболизма, в том числе бактериальный липополисахарид [99].

ФНО- α участвует в реакциях воспаления аналогично ИЛ-1 и ИЛ-6. Он повышает проницаемость эндотелия, вызывает лихорадку, увеличивает синтез белков острой фазы воспаления клетками печени. Иммунная роль ФНО- α заключается в усилении пролиферации В- и Т-лимфоцитов, подавлении реакций гиперчувствительности замедленного типа. Особое действие ФНО- α – цитотоксическое. Он вызывает гибель клеток, стимулируя образование в клеточной мембране супероксидрадикалов, активных форм кислорода и окиси азота. Цитокин индуцирует гибель опухолевых клеток и клеток, поврежденных вирусами или паразитами [92].

Однако, дисбаланс механизмов, контролирующих защитный воспалительный ответ, неконтролируемая избыточная продукция ФНО- α приводит к развитию септического шока при микробных инфекциях [212]. Можно сказать, что функции ФНО- α регулируются механизмами негативной обратной связи, которые должны ограничивать воспаление [184,195].

Ряд авторов также подтверждают, что имеется корреляционная связь между про- и противовоспалительными цитокинами [3,49].

Интерлейкин 10 (ИЛ-10) относится к числу противовоспалительных цитокинов и может угнетать продукцию ФНО- α и ослаблять его негативные эффекты [199]. Интерлейкин-10 представляет собой протеин с молекулярной массой 17–21 kDa, продуцируемый регуляторными Т-клетками, он подавляет секрецию активированными моноцитами всех воспалительных цитокинов, стимулирует выработку иммуноглобулинов В-клетками. Интересно, что сами макрофаги способны продуцировать этот цитокин, являющийся для них сильнейшим ингибитором. Способность ИЛ-10 ингибировать продукцию ФНО- α макрофагами и их окислительный взрыв связана с его способностью угнетать продукцию ИЛ-12. В некоторых случаях продукция ИЛ-10 резко усиливается. Снижение противоинфекционной защиты и развитие хронических инфекций связано с избытком ИЛ-10. Развитие иммуноопосредованных заболеваний также связано с дисбалансом продукции ИЛ-10. По данным некоторых авторов в патогенезе псориаза ИЛ-10 играет протективную роль, при его дефиците возможно прогрессирование этого заболевания. При этом отмечается снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10, что обуславливает преобладание эффектов провоспалительных цитокинов Th1-профиля [156].

Таким образом, в развитии синдрома интоксикации, который сопровождает многие патологические состояния и нередко определяет их степень тяжести и исход важную роль играет активация системы перекисного окисления липидов и цитокиновой системы с накоплением в биологических жидкостях организма токсических субстратов.

До настоящего времени вопросы взаимосвязи нарушений баланса прооксидантной и антиоксидантной систем, системы цитокинов в патогенезе вирусного гепатита С и псориаза остаются открытыми изучение этих процессов при сочетанном поражении таких органов, участвующих в механизмах детоксикации, как печень и кожа при хроническом вирусном гепатите С на фоне псориаза представляет несомненный интерес.

1.2. Роль эндогенной интоксикации в патогенезе различных патологических состояний организма

Многие патологические состояния сопровождаются развитием синдрома эндогенной интоксикации с накоплением токсических субстратов, активацией процессов перекисного окисления биологических мембран и дисбалансом в цитокиновой системе, чему посвящено немало трудов исследователей.

Некоторые авторы высказывают предположение о разных путях формирования эндогенной интоксикации при вирусных и бактериальных инфекциях. Они считают, что при бактериальных инфекциях более значимы показатели, характеризующие активность бактериального воспаления, при вирусных инфекциях – параметры, отражающие синдром интоксикации [25, 158].

Было обнаружено, что при многих инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии (грипп, ГЛПС, сальмонеллез, тонзиллиты) в динамике заболевания происходит накопление молекул средней массы и активация процессов перекисного окисления липидов на фоне угнетения антиоксидантной защиты. Выявлено, что в период разгара заболеваний вирусной и бактериальной этиологии имеется увеличение титра провоспалительных – ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-6 (кроме гриппа) и рост содержания противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), более выраженный при тяжелых формах этих заболеваний [2, 42, 77, 112, 114, 226, 227].

Многие современные авторы описывают развитие синдрома интоксикации и сопровождающие его процессы при заболеваниях кожных покровов и печени, в том числе при псориазе и вирусном гепатите С.

Авторы исследований псориаза отмечают, что, возможно, бактериальная и вирусная инфекции способны сенсibilизировать организм через систему Т-супрессоров и оказывать воздействие на базальную мембрану дермы, приводя к развитию гиперпролиферации клеток эпидермиса при этом заболевании. При этом нарушается восстановление кожного покрова и формируются псориазические образования на поверхности кожи [57, 74].

Глуповой М.В. (2005) в результате проведенных исследований обнаружено, что у больных псориазом происходит повышение уровня среднемолекулярных пептидов в плазме крови, зависящее от тяжести и распространенности патологического процесса [136].

Сарваровой Н.З. с соавт. (2007) было показано, что псориаз протекает с развитием эндогенной интоксикации, выраженность которой зависит от степени тяжести и интенсивности течения патологического процесса, нарушением процессов ПОЛ. Автор отмечает, что при лечении больных псориазом нельзя обойтись без коррекции эндогенной интоксикации, интенсивности свободно-радикальных процессов и нарушений со стороны внутренних органов [123].

Капулер О.М. и Камилов Ф.Х. (2011) также отмечают, что у больных псориазом выраженность эндогенной интоксикации коррелирует с индексом охвата и тяжестью псориаза [47].

Яковенко Э.П. с соавт. (2008) описывали формирование синдрома интоксикации у больных с циррозами печени. При этом авторы отмечали, что ведущая роль при этом принадлежит нарушению нормального микробиоценоза кишечника [166].

Учитывая, что ведущей функцией печени является детоксикационная, логично предположить, что при ее патологии в организме накапливаются токсические субстраты, что может проявляться энцефалопатией в той или иной степени выраженности [43, 183].

Вирус гепатита С вызывает не только иммуноопосредованное повреждение печени, но и прямое гепатотоксическое действие. Он усиливает процессы перекисного окисления липидов, что приводит к повреждению липидного слоя мембран клеток, в том числе и гепатоцитов, а, следовательно, еще сильнее нарушает детоксикационную функцию печени [84, 175].

Имеются данные о том, что циркулирующие в крови эндотоксины способны приводить к фармакорезистентности. Копытова Т.В. с соавт. (2011) отмеча-

ют, что этим, возможно, определяется фармакоустойчивость заболеваний (и дерматозов в частности), которая обнаруживается в последнее время [56].

Те же авторы приводят данные о том, что у больных хроническими распространенными дерматозами существует тесная взаимосвязь между эндогенной интоксикацией и повышением содержания в крови интерлейкинов, как про- так и противовоспалительных [56].

Неотъемлемой частью эндогенной интоксикации является накопление недоокисленных продуктов ПОЛ. В настоящее время участие процессов перекисного окисления липидов показано в этиопатогенезе более чем 200 заболеваний и патологических состояний [21, 37, 186, 196].

Уровень малонового диальдегида, как показателя активности прооксидантной системы, важен для диагностики степени тяжести широкого спектра заболеваний. Его роль доказана в прогнозе и контроле лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Так, было показано, что концентрация МДА коррелирует с некоторыми клиническими признаками ИБС (функциональный класс заболевания, данные ЭКГ). Она может быть использована для прогноза инфаркта миокарда без зубца q и нестабильной стенокардии как в раннем, так и в отдаленном периоде заболевания. Уровень малонового диальдегида выше 100 нмоль/мл является неблагоприятным прогностическим маркером. Медикаментозное лечение ИБС сопровождается значительным (более 20 %) снижением МДА вне зависимости от клинической формы заболевания. Высокие уровни МДА отмечены при тяжелом течении псориаза, рассеянного склероза, инсульта, хронических патологий почек, а также некоторых инфекций (сифилис, стрептококковая инфекция) и онкологий (рак желудка, рак легкого) [4, 50, 129].

Колесникова Л.И. с соавт. (2016) в своих работах также указывает на то, что при повышении активности патологического процесса при хроническом вирусном гепатите С имеется более выраженный окислительный стресс [53, 54].

Доказано, что наличие дефицита активности антиоксидантных ферментов является одной из важных причин развития окислительного стресса при

сахарном диабете второго типа, а компенсация углеводного обмена у этих больных сопровождается безусловным снижением интенсивности свободно-радикального окисления [35, 54].

Ведущим механизмом дестабилизации клеточных мембран в организме человека при хроническом воспалении предстательной железы также является интенсификация процессов свободнорадикального окисления с избыточным накоплением диеновых конъюгатов [78].

Активация процессов ПОЛ характерна для хронических вирусных гепатитов [41, 194]. Увеличение концентрации в крови продуктов перекисного окисления липидов в изопропанольной фазе липидного экстракта плазмы крови, содержащей в своем составе в основном структурные фосфолипиды характерно для хронического гепатита при лепре, что свидетельствует об особой роли липидов этого класса в патогенезе лепрозного процесса. Степень окисляемости липидов плазмы крови определяется исходным состоянием перекисного окисления липидов в организме больного «*in situ*». По соотношению интенсивности свободнорадикальных процессов в организме больного лепрой и уровня окисляемости липидов крови в модельной системе «*in vitro*» можно судить о степени компенсированности гепатита у больных лепрой [215].

В литературе приводятся разноречивые данные о состоянии оксидантно-антиоксидантной системы у больных псориазом. По данным одних авторов [46, 58, 141] наблюдается повышение ПОЛ с неадекватным ответом антиоксидантной системы, другие [161] отмечают при псориазе снижение ПОЛ и повышенный уровень антиокислительной защиты. Однако отсутствуют данные, касающиеся больных ХГС и псориазом.

Некоторые авторы указывают на зависимость уровня ПОЛ и МДА от распространенности кожных поражений и степени тяжести патологического процесса в коже при псориазе [15]. Такие данные могут означать, что основным источником МДА в крови больных псориазом являются поврежденные клетки кожи, в первую очередь куратиноциты [31].

У больных хроническими гепатитами и, в большей степени, циррозами печени имеется повышение в сыворотке крови провоспалительного цитокина

ФНО- α . Уровень ФНО- α зависит от активности заболевания, наличия холестаза, степени фиброза. Значительное увеличение ФНО- α , по данным ряда исследователей, может привести к нарастанию печеночно-клеточной и полиорганной недостаточности и усилению интоксикации. Поэтому значительное повышение этого показателя считается неблагоприятным прогностическим признаком [9, 143, 144, 228].

В отечественных и зарубежных исследованиях показана роль цитокинов в патогенезе разнообразных заболеваний. Так отмечается, что цитокины при вирусных поражениях печени участвуют в повреждении гепатоцитов и воспалительной инфильтрации, регенерации и развитии фиброза печени [92, 199]. Вирусы гепатитов В и С инфицируют не только гепатоциты, но и лимфоциты, что приводит к длительной персистенции вируса в организме и хронизации заболевания [101]. Повышенные значения ФНО- α наблюдаются у больных хроническим гепатитом и циррозом печени, считается, что это приводит к нарастанию печеночно-клеточной и полиорганной недостаточности, дальнейшему прогрессированию синдрома эндогенной интоксикации [101].

Также ряд авторов отмечает, что повышение уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и снижение провоспалительных (ИЛ-1В, ИЛ-17А) происходит при прогрессировании хронического вирусного гепатита в цирроз печени [103, 229].

Аналогичные данные были получены Б.С. Нагоевым с соавт. (2010) [103]. По их данным при вирусном гепатите С наблюдается повышение в плазме крови больных ИЛ-10, ФНО- α и других цитокинов, выраженность которого коррелирует с тяжестью патологического процесса. При этом имеется умеренная активация фагоцитов со снижением их бактерицидности.

У беременных отмечается снижение концентрации в сыворотке крови ИФН- α , ИЛ-4, ИЛ-10 при сочетании хронических гепатитов В и С, снижение концентрации ИФН- γ и ФНО- α при хроническом гепатите С, наличие взаимосвязи между уровнем вирусной нагрузки и показателями клеточного иммунитета и цитокинового профиля [51, 157].

Есть немало сообщений о важной роли цитокинов в патогенезе кожных заболеваний, в том числе псориаза, играя ключевую роль в его развитии [3, 111, 138, 139, 193, 219]. Авторы отмечают, что ФНО- α повышает пролиферацию кератиноцитов, его уровень в сыворотке крови больных коррелирует с индексом тяжести псориаза PASI.

Как отмечает М.В. Смольникова с соавт. (2016) при псориазе ИЛ-10 оказывает супрессивное действие на макрофаги и цитотоксические лимфоциты, что приводит к торможению гиперпролиферации кератиноцитов и клеток синовиальной оболочки [130].

По данным Масабаяевой М.Р. с соавт. (2015) средний уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 был снижен у больных циррозом печени вирусной этиологии, однако этот результат не достигал статистической значимости, а при различных опухолевых процессах имелось повышение уровня данного цитокина [95].

По данным других авторов [221] у больных хроническими вирусными гепатитами уровень ИЛ-10 повышается и снижается при развитии у этих пациентов гепатоцеллюлярной карциномы.

А при псориазе, по данным исследований, имеется повышение содержания этого цитокина в крови и моче [16].

Школьникова Т.В. с соавт. (2014) отмечают, что установлены статистически значимые изменения уровней регуляторно-транспортных белков и цитокинов в сыворотке крови больных псориазом, что подтверждается увеличением концентрации ИФН- α , ИЛ-6 и ИЛ-8, IgG, IgM и C4 компонента комплекса, снижением уровня гаптоглобина и α 2-МГ спонтанная продукция ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ и ЛФ суточными культурами клеток крови у больных псориазом значительно повышена [38, 162].

Однако, мы не нашли в доступной литературе исчерпывающих сведений о накоплении веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов и их распределении в биологических жидкостях организма, а также накоплении недоокисленных продуктов ПОЛ, состоянии антиоксидантной защиты, уровня ФНО- α и ИЛ-10 при сочетанном поражении печени и кожи у

больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне псориаза в зависимости от стадии рецидива и степени тяжести патологического процесса, что и определило цели данного исследования.

1.3. Роль гепатопротекторов в комплексной терапии ХГС и псориаза

Итак, патологический процесс при псориазе затрагивает не только кожный покров. Страдают и внутренние органы, в том числе печень. Печень представляет собой один из важнейших органов человека, от работы которого во многом зависит состояние всего организма. Клетки печени обеспечивают обеззараживание всех токсических соединений, образующихся в организме или поступающих в него извне. Она в организме человека выполняет функцию большого фильтра и в случае нарушений в ее работе происходят сбои в функционировании большого количества органов и их систем, в том числе нарушается работа кожи.

Имеется значительное число публикаций о состоянии печени при псориазе, тем не менее приводимые исследователями данные о гепатобилиарных нарушениях при этом дерматозе часто противоречивы [12, 210, 213].

Исследователи отмечают, что псориаз является не только кожным, но и системным заболеванием, «псориатической болезнью». При псориазе нарушаются функции многих органов и систем, что определяет симптоматику у больных. Это касается нарушения функций сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной систем [13, 177].

В связи с этим, большое значение придается поражению гепатобилиарной системы при псориазе. Ряд исследователей отмечают наличие поражения гепатобилиарного тракта у больных псориазом и указывают на связь этих поражений с тяжестью проявлений этого кожного заболевания [27, 122, 210, 220].

У четверти больных псориазом при гистологическом исследовании биоптатов печени обнаружено ее жировое перерождение, а у 1% пациентов – портальный фиброз. Исследователи считают, что такие изменения могут быть связаны не только с сопутствующей патологией гепатобилиарного тракта, но и с побочными эффектами цитостатиков [198, 208]. При этом доказано,

что у больных псориазом наблюдается нарушение белковосинтетической и дезинтоксикационной функций печени [34, 167].

В свою очередь, многие системные антипсориазные препараты, особенно метотрексат, способны вызывать ятрогенное повреждение гепатоцитов, стеатоз печени и фиброз [190].

Таким образом, многие авторы подтверждают тезис о том, что в развитии и рецидивировании псориаза имеют большое значение нарушения функции гепатобилиарной системы, так как патология печени может усиливать выраженность эндотоксикоза, воспаления [34, 75, 208].

Л.П. Розумбаева с соавт. (2014) отмечают, что при неалкогольной жировой болезни печени, стеатогепатите у пациентов с псориазом индекс PASI значительно выше, чем у больных без патологии гепатобилиарной системы [122]. А.А. Иблияминава (2011) в своих исследованиях также показала, что концентрация общего билирубина, активность щелочной фосфатазы, степень выраженности холестаза зависит от индекса тяжести псориаза [39]. С этим утверждением согласны и другие авторы [187, 193, 205].

Аналогичные данные приводит Матусевич С.Л. с соавт. (2000), который отмечает, что хроническая эндотоксинемия при псориазе может приводить к функциональным нарушениям в работе печени [96].

Л.А. Юсупова (2016) также отмечает, что при псориазе патогенетическая роль патологии печени не вызывает сомнений [165].

Наличие взаимосвязи между состоянием кожного покрова и работой печени, особенно при ее вирусном поражении, диктует необходимость нормализации функционирования последней для предупреждения обострения псориазных проявлений. Однако, проведение комплексного лечения псориаза с применением таких препаратов, как метотрексат и др., предполагает повышенную нагрузку на печень с развитием осложнений, прогрессированием фиброза и исходом в цирроз. Лечение печени при псориазе занимает важное место в терапии еще и потому, что накапливающиеся токсины в организме провоцируют его отравление, а это, в свою очередь, отражается на коже. В

такой ситуации в состав комплексной терапии таким больным целесообразно включать гепатопротекторы.

Существует немало публикаций, посвященных теме выбора препаратов для лечения псориаза [55, 61, 67, 220].

Назначение гепатопротекторов при псориазе представляет одну из основных процедур, которая позволяет ускорить купирование основных проявлений заболевания и перевода патологии в стадию длительной и устойчивой ремиссии. Лекарственные средства из этой группы обладают различными механизмами действия, но их главное назначение – нормализовать функциональную активность печени, активизировать процессы восстановления и повысить устойчивость органа к воздействию негативных факторов.

Гепатопротекторы оказывают на печень общеукрепляющее действие, нормализуют метаболизм жиров и углеводов, очищают кровь, что помогает добиться наглядного улучшения состояния кожи. Помогают снизить нагрузку на органы желудочно-кишечного тракта, активизируют обменные процессы. Кроме того, комплексная терапия для лечения псориаза использует гепатопротекторы в качестве средств, влияющих на выработку желчи и секрета поджелудочной железы, и помогающих снимать спазм желчного пузыря и желчных протоков.

В зависимости от вида препараты можно разделить на несколько групп:

– Средства животного происхождения. В их основе клетки печени крупного рогатого скота и свиней. Сходство состава печеночных ферментов человека и животных позволяет достичь максимального терапевтического эффекта в короткие сроки.

– Средства на натуральной основе: масло семян, экстракты лекарственных растений. Благодаря их воздействию увеличивается скорость восстановления клеток печени. В состав таких препаратов может входить один или несколько лекарственных растений.

– В случае тяжелого поражения печени рекомендован прием препаратов на основе аминокислот. Однако из-за большого количества побочных эффектов их назначают крайне редко.

– Для восстановления оболочки гепатоцитов печени назначаются препараты из группы эссенциальных фосфолипидов. Их прием разрешен всем группам пациентов, в том числе детям и женщинам в период беременности.

В комплексном лечении псориаза применяют не только гепатопротекторы (эссенциале, гептрал, хофитол и др.), но и ферментные препараты (мезим, креон и др.) [91, 146].

М.В. Ахлупкина с соавторами отмечают, что применение препарата «Фосфоглив» у больных псориазом способствует уменьшению распространенности местных проявлений и тяжести течения псориатического процесса на коже в более ранние сроки по сравнению с применением в комплексной терапии препарата «Эссенциале форте Н». Лекарственный препарат «Фосфоглив» в большей степени оказывает благоприятное влияние на качество жизни больных с данным дерматозом и способствует нормализации ряда патохимических и иммунологических сдвигов в организме больных псориазом (уровней про- и противовоспалительных цитокинов – ИНФ- γ , ИЛ-10, показателей липидного профиля крови – ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП), что позволяет рекомендовать его для широкого применения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом [11].

Е.В. Денисова (2018) в своих исследованиях также доказывает необходимость включения в комплексную терапию псориаза гепатопротективных средств, таких как комбинации эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты, что, по мнению авторов, позволяет решить две задачи – обеспечить гепатопротекцию и оптимизировать основное лечение без ухудшения профиля безопасности и увеличения лекарственной нагрузки на пациента [28, 29].

В.Е. Милов с соавт. (2018) предлагают в качестве гепатопротектора препарат на основе фосфадитилхолина и тринатриевой соли глицирризиновой кислоты. Они отмечают, что такая терапия способствует более быстрому купированию кожного процесса и улучшению качества жизни пациентов [98].

Учитывая роль макрофагов, нарушение баланса системы перекисного окисления липидов биологических мембран в сторону накопления недоокисленных и токсических веществ в патогенезе псориаза, а также наличие у

больных сочетание хронического гепатита С и псориаза целесообразно использовать препарат Бициклол, который является гепатопротектором и антиоксидантом, тем более, что не всегда есть возможность назначения противовирусной терапии для элиминации вируса гепатита С [192, 201, 204, 211].

Китайские ученые выявили, что растение лимонник китайский (*Schisandra chinensis*) обладает гепатопротекторным действием. В результате многолетних исследований выделено активное действующее вещество лимонника китайского – Schisandrin С и разработан синтез его аналогов [209].

В 1984 г. начались доклинические, а затем и клинические исследования оригинального препарата Бициклол (4,4'-диметокси-5,6,5', 6'-бис(диметилендиокси)-2-гидроксиметил-2'-метокси карбонил бифени), синтезированного Институтом Материя Медика (Institute of Materia Medica – IMM) Китайской академии медицинских наук. Механизм гепатопротекторного действия препарата Бициклол основан на торможении процессов липидной перекисидации мембран, регуляции экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов, блокировании каскада апоптоза, что приводит к уменьшению некрозо-воспалительной реакции в паренхиме печени.

Основной механизм действия Бициклола заключается в том, что он угнетает продукцию фактора некроза опухоли и, таким образом, оказывает антифибротический, антиоксидантный и гепатопротекторный эффект [117, 173, 225].

Различными исследованиями доказано, что на фоне приема Бициклола улучшаются детоксикационная и белково-синтетическая функции печени, снижаются процессы перекисного окисления липидов, замедляются процессы фибротизации в ткани печени [79, 181, 216, 218].

Была доказана эффективность препарата Бициклол у больных хроническим вирусным гепатитом В [230, 231]. В то же время существует ограниченное число работ, характеризующих его эффективность у больных ХГС [232, 233].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных

Работа выполнена на базе кафедры инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова. Проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование, протокол которого утвержден локальным этическим комитетом КБГУ, протокол № 5 от 11.12.2012 г., номер государственной регистрации темы: 01201364038.

В обследование было включено 125 больных распространенным бляшечным псориазом, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» МЗ КБР с сентября 2016г. по февраль 2019 г. У 58 больных псориазом имелся хронический вирусный гепатит С. Группу сравнения составили 35 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С без псориаза, лечившихся в ГБУЗ «Центр по борьбе со СПИД и ИЗ» МЗ КБР, группу контроля – 25 здоровых доноров.

Критерии включения в исследование:

- предоставление пациентом подписанного информированного согласия на участие в исследовании;
- возраст до 18 лет исключительно до 60 лет включительно;
- при наличии хронического вирусного гепатита С у больного имелась минимальная активность ХГС – увеличение уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови <3-х максимально допустимых значений, фиброз печени 0-3 степени;
- наличие распространенного бляшечного псориаза, длительность заболевания составляет не менее 6 месяцев;
- отрицательный мочевой тест на беременность у женщин (тест не проводится у женщин, которые находятся в менопаузальном периоде, по крайней мере 2 года, или хирургически стерильные);
- пациенты, комплаентные к лечению и наблюдению.

Критерии не включения в исследование:

- возраст больных до 18 или старше 60 лет;
- стадии декомпенсации тяжелой соматической патологией у пациентов;
- наличие психических заболеваний;
- женщины в состоянии беременности или кормления ребенка;
- пациенты, которые находятся на противовирусной терапии по поводу ХГС.

Был использован индекс PASI (Psoriasis Area And Severity Index) для оценки клинической картины кожного процесса и тяжести патологического процесса при псориазе. Оценка PASI проведена из расчётных данных: лёгкая степень <10,0 баллов PASI, средняя степень → 10 и <20 баллов, тяжелая → 20 баллов [185].

Для оценки эффективности проведенного лечения и степень улучшения состояния больных также оценивались при помощи индекса PASI: снижение PASI ≥ 75 % от исходного принимали за состояние ремиссии; снижение PASI $\geq 50\%$ и < 74 % за умеренное улучшение; а снижение PASI на фоне терапии на > 25 и < 50 % за незначительное улучшение [75, 132].

По гендерной принадлежности пациенты с псориазом (с ХГС и без него) распределились следующим образом: 76 (60,8 %) мужчин и 49 (39,2 %) женщин. Возраст от 18 до 60 лет (средний возраст – $38 \pm 0,8$ лет) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных ХГС на фоне псориаза
и псориазом по возрасту и полу

Возраст	Всего		Муж		Жен	
	абс	отн	абс	отн	абс	отн
<20 лет	5	4 %	4	3,2 %	1	0,8 %
20–29 лет	28	22,4 %	17	13,6 %	11	8,8 %
30–39 лет	49	39,2 %	29	23,2 %	20	16 %
40–49 лет	29	23,2 %	18	14,4 %	11	8,8 %
50–60 лет	14	11,2 %	8	6,4 %	6	4,8 %
Всего	125	100 %	76	60,8 %	49	39,2 %

Из выше приведенной таблицы следует, что псориазом чаще болеют в возрасте от 30 до 39 лет – 39,2 %. В возрастных группах младше 20 лет и от 50 до 60, заболевание встречалось реже (рис. 1).

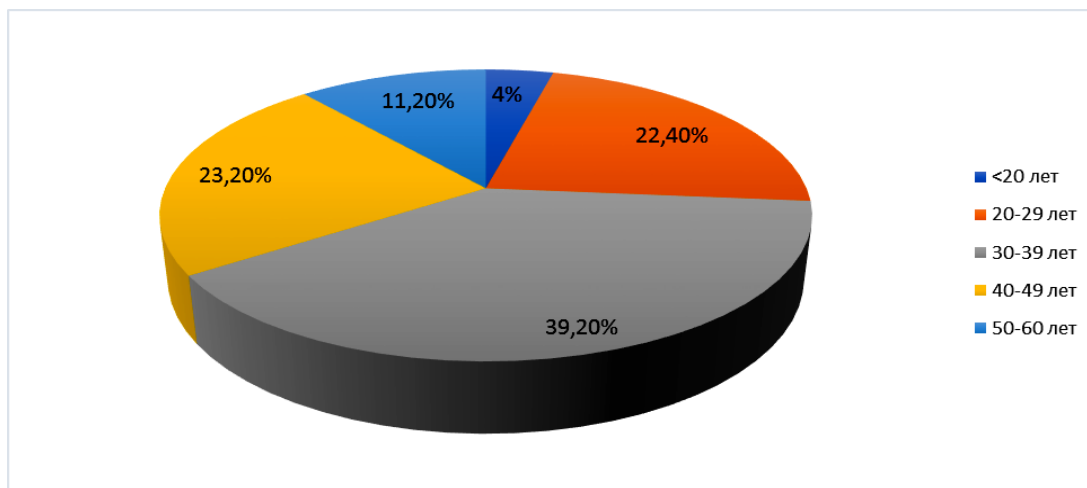


Рис. 1. Возрастная структура всех больных псориазом

В зависимости от длительности заболевания больные псориазом распределились следующим образом: 3,3 % страдали псориазом менее 1 года, у 15 % – длительность заболевания составила до 3 лет; у 25 % пациентов – до 5 лет; а более 5 лет – у 56,7 % больных (рис. 2). Более длительно страдают псориазом лица старших возрастных групп.

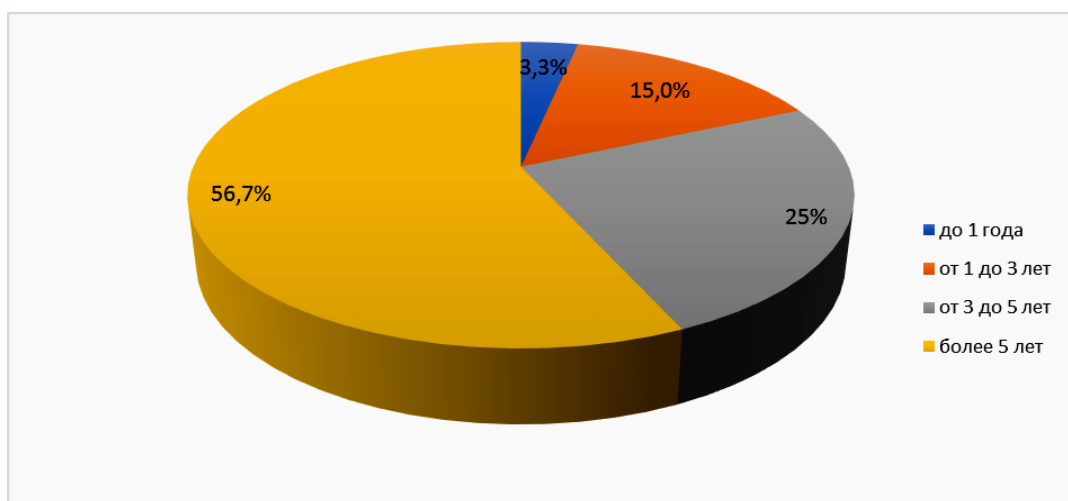


Рис. 2. Структура всех больных псориазом в зависимости от длительности заболевания

Показатель нахождения пациента в стационаре по поводу лечения рецидива псориаза составил в среднем 34,4 койко-дня. Длительность пребывания в стационаре напрямую зависела от степени тяжести псориаза.

76,8 % больных являлись жителями города, остальные - жителями сельской местности. 30,4 % обследованных больных занимались физическим трудом, 35,2 % – являлись служащими или были заняты в сфере умственного труда, 11,2 % – студенты, 16,8 % – не работающие, а 6,4 % – пенсионеры.

Первичная локализация высыпаний у 58 больных (46,4 %) была на голове, у 37 (29,6 %) – на верхних и нижних конечностях, у 30 (24 %) – на коже туловища.

С течением времени у всех больных процесс поражения кожи принял распространенный характер. Более 1/3 больных связывали собственное заболевание с наследственной предрасположенностью (болел кто-то из родственников 1-й или 2-й степени родства) и вирусной инфекцией, предшествовавшей псориазу. Около 20 % пациентов связывали начало заболевания со стрессом и психоэмоциональными нагрузками (конфликты в семье, на работе и др.).

У всех больных был диагностирован распространенный бляшечный псориаз с типичной мноморфной сыпью в виде розово-красных папул и бляшек различных размеров и формы, на поверхности имелись серебристо-белые чешуйки, а по краю элементов сохранялся ярко-красный ободок без шелушения. При поскабливании элементов у всех больных отмечались патогномичные симптомы: «стеаринового пятна», «терминальной пленки» и «кровавой росы». Все больные поступали в стационар в прогрессирующей стадии заболевания. У 36 % пациентов отмечалось поражение ногтевых пластинок. Наиболее часто встречались точечные углубления на ногтевых пластинках – симптом «наперстка» – 59,8 %, онихолизис – 56,3 % и симптом «масляного пятна» – 46,4 %.

Наблюдаемые больные чаще жаловались на сухость кожи, наличие высыпаний той или иной выраженности и зуда. У большинства больных (56 %)

отмечалась положительная изоморфная реакция Кебнера – расположение «свежих» элементов в местах механической травматизации кожи.

Рецидивы заболевания у 30,4 % обследованных больных псориазом регистрировались 1 раз в год, у 32 % – 2 раза в год, у 21,6 % – 3 раза в год и у 16 % – 4 раза в год.

Степень тяжести заболевания оценивалась с помощью индекса PASI: лёгкая степень наблюдалась у 15 больных (12,0 %), средняя степень – у 86 (68,8 %), тяжёлая – у 24 (19,2 %) пациентов.

В группе больных с тяжелым течением преобладали лица с наличием хронического гепатита С и псориаза, а легкое течение – у больных псориазом без ХВГС (рис. 3).

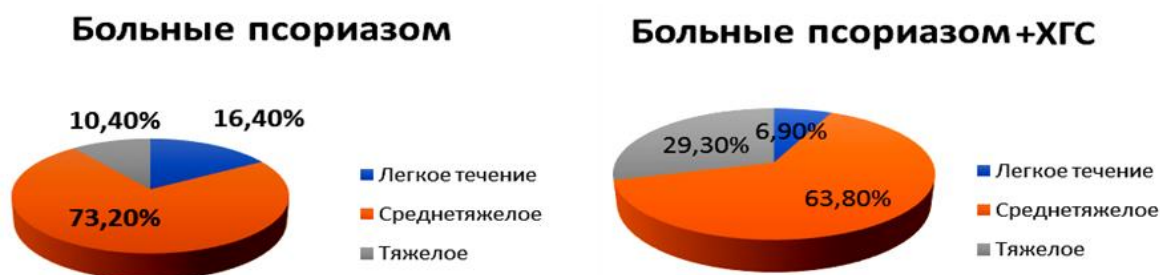


Рис. 3. Распределение больных по диагнозу и степени тяжести патологического процесса

У 64 % больных выявлены сопутствующие заболевания: заболевания органов дыхания, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, вне обострения. В некоторых случаях один и тот же больной имел несколько сопутствующих заболеваний.

У 58 обследованных больных был диагностирован сопутствующий хронический вирусный гепатит С. Диагноз был выставлен на основании обнаружения РНК вируса в крови методом полимеразной цепной реакции. У всех больных ХГС определялась средняя вирусная нагрузка, 1в генотип у 33 (56,9 %), 3а – у 18 пациентов (31 %) и у 7 больных (12,1 %) – 2 генотип вируса гепатита С.

У всех наблюдаемых больных отмечался подъем уровня трансаминаз (максимально до трех максимально допустимых значений показателя), при эластометрии определялась степень фиброза 0–3 степени.

Средние показатели уровня трансаминаз приведены в табл. 2.

Таблица 2

Средние показатели АЛТ и АСТ у обследованных больных

Показатели	Больные псориазом + ХГС n=58	Больные ХГС n=35	Референсные значения
АЛТ (МЕ/л)	60±2,1	65±2,2	8–34
АСТ (МЕ/л)	74±2,4	71±2,1	7–40

У 36 больных (62 %) хронический вирусный гепатит С предшествовал появлению псориаза, у остальных пациентов диагноз хронического вирусного гепатита С был выставлен после постановки диагноза «псориаз».

Всем больным проводилась комплексная терапия, предусматривающая применение местных и системных препаратов.

В качестве местных препаратов всем больным были назначены мази и кремы, содержащие глюкокортикостероиды сильной и очень сильной потенции, также наружные средства, содержащие синтетические аналоги витамина D и нефть нафталанскую. Системная терапия включала в себя применение гепатопротекторов, антигистаминных, дезинтоксикационных препаратов, десенсибилизирующих средств и витаминов.

Учитывая значимую роль в патогенезе псориаза и ХГС нарушения баланса системы перекисного окисления биологических мембран в сторону недоокисленных и токсических веществ, было целесообразно назначить пациентам препарат Бициклол, обладающий антиоксидантным и гепатопротекторным действием в составе комбинированной терапии.

Поскольку противовирусную терапию больным ХГС, по разным причинам, чаще по экономическим, мы не всегда можем использовать, назначение патогенетической терапии, а именно гепатопротекторов, выходит на первый

план [82]. В связи с вышеизложенным, части больных ХГС и псоиразом назначался антиоксидантный, гепатопротекторный препарат Бициклол.

Рядом исследований показано улучшение функций и морфологического состояния печени на фоне приема этого препарата и логично предположить, что параллельно должно улучшаться и состояние кожи у больных псоиразом.

Группа сравнения – пациенты с хроническим вирусным гепатитом С, подбирались в соответствии с опытной группой (больные ХГС на фоне рецидива псоириза и больные псоиразом) по возрасту и полу. Мужчин было 21 (60 %), женщин – 14 (40 %) в возрасте от 20 до 58 лет (в среднем $37 \pm 1,6$ лет) (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных ХГС по возрасту и полу

Возраст	Всего		муж		жен	
	абс	отн	абс	отн	абс	отн
20–29 лет	7	20 %	5	14,3 %	2	5,7 %
30–39 лет	13	37,1 %	10	28,5 %	3	8,6 %
40–49 лет	10	28,6 %	3	8,6 %	5	14,3 %
50–58 лет	5	14,3 %	3	8,6 %	4	11,4 %
Всего	35	100 %	21	60 %	14	40 %

У 26 больных хронический вирусный гепатит был диагностирован впервые, у 9 больных – 2–3 года назад, и они были госпитализированы планово. Больные предъявляли жалобы на слабость, недомогание, суставные боли, тяжесть в правом подреберье. У всех больных была минимальная активность (АЛТ и АСТ соответствовали от 1 до 3 норм), имелась степень фиброза F0-3. Других отклонений биохимических показателей не было. Состояние больных было оценено, как среднетяжелое. На УЗИ у всех больных: диффузные изменения печени без признаков портальной гипертензии. Большинство больных были жителями города – 27 человек (77 %), остальные жителями села. Подавляющее большинство больных как причину заражения отмечали лечение у стоматолога – 24 пациента (68,6 %), 3 (8,6 %) – различные оперативные вмешательства, остальные свое заболевание ни с чем не могли связать. Средний койко-день составлял 16 дней. Больные получали симптоматическую и обще-

укрепляющую терапию и были выписаны с улучшением субъективного состояния с рекомендацией наблюдения у инфекциониста и постановкой на очередь по республиканской программе для проведения противовирусной терапии.

2.2. Методы исследования

В своей работе мы использовали общепризнанные, апробированные методы определения показателей, характеризующих различные аспекты развития синдрома эндогенной интоксикации при патологических процессах в организме человека.

2.2.1. Определение содержания ВН и СММ в биологических жидкостях организма

Метод определения меры интоксикации был предложен М.Я. Малаховой (1995) [86]. По этому методу проводили определение ВН и СММ и ОП в одновременно в плазме крови, эритроцитах и моче. Метод позволяет определить более 200 веществ нормального и аномального метаболизма.

Для подсчета концентрации ВН и СММ использовался метод О.Л. Гребневой и соавт. (2006) [26].

Были использованы следующие реактивы: 15% трихлоруксусная кислота, раствор хлорида натрия, дистиллированная вода.

Определение проводили на спектрофотометре СФ-46.

Ход определения

После центрифугирования крови, вносят в разные пробирки по 1 мл плазмы крови, 0,5 мл эритроцитарной массы и 0,1 мл мочи. Дальнейший ход определения приведен в табл. 4.

Измерения проводили на спектрофотометре типа СФ-46 при длинах волн 238, 254, 266 и 282 нм в соответствии с методом О.С. Гребневой [26].

Использовали для расчетов следующую формулу: $VH \text{ и } CMM = 1,013 \times (8 \times E_{238} + 16 \times E_{254} + 44 \times E_{266} / 3 + 64 \times E_{282} / 3)$.

Результат записывали в условных единицах.

Ход проведения исследования

Исследуемый раствор или реактив (в мл)	Среды			
	Контроль	Плазма	Эритроциты	Моча
Дистиллированная вода	1,0	–	–	–
Плазма крови	–	1,0	–	–
Эритроциты	–	–	0,5	–
Моча	–	–	–	0,1
0,9 % раствор NaCl	–	–	0,5	0,9
Далее добавляем во все пробирки по 0,5 мл 15 %-го раствора трихлоруксусной кислоты для осаждения крупных молекул				
Центрифугировали при 5000 об./мин – 15 мин, дополняли 0,5 мл супернатанта 4,5 мл дистиллированной воды				

2.2.2. Определение уровня олигопептидов в биологических жидкостях организма

Использовали метод Lowry (1951), который основан на построении калибровочной кривой и определении концентрации белка в исследуемых образцах.

Определение проводили в плазме крови, эритроцитах и в моче, последовательность операций представлена в таблице (табл. 5). Принцип метода основан на образовании окрашенных продуктов при проведении реакции с использованием реактива Фолина – Чокальтеу (табл. 6).

Приготовление контрольных проб растворов белка

NN	Раствор белка 250 мкг/мл, мл	Дистиллированная воды, мл	Содержание белка в пробе (мкг)
1–8	От 0,04 до 0,34	От 0,36 до 0,06	От 10 до 100
К каждой порции раствора белка добавляем соответствующую порцию дистиллированной воды, доводя до 0,4			
Проводим замеры и строим калибровочную кривую			

Последовательность операций при постановке реакции Лоури

Растворы	Контроль	Стандарты		Проба
1. Супернатанат	–	–	–	1
2. Дистиллированная вода (мл)	1	0,5	–	–
3. Раствор альбумина (мл)	–	0,5	–	–
Во все пробирки добавляем реактив 2 (2 мл) и рабочий раствор реактива (0,2 мл)				

Использовались готовые наборы реактивов, произведенные фирмой «Синтакон», Санкт-Петербург.

Оптическую плотность изучаемых образцов измеряли на СФ-46 при длине волны 740–750 нм.

2.2.3. Вычисление коэффициентов интоксикации K1, K2, K3 и интегрального индекса эндогенной интоксикации

Коэффициенты интоксикации вычисляли с целью более полной оценки закономерных фаз развития эндогенной интоксикации [86], так как они помогают оценивать не только накопление токсических веществ в биологических жидкостях организма при патологических состояниях, но и их распределение и выведение из организма органами детоксикации. Это показатели, указывающие на степень выраженности воспаления, эндогенной или экзогенной интоксикации. Они дают возможность иметь представление о тяжести процесса и эффективности проводимой терапии. Коэффициенты K1, K2 и K3, а также интегральный индекс интоксикации вычисляли у больных в различных стадиях рецидива псориаза.

$$K1 = \text{ВН и СММ пл.} / \text{ВН и СММ эр.};$$

$$K2 = \text{ВН и СММ м.} / \text{ВН и СММ пл.} + \text{ВН и СММ эр.};$$

$$K3 = \text{ОП м.} / \text{ОП пл.} + \text{ОП эр.}$$

Используя полученные коэффициенты интоксикации и опираясь на литературные данные [86, 89] у обследованных больных мы выделяли 4 стадии развития эндогенной интоксикации: 1-я – стадия компенсации – K1 незначи-

тельно повышен, К2 – выше нормы, К3 также повышен; 2-я стадия- накопление токсинов, при этом К1, К2 и К3 – близки к норме; 3-я стадия – стадия декомпенсации К1 значительно повышен, К2 и К3 – ниже нормы; 4-я стадия – терминальная стадия: низкое содержанием ВН и СММ во всех исследуемых средах организма вследствие поступления токсинов внутрь клеток (летальность – 100 %).

Обобщающим показателем эндогенной интоксикации, включающим концентрации ВН и СММ и олигопептидов в плазме крови и эритроцитах является интегральный индекс (ИИ). Он вычисляется по следующей формуле: ВН и СММ плазмы X ОП плазмы + ВН и СММ эр. X ОП эр. Считается, что этот показатель имеет тесную корреляцию с летальностью больных [86].

2.2.4. Определение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови

Определение проводили методом Ushiana M. (1978), основанный на взаимодействии тиобарбитуровой кислоты с низкомолекулярными диальдегидами. Использовали ортофосфорную кислоту, 0,6 % раствор тиобарбитуровой кислоты и n-Бутиловый спирт. Замеры проводили на СФ-46 при длинах волн 535 и 580 нм против n-бутанола. Уровень МДА рассчитывали по следующей формуле: МДА (мкмоль/л) = $(E_{535} - E_{580})$.

2.2.5. Определение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови

Принцип метода Равина (1956) базируется на окислении p-фенилендиамина при участии церулоплазмينا.

Для проведения реакции использовали раствор солянокислого p-фенилендиамина, ацетатный буфер, рН 5,5, раствор фтористого натрия.

Определение ЦП в плазме крови проводили следующим образом: в пробирки вносили по 0,1 мл сыворотки, в контрольную добавляют 2 мл раствора фтористого натрия. Далее добавляли по 8,0 мл ацетатного буфера и по 1,0 мл раствора p-фенилендиамина и по 2,0 мл раствора фтористого натрия. Замеря-

ли показания на СФ-46 при длине волны 530 нм. Концентрацию ЦП находили, умножая полученные значения абсорбации на коэффициент 875.

2.2.6. Определение фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке крови

Определение этих цитокинов производили при помощи наборов реагентов производства ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург методом иммуноферментного анализа (ИФА). Расчеты проводили согласно прилагаемым инструкциям в три стадии с использованием конъюгата стрептавидина с пероксидазой хрена. Ферментативную реакцию останавливали добавлением стоп-реагента, а интенсивность окраски измеряли на фотометре для ИФА при длине волны 450 нм.

2.2.7. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов проводили с помощью лицензированных программ IBM SPSS Statistics 21.0 и статистического модуля программы Microsoft Excel 2010. Определяли процентное выражение ряда данных, среднюю арифметическую, стандартную ошибку средней арифметической. Для корреляционного анализа использовали методы Спирмена и Пирсона. В качестве уровня статистической значимости было принято $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. МАРКЕРЫ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

На величину нормального показателя исследуемых параметров могут влиять различные факторы. Например, экологическая обстановка данной местности. Причем величина показателя у здоровых может колебаться от минимальных до максимальных значений [86]. В связи с вышеизложенным, проведение исследований интересующих показателей желательно начинать с определения так называемой «собственной» нормы.

С этой целью были обследованы здоровые лица (студенты и доноры крови) сопоставимые с опытной группой по полу и возрасту. В ниже приведенной табл. 7–9 представлены полученные результаты.

Таблица 7

Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы
и олигопептидов в биологических жидкостях организма здоровых

Биологические жидкости	Количество обследованных	Показатели	
		ВН и СММ (усл.ед.)	ОП (г/л)
Плазма крови	25	$9,4 \pm 0,21$	$0,3 \pm 0,01$
Эритроциты	25	$18,8 \pm 0,3$	$0,67 \pm 0,012$
Моча	25	$30,1 \pm 0,41$	$3,8 \pm 0,08$

Таблица 8

Содержание малонового диальдегида и церулоплазмина
в крови здоровых лиц

Показатели	Количество обследованных	$X \pm m$
МДА (мкмоль/л)	25	$1,3 \pm 0,07$
ЦП (мг/л)	25	$403 \pm 4,8$

Содержание фактора некроза опухолей – α
и интерлейкина-10 в крови здоровых

Показатели	Количество обследованных	$\bar{X} \pm m$
ФНО- α (пкг/мл)	20	$18 \pm 1,5$
ИЛ-10 (пкг/мл)	20	$12,4 \pm 1,12$

Также у здоровых лиц (25 человек) высчитывались коэффициенты интоксикации и интегральный индекс интоксикации (ИИ), были получены следующие значения: $K_1=0,5 \pm 0,02$ усл.ед., $K_2=1,0 \pm 0,4$ усл.ед., $K_3=4,0 \pm 0,5$ усл.ед., $ИИ=15,4 \pm 0,21$ усл.ед.

Средние значения МДА, ЦП, ФНО-альфа и ИЛ-10 у здоровых представлены в таблицах.

Таким образом, средние уровни изученных показателей у здоровых лиц были установлены, и они явились исходными критериями при проведении наших исследований.

ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМА ИНТОКСИКАЦИИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

4.1. Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в биологических жидкостях обследованных больных

4.1.1. Вещества низкой и средней молекулярной массы в биологических жидкостях обследованных больных

Для выполнения поставленных задач уровень ВН и СММ в плазме крови, эритроцитах и моче определяли у 35 больных хроническим вирусным гепатитом С без псориаза и у 93 пациентов псориазом в различных периодах рецидива, при этом у 48 из них псориаз протекал на фоне хронического вирусного гепатита С. Больные хроническим вирусным гепатитом С без псориаза прошли обследование при поступлении на лечение в стационар, в периоде угасания симптомов (6–7 день пребывания в стационаре) и при выписке.

В группе больных ХГС без псориаза наблюдалось повышение уровня ВН и СММ при поступлении в стационар во всех средах: в плазме крови (12,1 усл.ед. \pm 0,33; $P < 0,001$), эритроцитах (23,4 усл.ед. \pm 0,51; $P < 0,001$) и моче (42,3 усл.ед. \pm 0,55; $P < 0,001$). В результате проведения лечебных мероприятий на 6–7 день пребывания в стационаре происходило снижение изученных показателей (10,5 усл.ед. \pm 0,3; $P < 0,001$ в плазме крови; 20,1 усл.ед. \pm 0,42; $P < 0,05$ в эритроцитах и 35,1 усл.ед. \pm 0,63; $P < 0,001$ в моче) с возвращением к норме перед выпиской из стационара (8,9 усл.ед. \pm 0,25; $P > 0,05$ в плазме крови; 19,1 усл.ед. \pm 0,3; $P > 0,05$ в эритроцитах и 30,5 усл.ед. \pm 0,43; $P > 0,05$ в моче).

Концентрация ВН и СММ в плазме крови, эритроцитах и моче у всех больных псориазом не зависимо от наличия ХГС была максимально повышена по отношению к здоровым в прогрессирующей стадии рецидива (при поступлении в стационар) у подавляющего большинства больных во всех исследованных жидкостях организма, что свидетельствовало о накоплении токсических веществ в биологических жидкостях пациентов в этом периоде.

Так, в плазме крови уровень ВН и СММ в среднем был $14,3 \text{ усл.ед.} \pm 0,35$; $P < 0,001$, в эритроцитах – $25,3 \text{ усл.ед.} \pm 1,2$; $P < 0,001$ и $58,1 \text{ усл.ед.} \pm 1,43$; $P < 0,001$ – в моче (рис. 4–9).

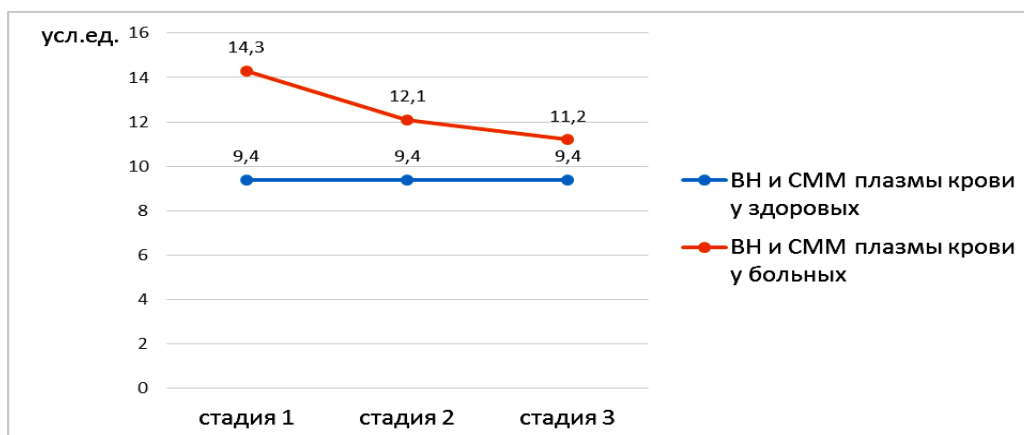


Рис. 4. Уровень ВН и СММ у больных псориазом в плазме крови в зависимости от стадии рецидива псориаза

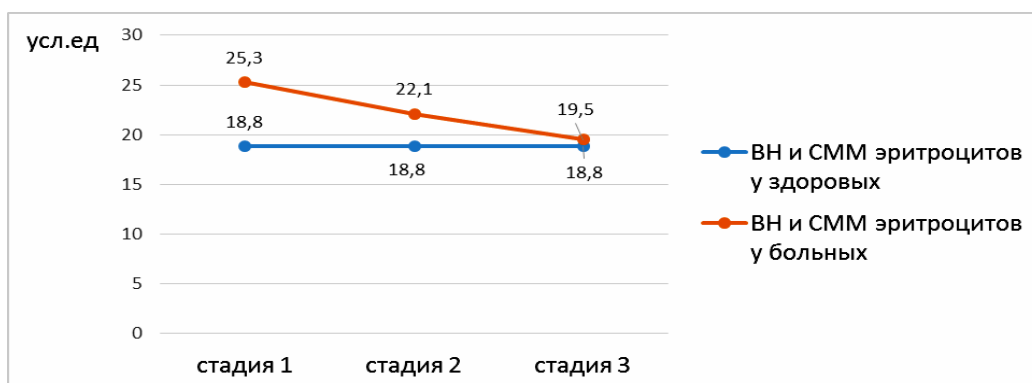


Рис. 5. Уровень ВН и СММ у больных псориазом в эритроцитах в зависимости от стадии рецидива псориаза

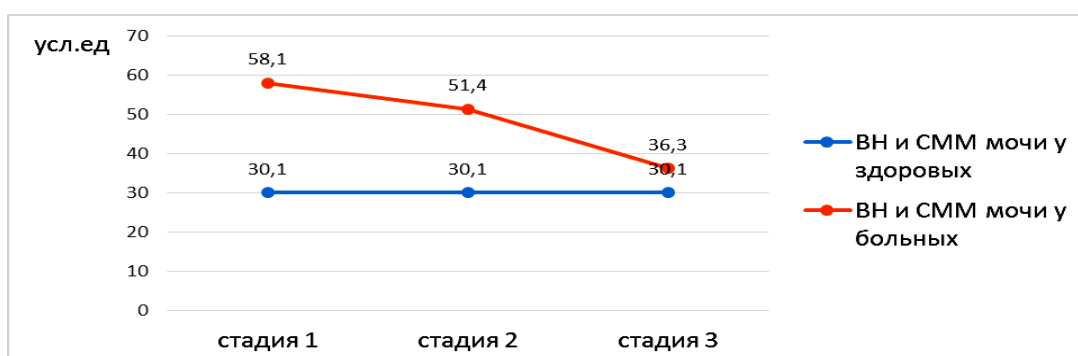


Рис. 6. Уровень ВН и СММ у больных псориазом в моче в зависимости от стадии рецидива псориаза

При сравнении двух групп больных псориазом в зависимости от наличия ХГС оказалось, что более выраженные изменения изучаемых показателей были в группе больных псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С (16,2 усл.ед. \pm 0,4; $P < 0,001$; $P_2 < 0,001$ против 13,8 усл.ед. \pm 0,3; $P < 0,001$; $P < 0,001$; $P_2 < 0,001$ – в плазме крови; 26,1 усл.ед. \pm 1,1; $P < 0,001$; $P_2 < 0,001$ против 24,2 усл.ед. \pm 1,2; $P < 0,001$ – в эритроцитах; 63,4 усл.ед. \pm 1,6; $P < 0,001$; $P_2 < 0,001$ против 52,2 усл.ед. \pm 1,4; $P < 0,001$ – в моче) (табл. 10; рис. 7–9).

Таблица 10

Уровень ВН и СММ в биологических жидкостях организма у больных псориазом в зависимости от стадии рецидива и наличия ХГС (усл.ед.)

Группа обследованных	Период исследования	Кол-во (n)	Исследуемая среда		
			Плазма крови (X \pm m)	Эритроциты (X \pm m)	Моча (X \pm m)
Контроль		25	9,4 \pm 0,21	18,8 \pm 0,30	30,1 \pm 0,41
Больные псориазом + ХГС	I	48	16,2 \pm 0,4 $P < 0,001$ $P_2 < 0,001$	26,1 \pm 1,1 $P < 0,001$ $P_2 < 0,001$	63,4 \pm 1,6 $P < 0,001$ $P_2 < 0,001$
	II	48	14,4 \pm 0,32 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$	22,3 \pm 1,18 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	52,3 \pm 1,7 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$
	III	48	12,3 \pm 0,38 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	20,2 \pm 1,19 $P < 0,01$ $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	42,4 \pm 1,5 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Больные псориазом	I	45	13,8 \pm 0,3 $P < 0,001$	24,2 \pm 1,2 $P < 0,001$	52,2 \pm 1,4 $P < 0,001$
	II	45	12,9 \pm 0,37 $P < 0,001$ $P_1 > 0,05$	22,1 \pm 0,93 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$	50,7 \pm 1,6 $P < 0,001$ $P_1 < 0,05$
	III	45	10,2 \pm 0,41 $P < 0,01$ $P_1 < 0,001$	19,1 \pm 1,3 $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$	30,7 \pm 1,35 $P > 0,05$ $P_1 < 0,001$

Примечание: здесь и в других таблицах периоды исследования соответствуют: I – прогрессирующей стадии рецидива псориаза, II – стационарной стадии рецидива псориаза и III – регрессирующей стадии рецидива псориаза; P- достоверность различий по отношению к здоровым; P1 – достоверность различий по отношению к предыдущей стадии; P2 – по отношению к пока-

затем у больных без ХГС; а в табл. 11, 13, 21, 23, 30, 31, 32, 33 P3 – по отношению к показателям при среднетяжелом течении заболевания; P4 – по отношению к показателям у больных, получавших бициклол

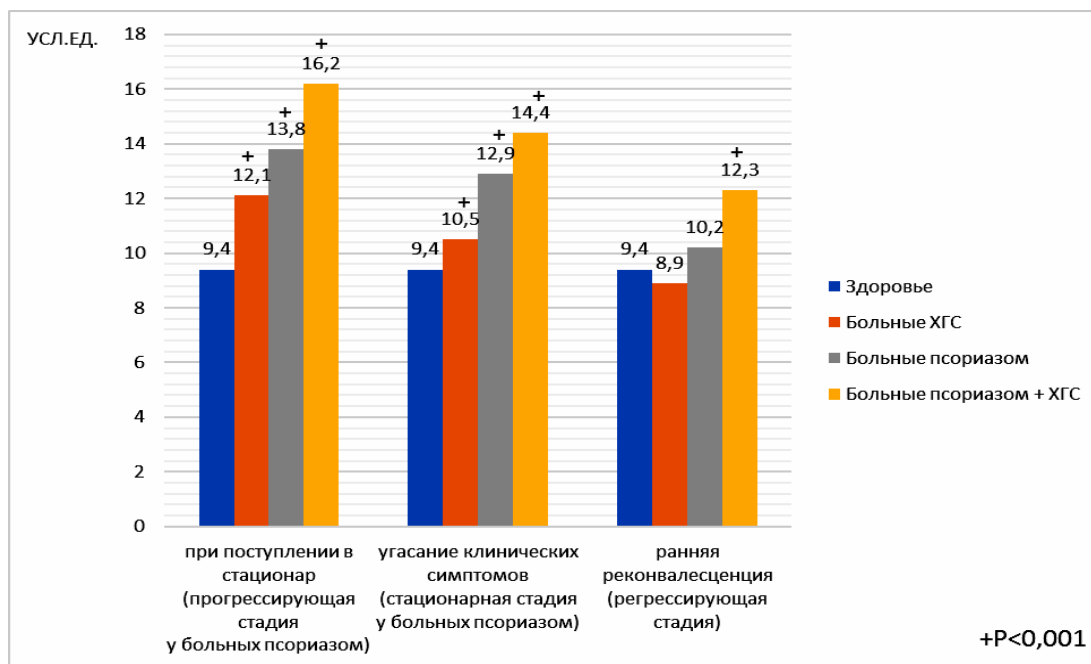


Рис. 7. Уровень Вн и СММ (усл.ед.) в плазме крови у обследованных больных при поступлении в стационар

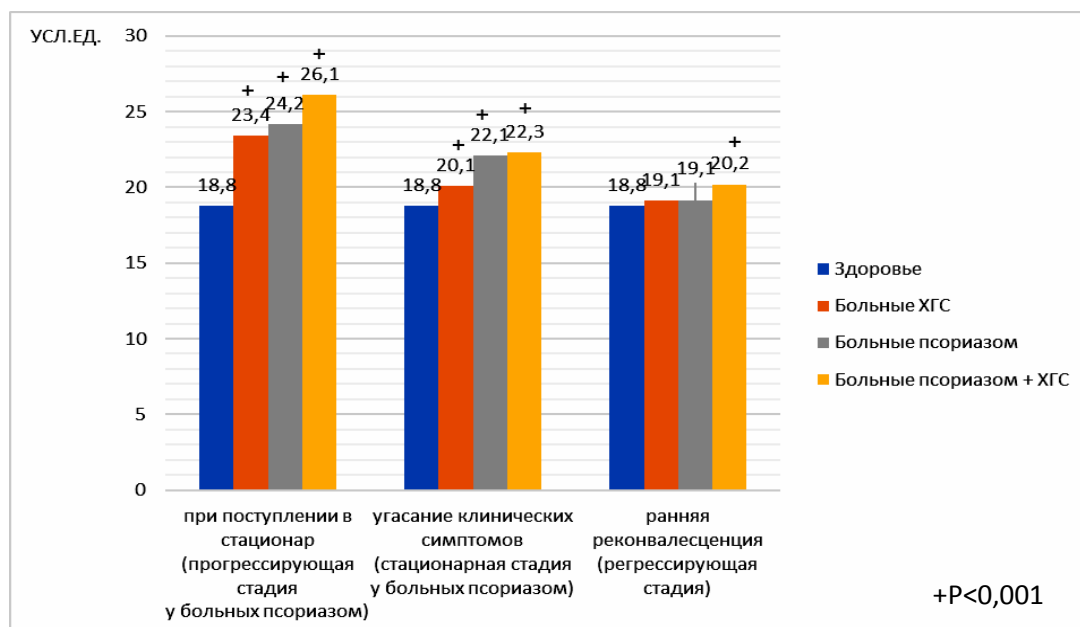


Рис. 8. Уровень Вн и СММ (усл.ед.) в эритроцитах у обследованных больных при поступлении в стационар

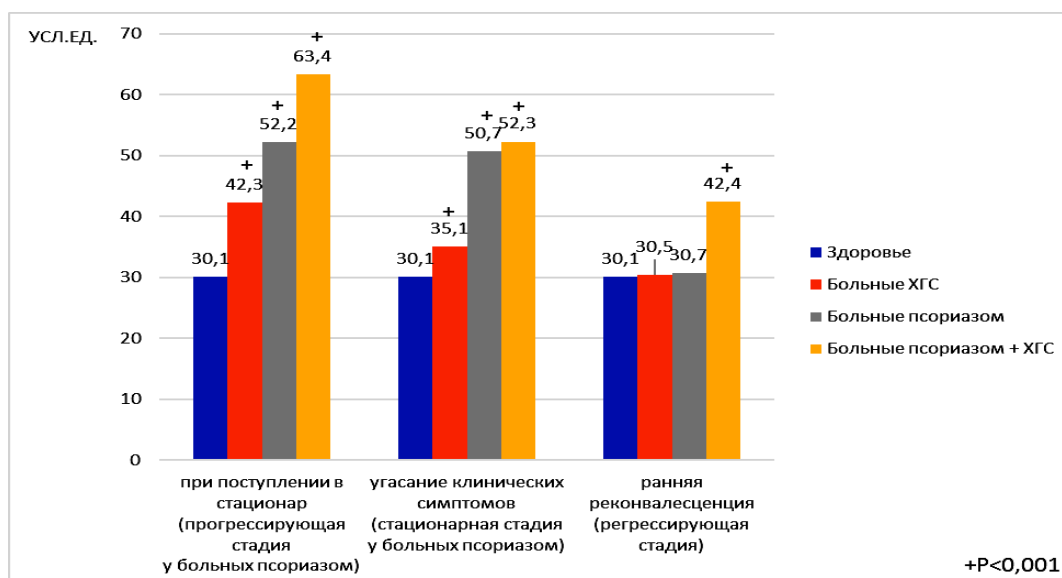


Рис. 9. Уровень ВН и СММ (усл.ед.) в моче у обследованных больных при поступлении в стационар

В ходе лечения при улучшении состояния больных псориазом, уменьшении высыпаний (во втором периоде исследования), уровень ВН и СММ статистически значимо снижался относительно предыдущего периода в среднем у всех больных в плазме крови, эритроцитах и моче, однако оставались выше, чем показатели у здоровых (в плазме крови уровень ВН и СММ в среднем был $12,1 \text{ усл.ед.} \pm 0,2$, $P < 0,001$, в эритроцитах – $22,1 \text{ усл.ед.} \pm 1,1$; $P < 0,001$ и $51,4 \text{ усл.ед.} \pm 1,2$; $P < 0,001$ – в моче).

При этом, в группе больных, имеющих ХГС и в этом периоде уровень ВН и СММ был в среднем достоверно выше показателя у больных без сопутствующего гепатита в плазме крови, а в эритроцитах и моче не имел достоверных различий (табл. 10).

Перед выпиской из стационара в регрессирующей стадии рецидива наблюдалось дальнейшее достоверное по отношению к предыдущему периоду снижение уровня изученных показателей с возвращением к нормальным значениям в эритроцитах ($19,5 \text{ усл.ед.} \pm 1,5$; $P > 0,05$), а в плазме крови ($11,2 \text{ усл.ед.} \pm 0,17$, $P < 0,001$) и моче ($36,3 \text{ усл.ед.} \pm 1,3$; $P < 0,001$) в среднем оставался выше показателя у здоровых.

Эта динамика была более выражена в группе больных с сопутствующим ХГС и в этом случае нормализации изученных показателей не происходило ни в одной из исследованных жидкостей организма больных (табл. 10).

Изучали зависимость уровня веществ низкой и средней молекулярной массы от тяжести течения заболевания у больных ХГС на фоне рецидива псориаза. Было обнаружено, что более выраженные изменения уровня ВН и СММ наблюдались при тяжелом, а наименее – при легком течении рецидива во всех исследованных жидкостях организма.

У больных с легким течением в прогрессирующей стадии рецидива наблюдалось повышение ВН и СММ, при этом полученные значения были выше, чем у здоровых, но ниже, чем у больных со среднетяжелым течением (табл. 11).

Таблица 11

Содержание ВН и СММ (усл.ед.) в биологических жидкостях организма у больных ХГС на фоне псориаза в зависимости от тяжести течения рецидива

Степень тяжести	Период исслед.	N	Плазма крови (X ±m)	Эритроциты (X ±m)	Моча (X ±m)
	З.	25	9,4±0,21	18,8±0,3	30,1±0,41
Легкое течение	I	4	11,3±0,9 P<0,05 P3<0,001	22,2±1,00 P<0,001 P3<0,001	44,5±2,51 P<0,001 P3<0,001
	II	4	9,9±0,78 P>0,05 P3<0,001	19,1±1,9 P>0,05 P3<0,001	31,2±1,4 P>0,05 P3<0,001
	III	4	8,9±0,68 P>0,05 P3<0,001	18,2±0,7 P>0,05 P3>0,05	29,7±1,5 P>0,05 P3>0,05
Среднетяжелое	I	30	15,5±0,44 P<0,001 –	24,9±1,1 P<0,001 –	57,2±1,6 P<0,001 –
	II	30	12,2±0,37 P<0,001 –	21,8±1,2 P<0,001 –	51,3±1,7 P<0,001 –
	III	30	12,1±0,32 P<0,001 –	19,3±0,95 P>0,05 –	32,7±1,5 P>0,05 –
Тяжелое	I	14	17,9±0,6 P<0,001 P3<0,001	29,7±2,00 P<0,001 P3<0,001	68,2±1,6 P<0,001 P3<0,001
	II	14	15,3±0,8 P<0,001 P3 <0,001	23,3±2,15 P<0,001 P3>0,05	53,5±1,8 P<0,001 P3>0,05
	III	14	12,6±0,65 P<0,001 P3>0,05	24,1±1,4 P<0,001 P3<0,001	44,8±1,4 P<0,001 P3<0,001

Во второй стадии рецидива у больных с легким течением наблюдалось возвращение изучаемых показателей к нормальному уровню во всех средах. (табл. 11).

При среднетяжелом течении рецидива в прогрессирующей стадии наблюдалась аналогичная динамика изучаемого показателя с максимальным подъемом в этой стадии. В стационарной стадии заболевания происходило снижение изучаемого показателя во всех исследованных средах, однако он оставался достоверно выше соответствующего показателя у здоровых. Нормализация уровня ВН и СММ происходила в регрессирующей стадии в эритроцитах и моче, а в плазме крови и в этой стадии оставалась выше, чем у здоровых (табл. 11).

Наиболее высокие показатели уровня ВН и СММ наблюдались у больных с тяжелым течением заболевания в прогрессирующей стадии. Полученные показатели были выше, чем у больных со среднетяжелым и легким течением во всех средах. Во второй стадии рецидива псориаза уровень ВН и СММ снижался, но не достигал нормы во всех исследованных жидкостях.

В регрессирующей стадии рецидива псориаза у больных с тяжелым течением заболевания, уровень изучаемых показателей оставался достоверно выше, чем у здоровых в плазме крови, эритроцитах и моче.

Итак, нами было показано, что у больных ХГС, псориазом и псориазом в сочетании с ХГС при поступлении в стационар наблюдалось максимальное повышение уровня ВН и СММ во всех исследованных жидкостях организма. Наиболее высокие показатели отмечались в этом периоде у больных с сочетанием псориаза и хронического вирусного гепатита С, что соответствует литературным данным о том, что эти два заболевания отягощают течение друг друга, усиливая синдром интоксикации [73]. У больных ХГС на фоне псориаза степень накопления токсических веществ в биологических жидкостях зависел от стадии рецидива и степени тяжести патологического процесса.

4.1.2. Олигопептиды в биологических жидкостях обследованных больных

Уровень ОП изучали у больных хроническим гепатитом С и псориазом в различных периодах пребывания в стационаре и стадиях рецидива псориаза. Олигопептиды – это органические молекулы, состоящие из небольшого числа остатков аминокислот, соединенных амидными (пептидными) связями, обычно состоит из 15–20 аминокислот [86].

ОП определяли в плазме крови, эритроцитах и моче у 35 больных хроническим вирусным гепатитом С без псориаза и у 93 пациентов с псориазом в различных периодах рецидива, при этом у 48 из них псориаз протекал на фоне хронического вирусного гепатита С.

У больных ХГС было выявлено максимальное повышение изучаемого показателя при поступлении в стационар у большинства пациентов во всех исследованных биологических средах организма (в плазме крови $0,6 \text{ г/л} \pm 0,012$, $P < 0,001$; в эритроцитах $0,75 \text{ г/л} \pm 0,022$, $P < 0,001$; в моче $6,1 \text{ г/л} \pm 0,18$, $P < 0,001$) (рис. 13–15). На 6–8 день пребывания в стационаре, в результате проводимых терапевтических мероприятий и параллельно улучшению общего самочувствия больных происходило снижение уровня олигопептидов в среднем у всех больных этой группы (в плазме крови $0,54 \text{ г/л} \pm 0,013$, $P < 0,001$; в эритроцитах $0,7 \text{ г/л} \pm 0,02$, $P > 0,05$; в моче $5,5 \text{ г/л} \pm 0,15$, $P < 0,001$). В среднем возвращение к нормальным показателям наблюдалось в периоде ранней реконвалесценции у всех пациентов во всех исследованных жидкостях организма больных (в плазме крови $0,34 \text{ г/л} \pm 0,015$, $P > 0,05$; в эритроцитах $0,64 \text{ г/л} \pm 0,018$, $P > 0,05$; в моче $4,0 \text{ г/л} \pm 0,2$, $P > 0,05$).

При изучении данного показателя у всех больных псориазом, не зависимо, от наличия сопутствующего ХГС, было выявлено его повышение по отношению к здоровым в прогрессирующей стадии рецидива (при поступлении в стационар) в плазме крови ($0,69 \text{ г/л} \pm 0,01$; $P < 0,001$) эритроцитах ($0,85 \text{ г/л} \pm 0,03$; $P < 0,001$) и моче ($7,2 \text{ г/л} \pm 0,15$; $P < 0,001$) (рис. 10–12).

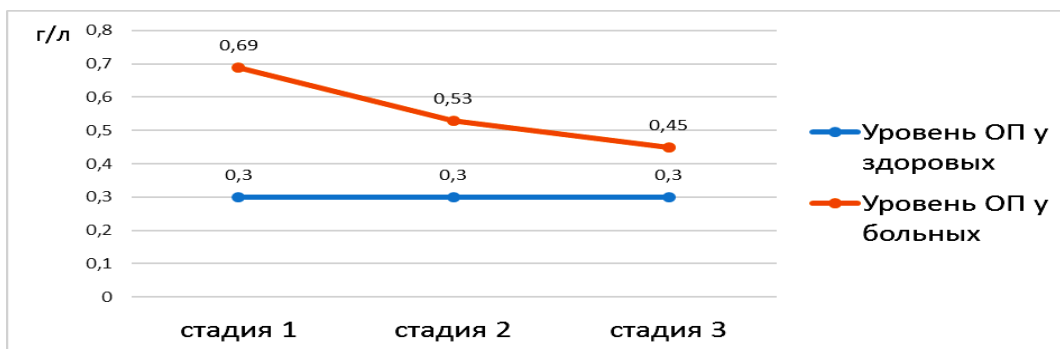


Рис. 10. Уровень ОП в плазме крови в зависимости от стадии рецидива псориаза

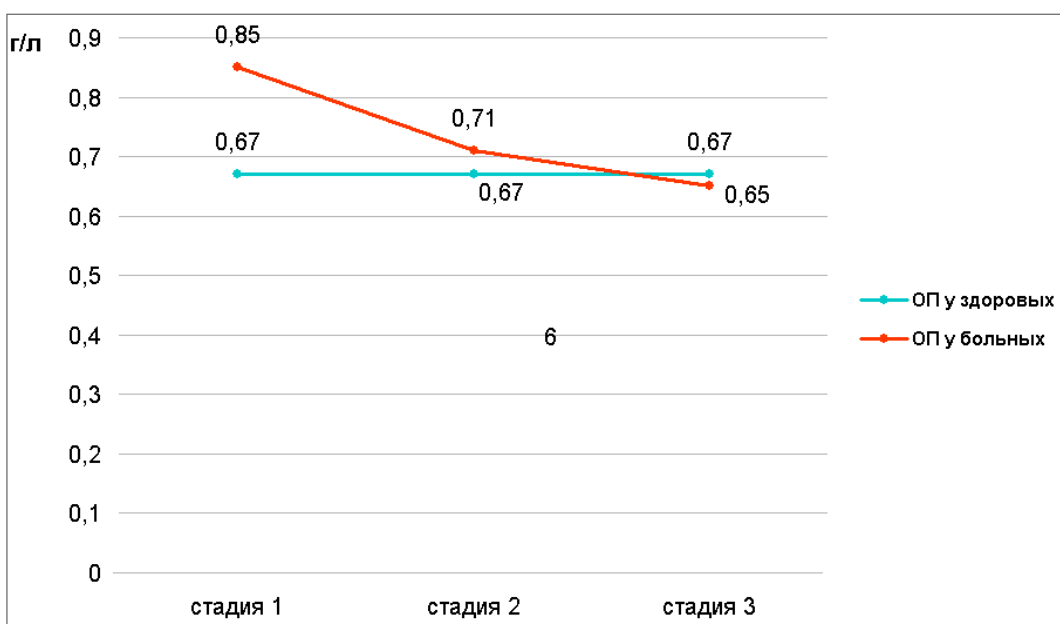


Рис. 11. Уровень ОП в эритроцитах в зависимости от стадии рецидива псориаза

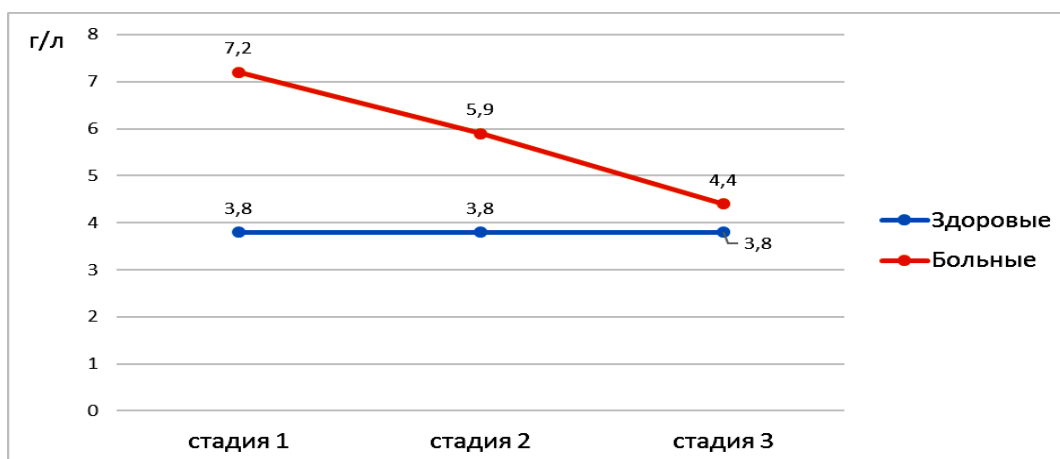


Рис. 12. Уровень ОП в моче в зависимости от стадии рецидива псориаза

При разделении больных псориазом на две группы в зависимости от наличия сопутствующего ХГС оказалось, что более высокие цифры этого показателя наблюдались в группе больных псориазом на фоне ХГС (0,76 г/л \pm 0,017; $P < 0,001$; $P_2 < 0,001$; против 0,64 г/л \pm 0,015; $P < 0,001$ – в плазме крови; 0,89 г/л \pm 0,021; $P < 0,001$; $P_2 < 0,05$ против 0,8 г/л \pm 0,021; $P < 0,001$ – в эритроцитах; 7,8 г/л \pm 0,13; $P < 0,001$; $P_2 < 0,001$ против 6,7 г/л \pm 0,17; $P < 0,001$ – в моче) (рис. 13–15; табл. 12).

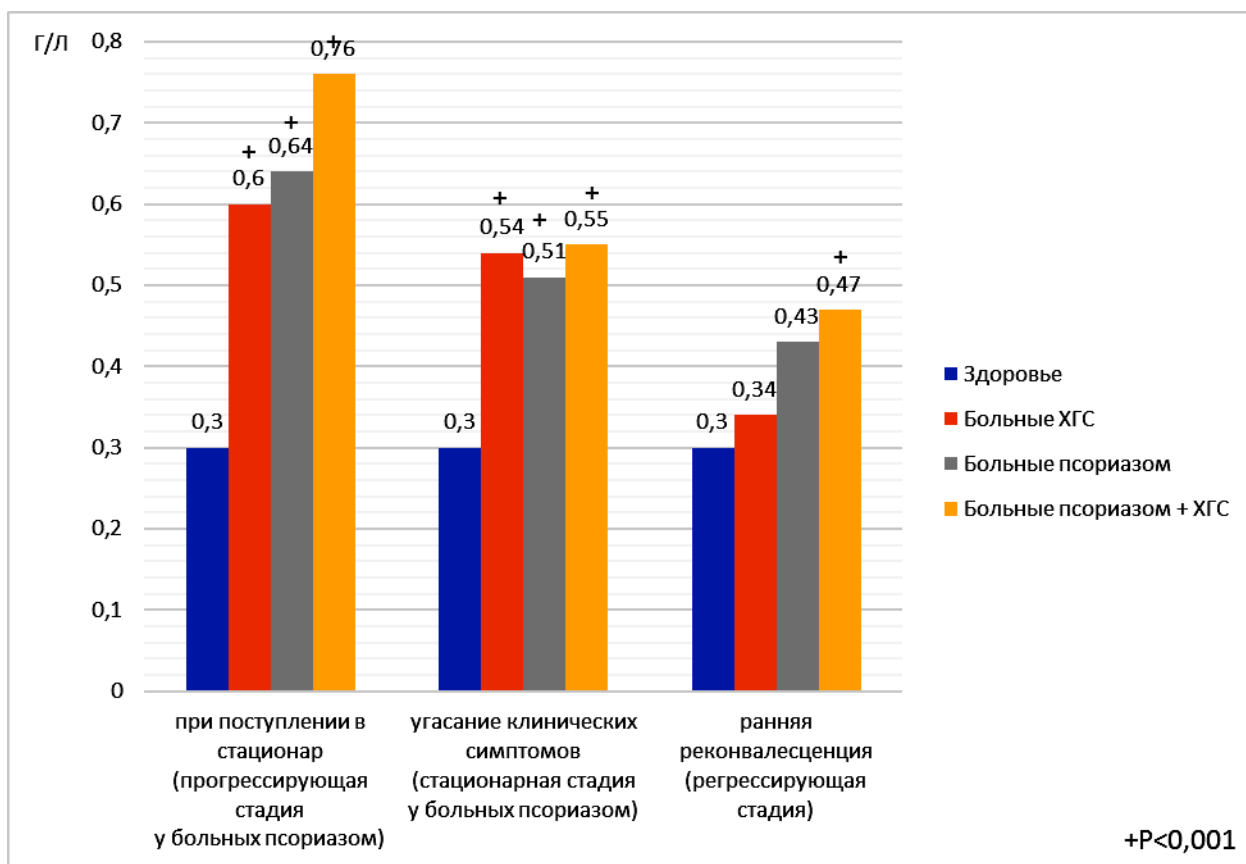


Рис. 13. Уровень ОП (г/л) в плазме крови у обследованных больных при поступлении в стационар

В стационарной стадии уровень ОП снижался во всех средах – в плазме крови (0,53 г/л \pm 0,02; $P < 0,001$), эритроцитах (0,71 г/л \pm 0,02; $P < 0,05$) и моче (5,9 г/л \pm 0,02; $P < 0,001$) (рис. 10–12).

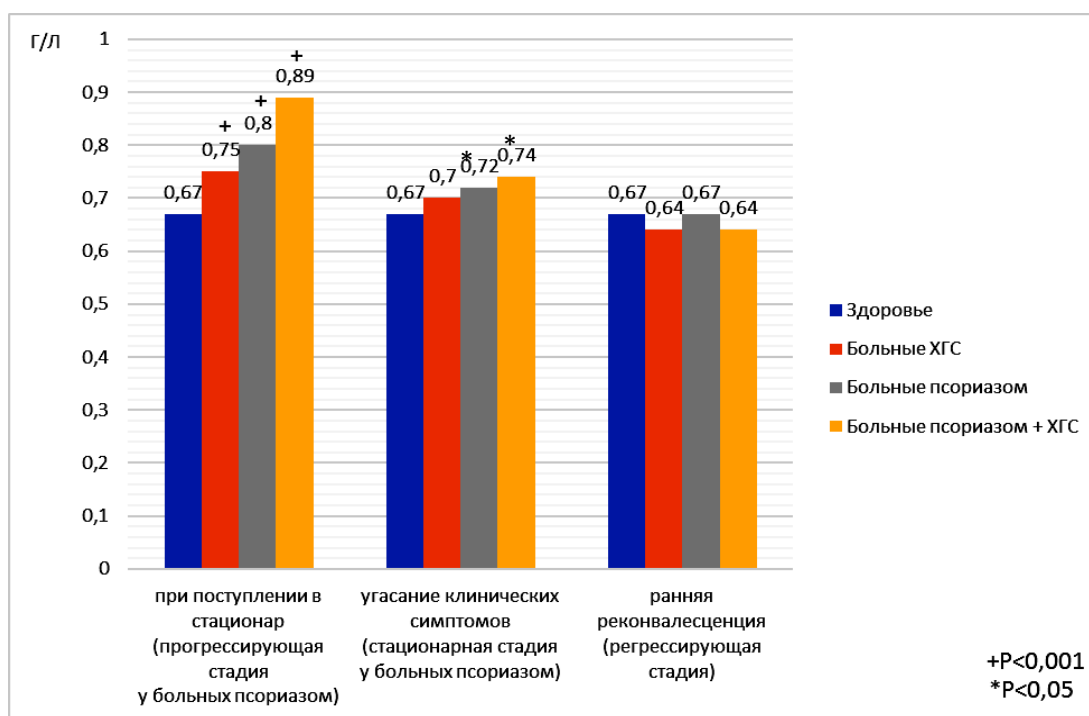


Рис. 14. Уровень ОП (г/л) в эритроцитах у обследованных больных при поступлении в стационар

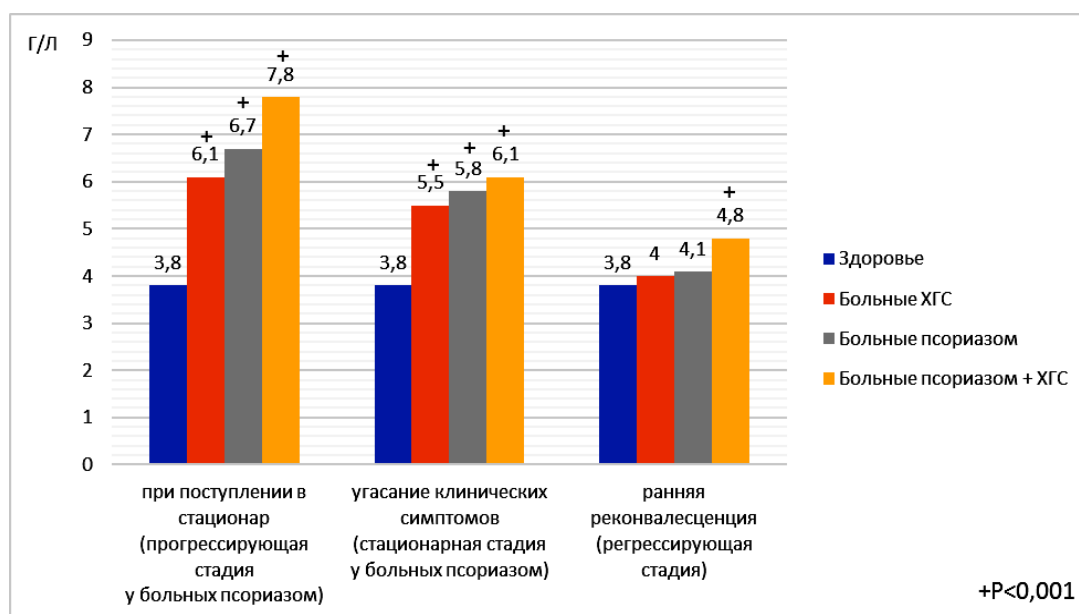


Рис. 15. Уровень ОП (г/л) в моче у обследованных больных при поступлении в стационар

В регрессирующей стадии рецидива псориаза наблюдалось дальнейшее снижение изученного показателя с нормализацией в эритроцитах ($0,65 \text{ г/л} \pm 0,025$; $P > 0,05$). В плазме крови ($0,45 \text{ г/л} \pm 0,015$; $P < 0,001$) и моче ($4,4 \text{ г/л} \pm 0,18$;

$P < 0,05$) уровень ОП, по-прежнему, превышал показатель у здоровых. Это, по-видимому, свидетельствует о незавершенности патологического процесса в этом периоде заболевания (рис. 10–12).

Таблица 12

Уровень олигопептидов в биологических жидкостях организма больных псориазом в зависимости от стадии рецидива и наличия ХГС (г/л)

Группа обследованных	Период исследования	Кол-во (n)	Исследуемая среда		
			Плазма крови (X±m)	Эритроциты (X±m)	Моча (X±m)
Контроль		25	0,3±0,01	0,67±0,012	3,8±0,08
Больные псориазом	I	45	0,64±0,015 P<0,001	0,8 ±0,021 P<0,001	6,7±0,17 P<0,001
	II	45	0,51±0,012 P<0,001 P1<0,001	0,72±0,025 P<0,05 P1<0,05	5,8±0,13 P<0,001 P1<0,001
	III	45	0,43±0,01 P<0,001 P1<0,001	0,67±0,02 P>0,05 P1>0,05	4,1±0,19 P>0,05 P1<0,001
Больные псориазом + ХГС	I	48	0,76±0,017 P<0,001 P2<0,001	0,89 ±0,021 P<0,001 P2<0,001	7,8±0,13 P<0,001 P2<0,001
	II	48	0,55±0,023 P<0,001 P1<0,001 P2>0,05	0,74 ±0,03 P<0,05 P1<0,001 P2>0,05	6,1±0,21 P<0,001 P1 <0,001 P2>0,05
	III	48	0,47±0,021 P<0,001 P1<0,01 P2>0,05	0,64±0,031 P>0,05 P1<0,05 P2>0,05	4,8±0,2 P<0,001 P1<0,001 P2<0,01

У больных псориазом без ХГС в эритроцитах и моче уровень ОП в результате проведенного лечения возвращался к норме перед выпиской из стационара, а в плазме крови оставался выше (табл. 12). У больных псориазом с ХГС концентрация ОП и в регрессирующей стадии рецидива оставалась выше показателя у здоровых во всех исследованных жидкостях, кроме в эритроцитах, будучи достоверно выше показателей, чем у больных без сопутствующего гепатита (табл. 12).

При изучении зависимости уровня олигопептидов от степени тяжести заболевания было обнаружено, что максимальный подъем концентрации этого показателя в стадии прогрессирования наблюдался при тяжелом течении рецидива псориаза на фоне ХГС во всех исследованных жидкостях организма, а минимальный – при легком (табл. 13).

Таблица 13

Содержание олигопептидов (г/л) в биологических жидкостях организма у больных псориазом и ХГС в зависимости от тяжести течения заболевания

Степень тяжести	Период исслед.	N	Плазма крови (X ±m)	Эритроциты (X ±m)	Моча (X ±m)
	З.	25	0,3±0,01	0,67±0,012	3,8±0,08
Легкое течение	I	4	0,52±0,03 P<0,001 P3<0,001	0,75±0,066 P<0,001 P3<0,001	4,6±0,4 P<0,001 P3<0,001
	II	4	0,35±0,02 P<0,001 P3<0,001	0,67±0,054 P>0,05 P3>0,05	3,8±0,3 P>0,05 P3<0,001
	III	4	0,3±0,022 P>0,05 P3<0,001	0,62±0,033 P>0,05 P3>0,05	3,6±0,24 P>0,05 P3>0,05
Среднетяжелое	I	30	0,71±0,04 P<0,001 –	0,85 ±0,04 P<0,001 –	7,2±0,32 P<0,001 –
	II	30	0,5±0,032 P<0,001 –	0,8±0,05 P<0,01 –	5,8±0,3 P<0,001 –
	III	30	0,42±0,04 P<0,01 –	0,63±0,05 P>0,05 –	4,2±0,36 P>0,05 –
Тяжелое	I	14	0,82±0,042 P<0,001 P3<0,001	0,97 ±0,035 P<0,001 P3<0,001	8,4±0,3 P<0,001 P3<0,001
	II	14	0,58±0,03 P<0,001 P3>0,05	0,78±0,04 P<0,01 P3>0,05	6,8±0,31 P<0,001 P3<0,05
	III	14	0,51±0,03 P<0,001 P3>0,05	0,68±0,06 P>0,05 P3>0,05	5,1±0,24 P<0,001 P3<0,05

В периоде угасания клинических симптомов у больных с легким течением уровень ОП снижался и при этом наблюдалась нормализация его уровня в

эритроцитах и моче. В плазме крови уровень ОП приходил к нормальным показателям перед выпиской из стационара (табл. 13).

При угасании клинических симптомов и улучшении самочувствия больных в стационарной стадии рецидива при среднетяжелом течении уровень ОП снижался во всех исследованных жидкостях с нормализацией в эритроцитах и моче в регрессирующей стадии рецидива. В плазме крови и при выписке из стационара этот показатель не возвращался к норме (табл. 13).

При тяжелом течении заболевания в стационарной стадии уровень ОП снижался во всех средах и нормализовался в эритроцитах в регрессирующей стадии рецидива псориаза, оставаясь при этом выше нормы в плазме крови и моче (табл. 13).

Итак, оказалось, что уровень олигопептидов в биологических жидкостях обследованных нами больных зависел от наличия у больных хроническим гепатитом С сопутствующего псориаза, от стадии его рецидива и от степени тяжести патологического процесса. Максимальные концентрации олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче у обследованных больных наблюдались при сочетании поражения печени и кожи при ХГС и псориазе, в прогрессирующей стадии псориаза и у больных с тяжелым течением заболевания.

4.1.3. Стадии эндогенной интоксикации у обследованных больных

Итак, при сочетанном поражении печени и кожи при хроническом вирусном гепатите, протекающим на фоне псориаза, что довольно часто во врачебной практике, происходит накопление токсических субстратов эндогенной и экзогенной природы [86].

М.Я. Малаховой (1995) было предложено рассчитывать различные коэффициенты, которые отражают соотношение содержания ВН и СММ и ОП в различных средах организма. Это позволяет оценить эффективность выведения токсических субстратов органами детоксикации, а также выделять стадии эндогенной интоксикации, что может дать дополнительную интегральную информацию о развивающемся у больных эндотоксикозе.

Коэффициенты интоксикации и интегральный индекс интоксикации (ИИ) по общеизвестным формулам вычислялись у 87 больных псориазом, у 48 из которых наблюдался сопутствующий ХГС минимальной биохимической активности. ИИ рекомендуют рассчитывать с целью адекватной оценки тяжести развившегося интоксикационного синдрома [6].

Больных обследовали в стадиях рецидива псориаза. У части больных проводили расчет отношения шансов для оценки прогностического значения ИИ для развития ранних рецидивов заболевания.

При помощи вычисленных коэффициентов (табл. 14) мы смогли оценить стадию эндогенной интоксикации. Было выявлено, что у большинства больных псориазом в остром периоде рецидива имелась вторая стадия эндогенной интоксикации (стадия накопления токсинов). Во втором периоде рецидива псориаза у пациентов имелись показатели стадии эндогенной интоксикации (стадия компенсации).

Таблица 14

Коэффициенты интоксикации у обследованных больных (усл.ед.)

Выч-й коэфф.	Группа обсл-х	Период исслед.	n	X ±m	P
К1 (усл.ед.)	Здоровые	–	25	0,5 ± 0,02	–
	Больные псориазом и псориазом + ХГС	I	87	0,47 ± 0,006	>0,05
		II	87	0,64 ± 0,008	<0,001
		III	87	0,51 ± 0,007	>0,05
К2 (усл.ед.)	Здоровые	–	25	1,0 ± 0,4	–
	Больные псориазом и псориазом + ХГС	I	87	1,4 ± 0,09	>0,05
		II	87	1,9 ± 0,08	<0,001
		III	87	1,1 ± 0,09	>0,05
К3 (усл.ед.)	Здоровые	–	25	4,0 ± 0,5	–
	Больные псориазом и псориазом + ХГС	I	87	4,7 ± 0,1	>0,05
		II	87	5,8 ± 0,12	<0,001
		III	87	5,1 ± 0,09	>0,05

У больных ХГС и псориазом наблюдалось развитие третьей стадии эндогенной интоксикации ($K1-0,71\pm0,006$; $K2-0,82\pm0,05$; $K3-4,1\pm0,06$) (стадии декомпенсации) в остром периоде рецидива, которая характеризуется напряжением компенсаторных сил организма с развитием декомпенсации многих жизненных функций, когда органы детоксикации не справляются и, на фоне накопления токсических веществ, не происходит их полноценная элиминация. Таким больным проводились дезинтоксикационные мероприятия. В результате лечебных мероприятий у больных этой группы в стационарной стадии рецидива происходило снижение изученных показателей с возвращением к норме перед выпиской из стационара.

Итак, у больных псориазом в прогрессирующей стадии рецидива на фоне яркой клинической картины имелась вторая стадия эндогенной интоксикации. Затем, в результате проводимой терапии, в стационарной стадии рецидива стадия накопления токсинов переходила в т.н. стадию компенсации. У больных ХГС и псориазом мы нередко наблюдали стадию декомпенсации в прогрессирующей стадии рецидива. Клиническая картина у этих больных была более выражена и рецидив протекал тяжелее.

У части больных мы вычисляли интегральный индекс интоксикации (М.Я. Малахова, 1995). ИИ позволяет одновременно оценивать ВН и СММ, и ОП в плазме крови и гликокаликсе эритроцитов.

Оказалось, что максимальные показатели ИИ наблюдались в прогрессирующей стадии рецидива псориаза, в стационарной стадии происходило его снижение с достижением значений у здоровых в регрессирующей стадии (рис. 16; табл. 15).



Рис. 16. Интегральный индекс (усл.ед.) интоксикации у обследованных больных

Таблица 15

Интегральный индекс интоксикации у обследованных больных (усл.ед.)

Группа обследованных	Период исслед.	N	X ±m	P
Здоровые	–	25	15,4±0,21	–
Больные псориазом и псориазом + ХГС	I	87	27,5±0,25	<0,001
	II	87	19,3±0,2	<0,001
	III	87	15,3±0,18	>0,05

Следует отметить, что у больных с тяжелым течением заболевания, имеющих неблагоприятный преморбидный фон в виде ХГС, интегральный индекс интоксикации в регрессирующей стадии был достоверно выше нормальных показателей ($18,9 \pm 0,17$, $p < 0,001$). В связи с этим у нас возник вопрос о том, что не является ли такой показатель, как ИИ прогностическим относительно развития ранних рецидивов псориаза? Для ответа на этот вопрос мы вычисляли такой статистический показатель, используемый в эпидемиологических исследованиях, как «отношение шансов».

У 48 больных ХГС и псориазом подсчитывали интегральный индекс интоксикации в динамике рецидива, во время пребывания в стационаре и через 6 месяцев после выписки из него. У 25 больных в регрессирующей стадии ИИ не приходил к норме, а у 23 больных – не отличался от показателя у здоровых. У 30 человек из числа наблюдаемых в течение 6 месяцев наблюдалось развитие рецидивов.

Учитывая эти данные, мы строили таблицу сопряженности и по известным формулам [90] проводили вычисление отношения шансов (OR). Оценивали значение OR как неблагоприятный прогностический фактор (фактор риска раннего рецидивирования), если это значение оказывалось больше единицы (табл. 16).

Таблица 16

Расчет отношения шансов (OR)

Обследованные группы больных	ИИ > N в периоде ранней реконвалесценции	ИИ = N в периоде ранней реконвалесценции	Всего (человек)
Группа больных с развившимися рецидивами псориаза	A=18	B=12	30
Группа больных без рецидивов псориаза	C=7	D=11	18
Всего (человек)	25	23	48

Примечание: N – нормальный показатель

Шанс воздействия ИИ> N в стадии регрессирования = $18/12=1,5$

Шанс воздействия ИИ=N в стадии регрессирования = $7/11=0,64$

$OR=1,5/0,64=2,34$, таким образом OR больше единицы

Из приведенной таблицы сопряженности (табл. 16) следует, что повышенные значения интегрального индекса интоксикации у обследованных

больных в стадии регрессирования рецидива псориаза является фактором риска для развития ранних рецидивов.

В результате проведенных исследований было выявлено, что 2 стадия эндогенной интоксикации в стадии прогрессирования имела у большинства больных псориазом, а у больных с сочетанием ХГС и псориаза наблюдалась 3 стадия, что требовало более интенсивной детоксикационной терапии.

Повышенный уровень ИИ в регрессирующей стадии рецидива псориаза является фактором риска для развития ранних рецидивов и его можно использовать в качестве прогностического критерия раннего рецидивирования псориаза.

Приведем несколько примеров.

Клинический пример 1. Больной А., 42 года, поступил в ГБУЗ КВД МЗ КБР 4.09.2017 г., а был выписан 20.09.2017 г.

Диагноз: основное заболевание: распространенный вульгарный псориаз, стационарная стадия, легкое течение;

сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит С, генотип 1в, минимальной активности, степень фиброза F2 по шкале METAVIR.

Анамнез. Впервые диагноз псориаза был выставлен в 2012 году. С тех пор наблюдаются рецидивы 1–2 раза в год, когда появляются высыпания на коже верхних и нижних конечностей, розового цвета, неоднородные, с чешуйками серебристо-желтого цвета.

Вирусный гепатит С (РНК вируса «+») был обнаружен у больного в 2011 году на стадии хронизации при сдаче крови на станции переливания крови. По поводу ХГС состоит на диспансерном учете в поликлинике и обследуется дважды в год, имеет низкую вирусную нагрузку. Периодически получает патогенетическое и симптоматическое лечение.

Жалобы при поступлении на высыпания в области верхних и нижних конечностей, тяжесть в правом подреберье.

Объективно: Состояние больного оценивается как удовлетворительное. Высыпания в виде симметричных папул и бляшек различной величины, от розового до красного цвета, очертания неровные, от 1 до 3 см в диаметре, некоторые по-

крыты наслоениями серебристо-белых среднепластинчатых чешуек. Псориагиче-ская триада положительная. Ногти кистей и стоп не изменены. PASI – 8 баллов.

Температура 36,6°. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 76 в 1', АД 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает из-под реберной дуги на 1 см, край плотный. Стул и диурез не нарушены.

При обследовании обнаружена не высокая вирусная нагрузка, трансами-назы и другие биохимические показатели в норме. В периферической крови и моче изменений не обнаружено.

В стационаре проводилось лечение: зиртек, тиосульфат натрия, а также гепатопротекторы, местно – 3 % салициловая мазь, флуцинар, диета с исклю-чением острой, жирной, жареной и копченой пищи.

В результате проведенного лечения состояние больного нормализова-лось, и он был выписан со значительным улучшением.

Во время пребывания в стационаре у больного трижды определяли уро-вень ВН и СММ и ОП в биологических жидкостях организма, вычисляли ко-эффициенты интоксикации и ИИ (рис. 17; табл. 17).

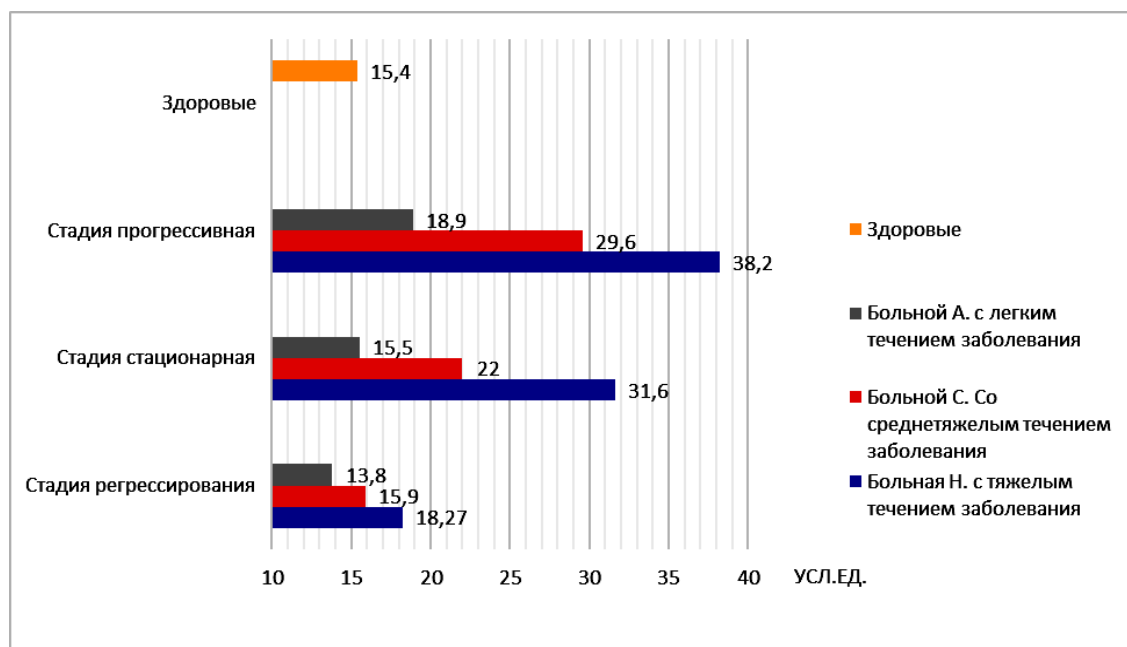


Рис. 17. Значения ИИ (усл.ед.) у обследованных больных в зависимости от степени тяжести

Показатели синдрома интоксикации у больного А.

День пребывания в стац-ре	Плазма		Эритроциты		Моча		К1 (усл. ед)	К2 (усл. ед)	К3 (усл. ед)	ИИ (усл. ед)
	ВН и СММ (усл. ед.)	ОП (г/л)	ВН и СММ (усл. ед.)	ОП (г/л)	ВН и СММ (усл. ед.)	ОП (г/л)				
1	10,2	0,45	20,1	0,71	40,4	5,2	0,5	1,33	4,2	18,9
8	9,8	0,3	19,3	0,65	39,9	4,4	0,5	1,37	4,4	15,5
15	9,6	0,29	18,3	0,6	40,1	4,5	0,52	1,43	5,0	13,8

Итак, в соответствии с полученными данными, у больного А. в прогрессирующей стадии псориаза наблюдалась вторая стадия эндогенной интоксикации (К1, К2 и К3 – были близки к норме). В стационарной стадии наблюдалась 1 стадия эндогенной интоксикации, что характеризовало успешную элиминацию токсических факторов из организма. ИИ в прогрессирующей стадии рецидива, при поступлении больного на стационарное лечение превышал показатель у здоровых, а в стадии регрессирования возвращался к норме, что сопровождалось улучшением состояния пациента, нормализацией остальных изученных показателей синдрома интоксикации. Больной был выписан из стационара со значительным улучшением (рис. 17; табл. 17).

Клинический пример 2. Больной С., 38 лет, находился на стационарном лечении в ГБУЗ КВД МЗ КБР с 13.08.18 г. по 3.09.18 г. с диагнозом:

основное заболевание: распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, среднетяжелое течение;

сопутствующее заболевание: хронический вирусный гепатит С, генотип 3а, минимальной активности, степень фиброза F1 по шкале METAVIR.

Анамнез. Болеет около 7 лет, когда спустя 2 недели после нервного стресса заметил появление высыпаний розово-красного цвета, покрытые белесоватыми чешуйками, которые располагались по всему кожному покрову. После консультации дерматолога был поставлен диагноз: «обыкновенный псориаз». Больной отмечает наличие рецидивов 2–3 раза в год в осенне-зимнее время. Неоднократно получал стационарное лечение.

Вирусный гепатит С (РНК вируса «+») был обнаружен у больного 5 лет назад. Заболевание связывает с лечением у стоматолога. По поводу ХГС состоит на диспансерном учете в поликлинике и обследуется дважды в год, периодически получает патогенетическое и симптоматическое лечение. Противовирусную терапию не получал из финансовых соображений.

При поступлении больной жаловался на интенсивные высыпания розово-красного цвета по всему телу, покрытые множеством чешуек серебристо-белого цвета и сопровождающиеся незначительным зудом, слабость, недомогание, чувство тяжести в правом подреберье.

Объективно: общее состояние средней тяжести. Поражение кожи хронического воспалительного характера. Сыпь локализуется преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей, поясице, нижней части живота; менее поражены волосистая часть головы, область груди, область за ушами. Сыпь довольно обильная. Папулы и бляшки имеют округлые и неправильные очертания, резко отграничены от окружающей здоровой кожи, склонны к слиянию. Сыпь носит симметричный характер, мономорфная, имеет вид плоских, плотноватой консистенции розово-красных папул и бляшек (первичные элементы), покрытых различного размера серебристо-белыми легко отпадающими чешуйками (вторичные элементы). Имеют размеры – от 5 мм до ладони взрослого человека. При поскабливании элементов – положительная псориатическая триада. Слизистые оболочки, волосы и ногтевые пластины не поражены. Индекс PASI 25 баллов.

Температура 36,8°. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС – 76 в 1'. АД 130/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, стул и диурез не нарушены. Печень выступает из-под реберной дуги на 2 см, край плотный. При обследовании обнаружена средняя вирусная нагрузка, трансаминазы повышены в два раза, другие биохимические показатели в норме. В периферической крови и моче изменений не обнаружено.

В стационаре больной получал следующую терапию: седативные средства (настойка пустырника, валерианы), антигистаминные препараты (кларитин, супрастин), витамины группы В, А, С, Е, дезинтоксикационная терапия,

гепатопротекторы. Местная терапия: мазь целестодерм-В 2 р. в день. Гипоаллергенная диета, ограничение острых, жирных, пряных, копченых блюд.

В стационарной стадии рецидива наблюдалось улучшение состояния больного, уменьшились проявления псориаза, нормализовались трансаминазы. Больной был выписан со значительным улучшением.

Показатели синдрома интоксикации у больного С. представлены в табл. 18 и на рис. 17.

Таблица 18

Показатели синдрома интоксикации у больного С.

День пребывания в стац-ре	Плазма		Эритроциты		Моча		К1 (усл. ед)	К2 (усл. ед)	К3 (усл. ед)	ИИ (усл. ед)
	ВН и СММ (усл. ед.)	ОП (г/л)	ВН и СММ (усл. ед.)	ОП (г/л)	ВН и СММ (усл. ед.)	ОП (г/л)				
1	13,6	0,65	24,4	0,85	43,3	6,8	0,5	1,14	4,6	29,6
10	11,7	0,51	22,3	0,72	44,2	6,3	0,52	1,3	5,1	22,0
21	10,2	0,4	19,1	0,62	33,6	5,1	0,53	1,15	5,1	15,9

Итак, у больного С. в прогрессирующей стадии псориаза наблюдалась вторая стадия эндогенной интоксикации – стадия накопления токсинов, что характеризовалось повышением содержания в биологических жидкостях больного уровня ВН и СММ и ОП, а также повышением интегрального индекса интоксикации. В результате проведенных лечебных мероприятий, параллельно улучшению состояния больного, обратному развитию кожных проявлений, нормализации трансаминаз, в стадии регрессирования, перед выпиской из стационара наблюдалась стадия компенсации эндогенной интоксикации. ИИ оставался выше нормы в стационарной стадии, а в стадии регрессирования не отличался от показателя у здоровых (рис. 17; табл. 18), что, по-видимому, также свидетельствовало о завершенности патологического процесса и переходе его в стадию ремиссии.

Клинический пример 3. Больная Н., 58 лет, находилась на лечении в ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» МЗ КБР с 6.06.18 г. по 9.07.18 г. с диагнозом:

основное заболевание: распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, тяжелое течение, псориатическая ониходистрофия кистей и стоп;

сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит С, генотип 1в, минимальной активности, степень фиброза F2 по шкале METAVIR, поверхностный гастрит, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность 0 стадии.

Жалобы при поступлении на резкую слабость, недомогание, псориатические высыпания по всему телу и на волосистой части головы, сопровождающиеся зудом, тяжесть в правом подреберье, тошноту.

Из анамнеза жизни: страдает хроническим часто рецидивирующим псориазом в течение 15 лет (3–4 рецидива в год). Причины настоящего рецидива указать не может. Диагноз хронический вирусный гепатит С был выставлен параллельно с диагнозом псориаз. Причины ХГС также назвать не может. Противовирусную терапию не получала.

Объективно: состояние больной оценивается как тяжелое. Патологический кожный процесс носит хронический распространенный воспалительный характер. Локализуется на коже спины, передней брюшной стенки, конечностях, ягодицах, волосистой части головы. Наблюдаются бляшки округлой формы размером от 1 см до 20 см в диаметре, розово-красного цвета, с четкими границами, с серебристо-белым выраженным шелушением на поверхности, по периферии венчик гиперемии. На коже волосистой части головы, в затылочной и височных областях также наблюдаются сливающиеся псориатические бляшки.

Ногтевые пластины стоп и кистей тусклые, с продольной исчерченностью, определяются симптомы «наперстка», «масляного пятна». Определяется положительная изоморфная реакция Кебнера и псориатическая триада. Индекс

PASI – 40, что говорит о тяжелом течении псориаза. Признаков псориатического поражения суставов не выявлено.

Больная находится в сознании, но вялая. Температура в норме. Со стороны легочной и сердечно-сосудистой системы изменений нет. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает из-под реберной дуги на 3 см, плотноватая на ощупь. Со стороны мочевыделительной системы изменений не выявлено.

В периферической крови и моче патологических изменений не выявлено. АЛТ-115 Ед/л, АСТ-110 Ед/л, ГГТ-120 Ед/л, остальные биохимические показатели в пределах нормы.

Больная получала терапию: Антигистаминные, седативные средства, гипосенсибилизирующая и витаминотерапия, дезинтоксикационная терапия, фосфолип. Местная терапия: мазь клофейт в сочетании с 2 % салициловой мазью.

В ходе проводимой терапии наблюдалось улучшение состояния больной с угасанием кожных проявлений, прекращением появления новых высыпаний, нормализовался уровень трансаминаз. Однако, кожные проявления и изменения на ногтевых пластинах сохранялись, и больная была выписана с умеренным улучшением на амбулаторное долечивание.

У пациентки трижды в динамике определяли уровень ВН и СММ и ОП в биологических жидкостях организма, вычисляли коэффициенты интоксикации и ИИ (рис. 17; табл. 19).

Таблица 19

Показатели синдрома интоксикации у больной Н.

День пребывания в стац-ре	Плазма		Эритроциты		Моча		К1 (усл. ед.)	К2 (усл. ед.)	К3 (усл. ед.)	ИИ (усл. ед.)
	ВН и СММ	ОП	ВН и СММ	ОП	ВН и СММ	ОП				
1	19,1	0,73	26,1	0,93	43,1	7,0	0,73	0,95	4,2	38,2
14	12,4	0,44	23,3	0,76	40,5	5,4	0,53	1,13	4,5	31,6
27	11,2	0,43	20,7	0,65	43,6	5,5	0,54	1,36	5,1	18,27

У данной пациентки в прогрессирующей стадии рецидива псориаза имелась 3 стадия эндогенной интоксикации – стадия декомпенсации, что явилось следствием недостаточной естественной детоксикации, которая была обусловлена сочетанным хроническим процессом в печени и коже (рис. 17; табл. 19). При этом и интегральный индекс интоксикации оказался значительно выше нормальных значений.

Несмотря на проводимые лечебные мероприятия и улучшение клинической картины заболевания, что сопровождалось улучшением общего самочувствия больной, в стационарной стадии сохранялись высокие концентрации ВН и СММ и ОП во всех исследованных жидкостях больной, соотношение коэффициентов оставалось прежним, следовательно, сохранялась стадия декомпенсации эндогенной интоксикации, что требовало продолжения лечебных, в том числе и дезинтоксикационных мероприятий. ИИ и в этой стадии рецидива оставался выше нормы.

В регрессирующей стадии рецидива, перед выпиской из стационара все изученные показатели снижались, но не достигали нормы. При этом имелось повышение К1, К2 и К3, что соответствует 1-й стадии эндогенной интоксикации – стадии компенсации. Повышенные значения ИИ в этом периоде, свидетельствуют, по-видимому, о незавершенности патологического процесса (рис. 17; табл. 19).

4.2. Показатели про- и антиоксидантной систем у обследованных больных

4.2.1. Малоновый диальдегид в плазме крови у обследованных больных

Процессы перекисного окисления липидов выполняют ряд функций в организме человека. Это и индукция апоптоза (запрограммированная гибель клеток), регуляция структуры клеточных мембран, участие в клеточном им-

мунитете и фагоцитозе и т.д. Однако, при гиперактивации процессов ПОЛ и недостаточности антиоксидантной защиты происходит появление в мембранах участков «дыр», через которые наружу выходит содержимое как самих клеток, так и их органелл, то есть происходит «поломка» целостности клеточных мембран.

Одним из показателей состояния процессов ПОЛ является малоновый диальдегид. Накоплением в крови малонового диальдегида (МДА) объясняется синдром интоксикации, сопровождающий многие заболевания внутренних органов.

Для оценки активации процессов ПОЛ при сочетанном поражении печени и кожи у больных с хроническим вирусным гепатитом С и псориазом определяли уровень этого прооксиданта в различных периодах рецидива псориаза.

В ходе проведенных исследований у всех больных было обнаружено повышение уровня МДА в сыворотке крови в прогрессирующей стадии рецидива псориаза (табл. 20), в среднем превышающее нормальные значения в 3 раза ($3,9 \text{ мкмоль/л} \pm 0,11$; $P < 0,001$). В результате проводимого лечения в стационарной стадии рецидива состояние больных стабилизировалось: переставали появляться новые элементы сыпи, размеры их не увеличивались. При этом происходило снижение уровня МДА, однако, без возвращения к норме ($3,4 \text{ мкмоль/л} \pm 0,08$; $P < 0,001$). В регрессирующей стадии, перед выпиской больных из стационара уровень МДА возвращался к норме ($1,6 \text{ мкмоль/л} \pm 0,15$; $P > 0,05$).

У больных ХГС и псориазом уровень МДА во всех стадиях рецидива был достоверно выше соответствующих показателей у больных псориазом без ХГС. При этом, у больных с сочетанным поражением кожи и печени в регрессирующей стадии рецидива не происходило нормализации данного показателя в отличие от пациентов с псориазом без ХГС, где наблюдалась нормализация уровня МДА (рис. 18).

Уровень малонового диальдегида (мкмоль/л)
в крови обследованных больных

Иссл-мый показатель	Группа обследован.	Пер. иссл.	n	X±m	P	P1	P2
МДА (мкмоль/л)	Здоровые (контроль)		25	1,3±0,07	–	–	–
	Больные псориазом	I	30	3,6±0,1	–	–	–
		II	30	3,1±0,07	<0,001	<0,001	–
		III	30	1,2±0,06	>0,05	<0,001	–
	Больные псориазом + ХГС	I	26	4,5±0,17	<0,001	–	<0,001
		II	26	3,9±0,09	<0,001	<0,001	<0,001
		III	26	2,1±0,13	<0,001	<0,001	<0,001

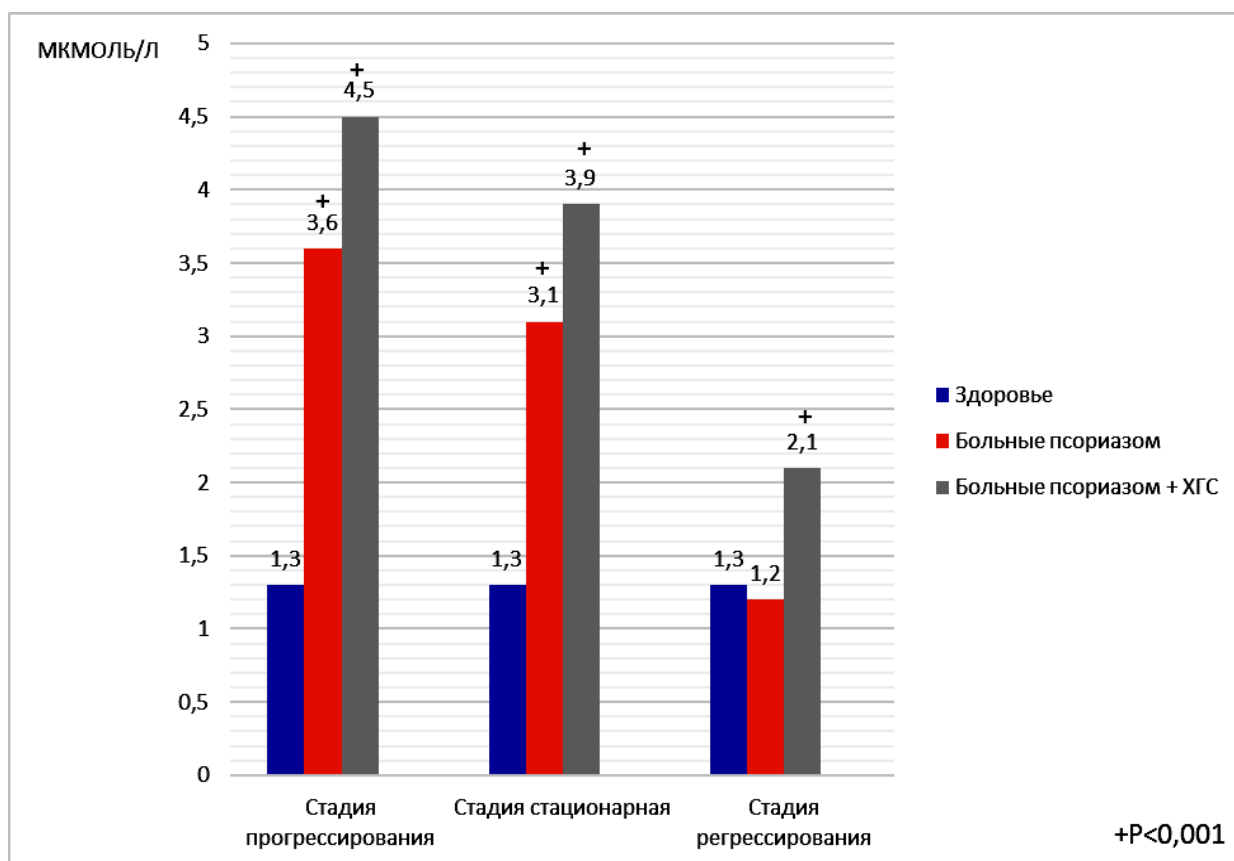


Рис. 18. Уровень малонового диальдегида (мкмоль/л)
в крови обследованных больных

При изучении динамики данного показателя в зависимости от тяжести патологического процесса было обнаружено следующее. У больных с легким течением заболевания в прогрессирующей стадии рецидива уровень МДА был в среднем достоверно выше, чем у здоровых, но ниже, чем у больных со среднетяжелым течением в соответствующем периоде (табл. 21). В стационарной стадии этот показатель у больных с легким течением возвращался к норме. У больных с тяжелым течением рецидива псориаза в стадии прогрессирования наблюдался максимальный подъем уровня МДА, достоверно превышающий значения у здоровых и больных со среднетяжелым течением рецидива. В результате проводимого лечения, параллельно улучшению состояния больных уровень изучаемого показателя снижался, но и в регрессирующей стадии оставался выше, чем у группы здоровых и больных со среднетяжелым течением (табл. 21, рис. 19).

Таблица 21

Содержание МДА (мкмоль/л) в плазме крови у больных ХГС на фоне рецидива псориаза от тяжести течения заболевания

Степень тяжести	Период исслед.	N	МДА (мкмоль/л)	P	P3
	З.	25	1,3±0,07	–	–
Легкое течение	I	4	1,7±0,09	<0,001	<0,001
	II	4	1,4±0,07	>0,05	<0,001
	III	4	1,1±0,09	>0,05	<0,001
Среднетяжелое	I	14	4,3±0,11	<0,001	–
	II	14	3,6±0,08	<0,001	–
	III	14	1,7±0,12	<0,01	–
Тяжелое	I	8	5,7±0,07	<0,001	<0,001
	II	8	4,3±0,11	<0,001	<0,001
	III	8	3,1±0,13	<0,001	<0,001

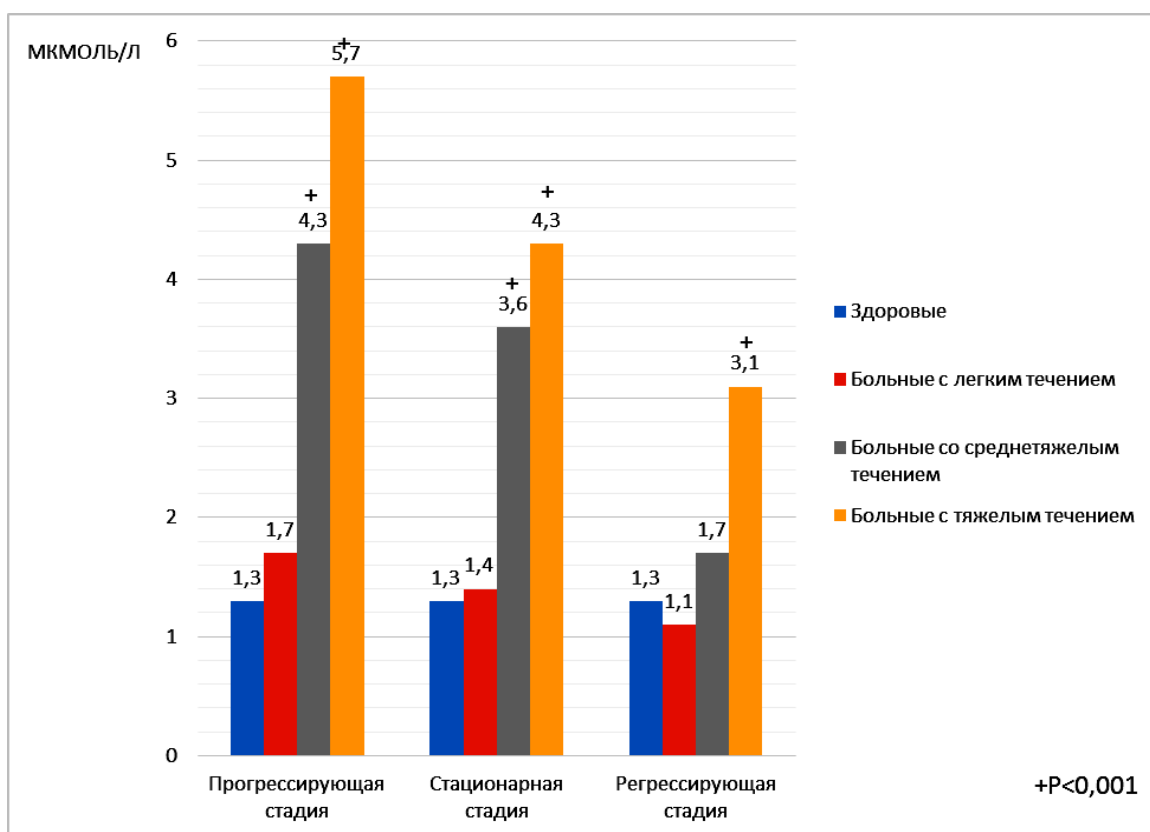


Рис. 19. Содержание МДА (мкмоль/л) в плазме крови у больных ХГС на фоне рецидива псориаза от тяжести течения заболевания

Таким образом, очевидно, у больных ХГС и псориазом наблюдается активизация процессов ПОЛ с накоплением малонового диальдегида в плазме крови, более выраженное у больных с тяжелым течением заболевания. Это подтверждает ранее сделанные выводы о том, что у больных с одновременным поражением печени и кожи происходит более выраженное накопление токсических веществ, что клинически выражается в более тяжелом течении патологического процесса у таких больных.

4.2.2. Церулоплазмин в плазме крови у обследованных больных

Процессы перекисного окисления липидов протекают в организме постоянно. Обрыв цепных реакций перекисного окисления липидов происходит при взаимодействии свободных радикалов с антиоксидантами. Показано, что при большинстве патологических состояний возрастает активность процес-

сов ПОЛ. В плазме крови основную антиоксидантную функцию выполняет церулоплазмин и именно ЦП позволяет снижать эту активность. Кроме того, ЦП выполняет в организме и ряд других функций: контроль оборота меди в тканях и органах, ферроксидазное действие и иммобилизация сывороточного железа, регуляция уровня биогенных аминов в организме, участие в острофазных реакциях [23].

Таким образом, уровень ЦП характеризует активность антиоксидантной системы организма.

В крови обследованных нами больных наблюдалось снижение уровня церулоплазмينا в прогрессирующей стадии рецидива псориаза ($281 \text{ мг/л} \pm 5,2$; $P < 0,001$). По данным Т.А. Крайновой [63], значение данного показателя увеличивается при острофазовом ответе организма и уменьшается при хронических заболеваниях вследствие окислительной инактивации. Кроме того, при патологии печени может нарушаться его синтез.

У больных с сопутствующим ХГС в этом периоде в среднем наблюдались наименьшие показатели уровня ЦП по отношению к показателям у здоровых (табл. 22).

Таблица 22

Уровень церулоплазмينا (мг/л) в крови обследованных больных

Иссл-мый показатель	Группа обследован.	Пер. иссл.	n	$X \pm m$	P	P1	P2
ЦП (мг/л)	Здоровые (контроль)		25	$403 \pm 4,8$	–	–	–
	Больные псориазом	I	30	$305 \pm 6,3$	$<0,001$	–	–
		II	30	$338 \pm 4,2$	$<0,001$	$<0,001$	–
		III	30	$411 \pm 4,0$	$>0,05$	$<0,001$	–
	Больные псориазом+ ХГС	I	26	$276 \pm 8,1$	$<0,001$	–	$<0,01$
		II	26	$322 \pm 5,6$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
		III	26	$391 \pm 7,0$	$>0,05$	$<0,001$	$>0,05$

В результате проводимого в стационаре лечения, параллельно улучшению состояния больных происходило достоверное относительно предыдущего периода повышение этого показателя с возвращением к норме в стадии регрессирования рецидива, перед выпиской больных из стационара у большинства обследованных больных псориазом, не зависимо от наличия ХГС (табл. 22, рис. 20).

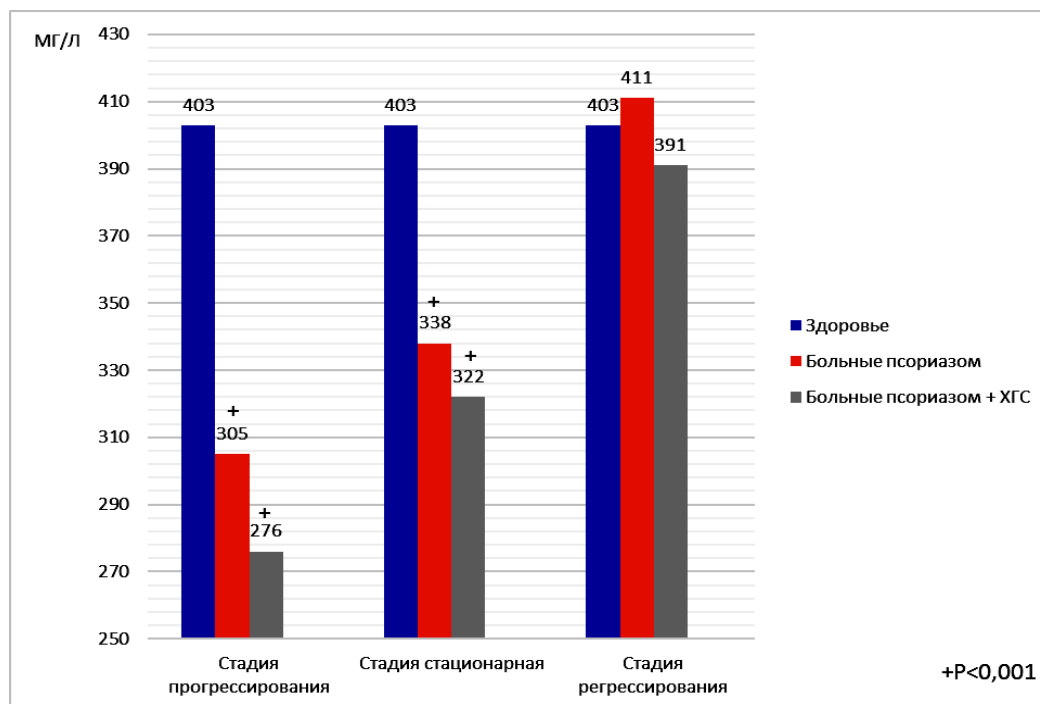


Рис. 20. Уровень церулоплазмينا (мг/л)
в крови обследованных больных

При изучении зависимости данного показателя от степени тяжести патологического процесса у больных ХГС на фоне псориаза было выявлено следующее. В прогрессирующей стадии рецидива псориаза у больных с легким течением заболевания уровень ЦП был в среднем достоверно ниже, чем у здоровых и выше, чем у больных со среднетяжелым течением в соответствующем периоде (табл. 23). В стационарной стадии этот показатель у больных с легким течением возвращался к норме. При среднетяжелом течении рецидива в стадии регрессирования изучаемый показатель возвращался к норме,

тогда как у больных с тяжелым течением – оставался достоверно ниже, будучи при этом достоверно ниже показателя у больных со среднетяжелым течением в соответствующих стадиях рецидива (табл. 23, рис. 21).

Таблица 23

Содержание ЦП (мг/л) в плазме крови у больных ХГС на фоне рецидива псориаза от тяжести течения заболевания

Степень тяжести	Период исслед.	N	ЦП (мг/л)	P	P3
	З.	25	403±4,8	–	–
Легкое течение	I	4	375±5,9	<0,001	<0,001
	II	4	411±4,7	>0,05	<0,001
	III	4	407±6,4	>0,05	>0,05
Среднетяжелое	I	14	290±5,1	<0,001	–
	II	14	354±4,8	<0,001	–
	III	14	400±5,2	>0,05	–
Тяжелое	I	8	263±7,7	<0,001	<0,01
	II	8	312±8,1	<0,001	<0,001
	III	8	356±4,3	<0,001	<0,001

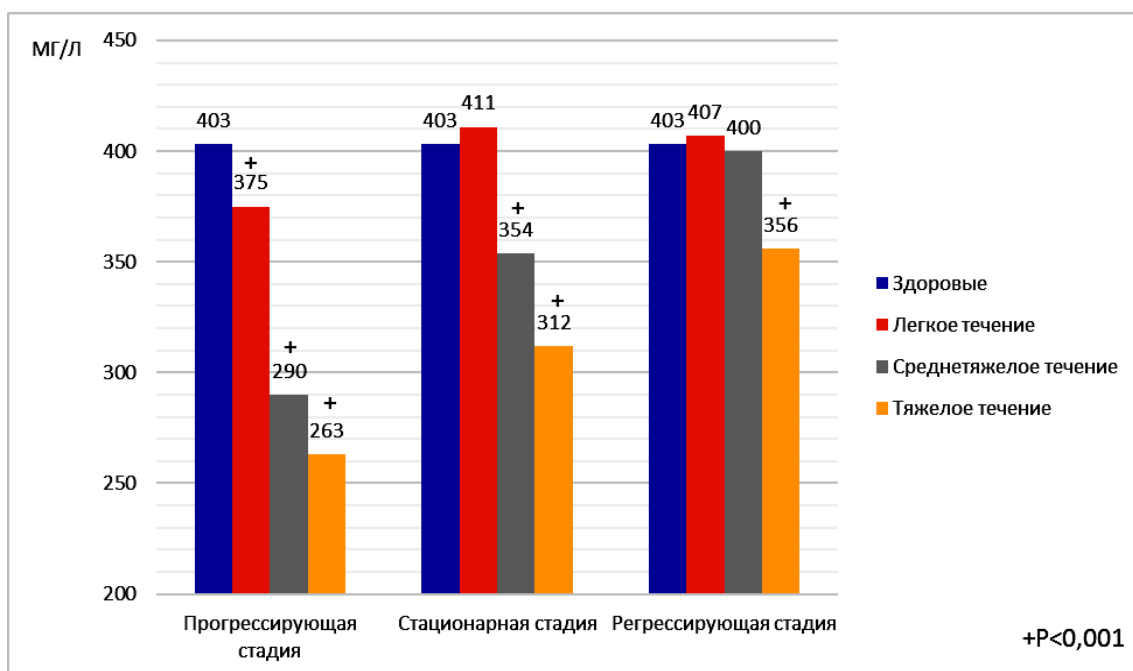


Рис. 21. Уровень ЦП у больных ХГС на фоне рецидива псориаза в зависимости от тяжести заболевания

Приведем пример динамики уровня показателей активности про- и антиоксидантной систем у больного с тяжелым течением псориаза на фоне ХГС.

Клинический пример 4. Больной Я., 37 лет, находился на лечении в ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» МЗ КБР с 3.10.18 г. по 31.10.18 г. с диагнозом:

основное заболевание: распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, тяжелое течение, псориазная ониходистрофия кистей и стоп;

сопутствующее заболевание: хронический вирусный гепатит С, генотип 1в, минимальной активности, степень фиброза F2 по шкале METAVIR.

При поступлении предъявлял жалобы на резкую слабость, недомогание, снижение работоспособности, снижение аппетита, тошноту, мелкие высыпания по всему телу и на волосистой части головы, сливающиеся с образованием бляшек различной величины, сопровождающиеся выраженным кожным зудом, тяжесть в правом подреберье.

Из анамнеза: отец страдает псориазом. Псориазные высыпания впервые появились 2 года назад на фоне хронического вирусного гепатита С, протекавшего с высокой активностью (высокими трансаминазами) в течение 4 лет. Противовирусную терапию по поводу ХГС не получал. Состоит на диспансерном учете по поводу ХГС и периодически получает лечение в ГБУЗ «Центр по борьбе со СПИД и ИЗ» МЗ КБР. Рецидивы псориаза наблюдаются 3-4 раза в год. Причиной ХГС считает лечение у стоматолога.

Объективно: состояние больного тяжелое, вялый, адинамичный. Псориазная сыпь проявляется бляшками округлой формы размером до 20 см в диаметре, розово-красного цвета, с четкими границами, на коже спины, передней брюшной стенки, конечностях, ягодицах, волосистой части головы – патологический кожный процесс носит хронический распространенный воспалительный характер. Бляшки покрыты участками шелушения. Имеется симптом Кебнера (образование псориазных папул на месте даже незна-

чительной травмы кожи). Наблюдается поражение ногтевых пластин – они тусклые, с продольной исчерченностью, определяются симптомы «наперстка», «масляного пятна». Определяется положительная псориазная триада. Индекс PASI – 38, что говорит о тяжелом течении псориаза.

Температура тела в норме. Изменений со стороны легких, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем не выявлено. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот мягкий, печень выступает из-под реберной дуги на 3 см, плотная. В периферической крови и моче патологических изменений не выявлено. АЛТ – 100 Ед/л, АСТ – 105 Ед/л, ГГТ – 150 Ед/л, остальные биохимические показатели в пределах нормы. В стационаре больной получал: седативные средства, витаминотерапию, дезинтоксикационную терапию, фосфоглив, местную терапию (мазь дермовейт), соблюдал диету с исключением острой, жирной, пряной, копченой пищи.

В результате проводимого лечения наблюдалось улучшение состояния больного с прекращением высыпания свежих папул, рост бляшек остановился, они стали стабильными, а чешуйки покрыли всю поверхность папул и бляшек. Далее происходило разрешение некоторых бляшек в виде их постепенного уплощения, уменьшения шелушения и частичного или полного исчезновения некоторых из них. Вокруг некоторых разрешающихся папул наблюдалось появление псевдоатрофического ободка Воронова. Однако, и через месяц пребывания в стационаре не произошло полного перехода псориазного процесса в ремиссию, сохранялись изменения на ногтевых пластинках множественных точечных углублений и разрыхлений. Одновременно произошла нормализация уровня активности трансаминаз. Больной был выписан с незначительным улучшением.

За время пребывания в стационаре у больного трижды определяли уровень МДА и ЦП в плазме крови (табл. 24, рис. 22, 23).

Показатели состояния про- и антиоксидантной систем у больного Я.

Дни пребывания в стационаре	Изученные показатели	
	МДА (мкмоль/л)	ЦП (мг/л)
1	6,1	285
14	4,0	290
26	3,2	342

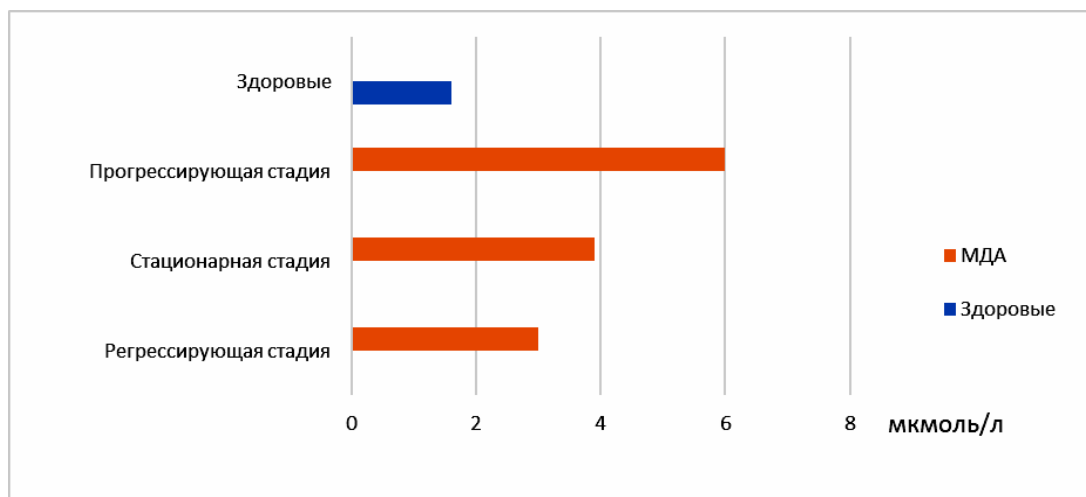


Рис. 22. Уровень МДА (мкмоль/л) у больного Я.

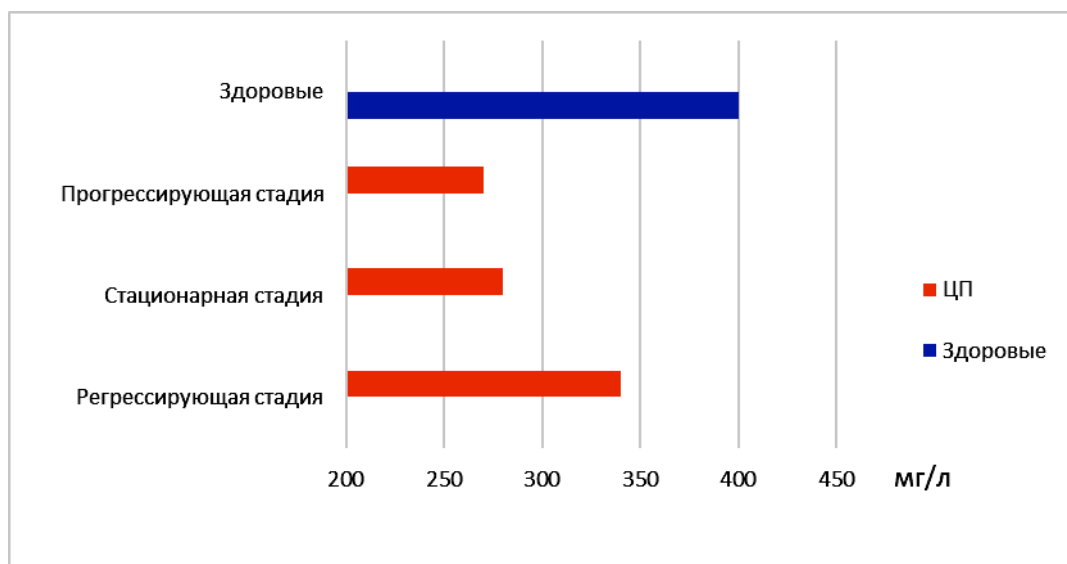


Рис. 23. Уровень ЦП (мг/л) у больного Я.

При поступлении в стационар, в регрессирующей стадии рецидива, наблюдалось повышение активности ПОЛ с увеличением уровня МДА с од-

новременным снижением содержания ЦП в плазме крови больного, что, по-видимому, говорит о недостаточности системы антиоксидантной защиты. В результате проводимого лечения изученные показатели выравнивались, но и с регрессирующей стадии возвращения их к нормальным показателям не произошло, что характеризовало незавершенность патологического процесса у данного больного (рис. 22, 23).

Итак, при ХГС на фоне рецидива псориаза происходило угнетение ЦП, как показателя системы антиоксидантной защиты, более выраженное у больных в прогрессирующей стадии псориаза и зависящее от степени тяжести патологического процесса. При тяжелом течении заболевания не происходит нормализации ЦП и в регрессирующей стадии рецидива, несмотря на проводимые лечебные мероприятия.

4.3. Показатели цитокинового профиля у обследованных больных

4.3.1. Фактор некроза опухолей- α в плазме крови обследованных больных

ФНО- α это провоспалительный цитокин, роль которого в хроническом воспалительном процессе несомненна. ФНО-альфа вырабатывают моноциты, макрофаги, эндотелиальные, миелоидные клетки, иногда – Т-лимфоциты. Этот цитокин выделяется макрофагами, лимфоцитами и гранулоцитами крови, естественными киллерами, Т-лимфоцитарными клеточными линиями [99]. Фактор некроза опухолей играет одну из главных ролей в защите организма от патогенов.

В ходе проведенных исследований было установлено, что в прогрессирующей стадии у всех обследованных больных ХГС на фоне рецидива псориаза и больных псориазом наблюдалось повышение содержания ФНО- α . При статистической обработке полученных показателей повышение ФНО- α оказалось статистически достоверным по сравнению с показателем у здоровых (табл. 25).

В результате проводимого лечения параллельно улучшению общего состояния пациентов, регрессу высыпаний в стационарной стадии псориаза ФНО- α снижался, оставаясь при этом выше показателя в группе здоровых. В регрессирующей стадии, перед выпиской из стационара уровень изучаемого показателя продолжал снижаться и в среднем возвращался к нормальным значениям (табл. 25).

Таблица 25

Уровень ФНО- α (пкг/мл) в плазме крови обследованных больных

Иссл-мый показатель	Группа обследован.	Пер. иссл.	n	X \pm m	P	P1
ФНО- α (пкг/мл)	Здоровые (контроль)		20	18 \pm 1,5	–	–
	Больные (больные псориазом и псориазом+ХГС)	I	42	31 \pm 2,2	<0,001	–
		II	42	25 \pm 1,7	<0,001	<0,001
		III	42	20 \pm 2,0	>0,05	>0,05

При сравнении двух групп пациентов (с ХГС на фоне рецидива псориаза и псориазом без ХГС) было обнаружено следующее. В прогрессирующей стадии заболевания у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне псориаза уровень ФНО- α был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и одновременно выше, чем у больных без сопутствующего ХГС (34 пкг/мл \pm 2,5; $P < 0,001$; $P2 < 0,01$) (табл. 26).

В стационарной стадии рецидива, параллельно угасанию клинической картины, у больных обеих групп происходило снижение изучаемого показателя. В регрессирующей стадии в обеих группах уровень ФНО- α продолжал снижаться и не отличался от показателя у здоровых (табл. 26, рис. 24).

Уровень ФНО- α (пкг/мл) в плазме крови обследованных больных

Иссл-мый показатель	Группа обследован.	Пер. иссл.	n	$X \pm m$	P	P1	P2
ФНО- α (пкг/мл)	Здоровые (контроль)		20	$18 \pm 1,5$	–	–	–
	Больные псориазом	I	22	$26 \pm 2,0$	$<0,001$	–	–
		II	22	$22 \pm 1,7$	$>0,05$	–	–
		III	22	$17 \pm 1,9$	$>0,05$	–	–
	Больные псориазом + ХГС	I	20	$34 \pm 2,5$	$<0,001$	–	$<0,01$
		II	20	$26 \pm 2,1$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
		III	20	$20 \pm 2,5$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

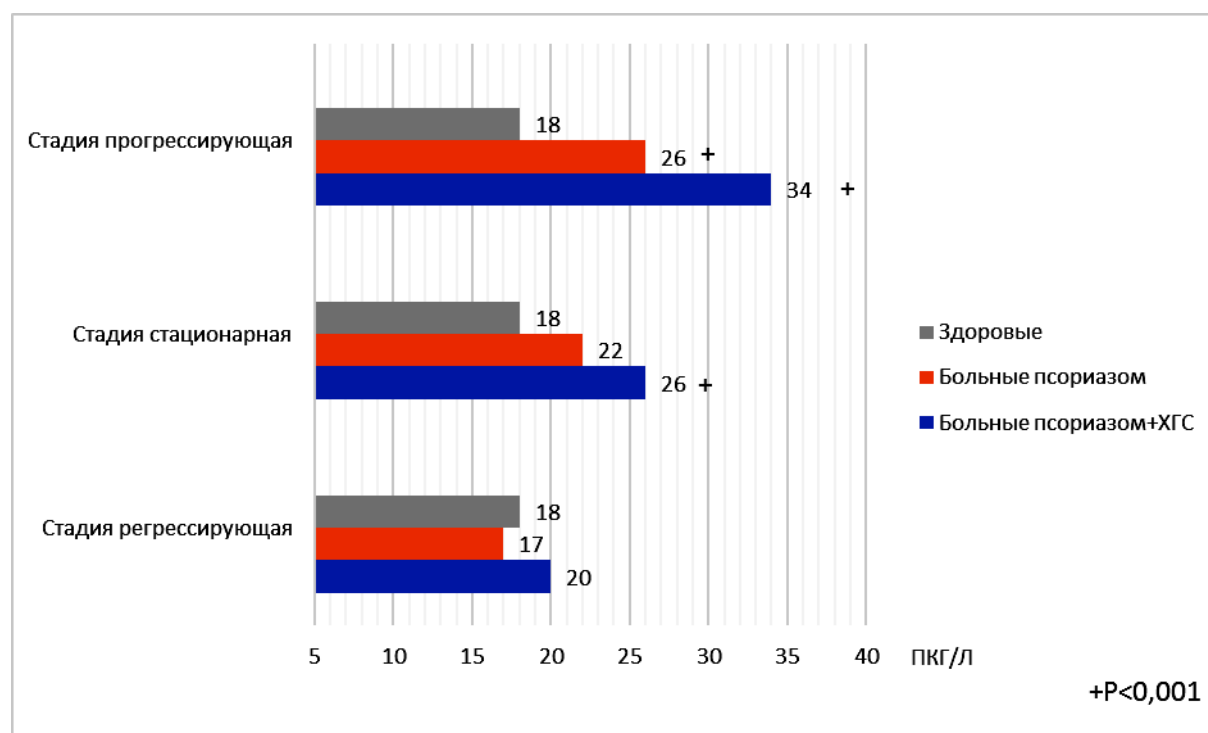


Рис. 24. Уровень ФНО- α (пкг/мл)
в плазме крови обследованных больных

Рассматривали динамику ФНО- α в зависимости от тяжести заболевания у больных ХГС на фоне рецидива псориаза (рис. 25). Оказалось, что менее

выраженные изменения изученного показателя были при легкой форме заболевания в прогрессирующей стадии рецидива ($24 \text{ пкг/мл} \pm 2,0$; $P < 0,05$) по сравнению со среднетяжелым течением. В стационарной стадии происходило снижение уровня ФНО- α ($20 \text{ пкг/мл} \pm 2,1$; $P > 0,05$) с возвращением к показателю у здоровых в регрессирующей стадии перед выпиской из стационара ($17 \text{ пкг/мл} \pm 1,7$; $P > 0,05$). У больных со среднетяжелым течением заболевания в прогрессирующей стадии наблюдался подъем изучаемого показателя ($31 \text{ пкг/мл} \pm 1,8$; $P < 0,001$), со снижением в стационарной стадии ($25 \text{ пкг/мл} \pm 2,2$; $P < 0,01$) и возвращением к норме в регрессирующей стадии ($19 \text{ пкг/мл} \pm 2,5$; $P > 0,05$). Однако, и в первом, и во втором периодах исследования уровень ФНО- α у больных со среднетяжелым течением был в среднем достоверно выше, чем у больных с легким течением. Перед выпиской из стационара показатели этих двух групп не имели достоверных различий.

У больных с тяжелым течением рецидива псориаза в среднем наблюдался максимальный подъем уровня ФНО- α в прогрессирующей стадии ($37 \text{ пкг/мл} \pm 2,1$; $P < 0,001$) со снижением в стационарной стадии ($29 \text{ пкг/мл} \pm 2,4$; $P < 0,001$). В регрессирующей стадии у этой группы больных возвращения к нормальному показателю не происходило ($24 \text{ пкг/мл} \pm 1,6$; $P < 0,01$) (рис. 25).

Итак, выявлена зависимость содержания ФНО- α в сыворотке больных псориазом от стадии рецидива, степени тяжести патологического процесса и наличия ХГС у обследованных больных, что подтверждает важную роль данного цитокина в патогенезе этого кожного заболевания.

Таким образом, при хроническом сочетанном поражении кожи и печени, как органов детоксикации, происходит активизация продукции макрофагами ФНО- α , который сам усиливает хроническое воспаление за счет стимуляции продукции цитокинов, активизирует тканевые макрофаги и моноциты, мигрирующие в очаг воспаления, способствует накоплению белков острой фазы и усилению синдрома интоксикации.

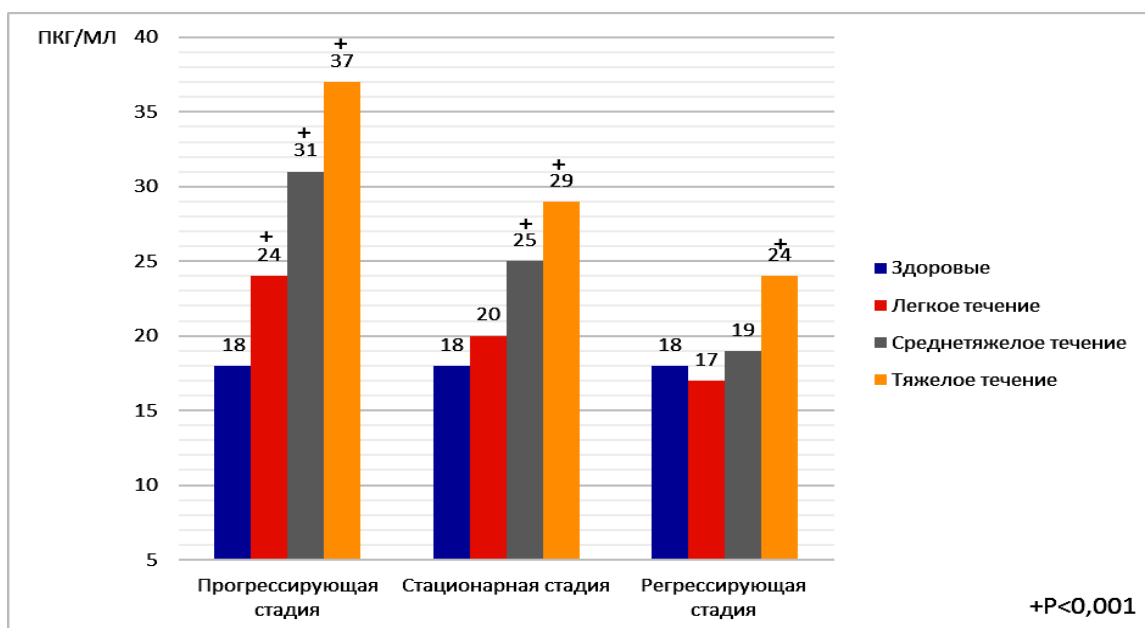


Рис. 25. Уровень ФНО- α (пкг/мл) в плазме крови больных ХГС на фоне рецидива псориаза в зависимости от степени тяжести патологического процесса

4.3.2. Интерлейкин-10 в плазме крови обследованных больных

Совокупность действия и баланс между эффектами провоспалительных (ФНО-альфа) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) лежит в основе развития и исхода инфекционного процесса, а также определяет тяжесть его течения и долгосрочный прогноз [94]. ИЛ-10 выделяется Т-лимфоцитами (хелперами 2 типа и регуляторными Т-хелперами). Подавляет выделение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО- α и др.). У наблюдаемых больных ХГС на фоне рецидива псориаза и у больных псориазом с целью оценки состояния противовоспалительного звена цитокиновой системы определяли уровень ИЛ-10 в плазме крови в различных стадиях рецидива псориаза.

Уровень ИЛ-10 в крови повышался у обследованных (больные ХГС на фоне псориаза и больных псориазом) в среднем почти в два раза в прогрессирующей стадии, при поступлении больных в стационар ($23,5$ пкг/мл $\pm 1,2$; $P < 0,001$). В результате проводимого лечения, при угасании клинических признаков заболевания в стационарной стадии происходило снижение изуча-

емого показателя, однако он оставался достоверно выше показателя у здоровых. Нормализация уровня ИЛ-10 у обследованных в среднем происходила в регрессирующей стадии псориаза, при выписке из стационара (табл. 27).

Таблица 27

Уровень ИЛ-10 (пкг/мл) в плазме крови обследованных больных

Иссл-мый показатель	Группа обследован.	Пер. иссл.	n	X±m	P	P1
ИЛ-10 (пкг/мл)	Здоровые (контроль)		20	12,4 ±1,12	–	–
	Больные (больные псориазом и псориазом+ХГС)	I	42	23,5±1,2	<0,001	–
		II	42	20,1±1,6	<0,001	>0,05
		III	42	12,1±1,7	>0,05	<0,001

Рассматривали данный показатель в зависимости от наличия у больных сопутствующего хронического вирусного гепатита С. Оказалось, что при аналогичной динамике во всех периодах обострения заболевания уровень ИЛ-10 у больных с сопутствующим ХВГС был достоверно выше, чем у больных без хронического гепатита. При этом нормализации изученного показателя в регрессирующей стадии в группе больных с сопутствующим ХВГС не происходило и он достоверно ($p<0,05$) отличался от показателя в группе сравнения и у здоровых (табл. 28, рис. 26).

Таблица 28

Уровень ИЛ-10 (пкг/мл) в плазме крови обследованных больных

Исслед. показ-ль	Группа обследован.	Пер. иссл.	n	X±m	P	P1	P2
ИЛ-10 (пкг/мл)	Здоровые (контроль)		20	12,4±1,12	–	–	–
	Больные псориазом	I	22	20,3±1,2	<0,001	–	
		II	22	18,3±1,0	<0,001	>0,05	–
		III	22	11,4±1,4	>0,05	<0,001	–
	Больные псориазом+ХГС	I	20	26,1±1,1	<0,001	–	<0,01
		II	20	22,4±1,3	<0,001	<0,05	<0,05
		III	20	13,0±1,2	<0,05	<0,001	<0,05

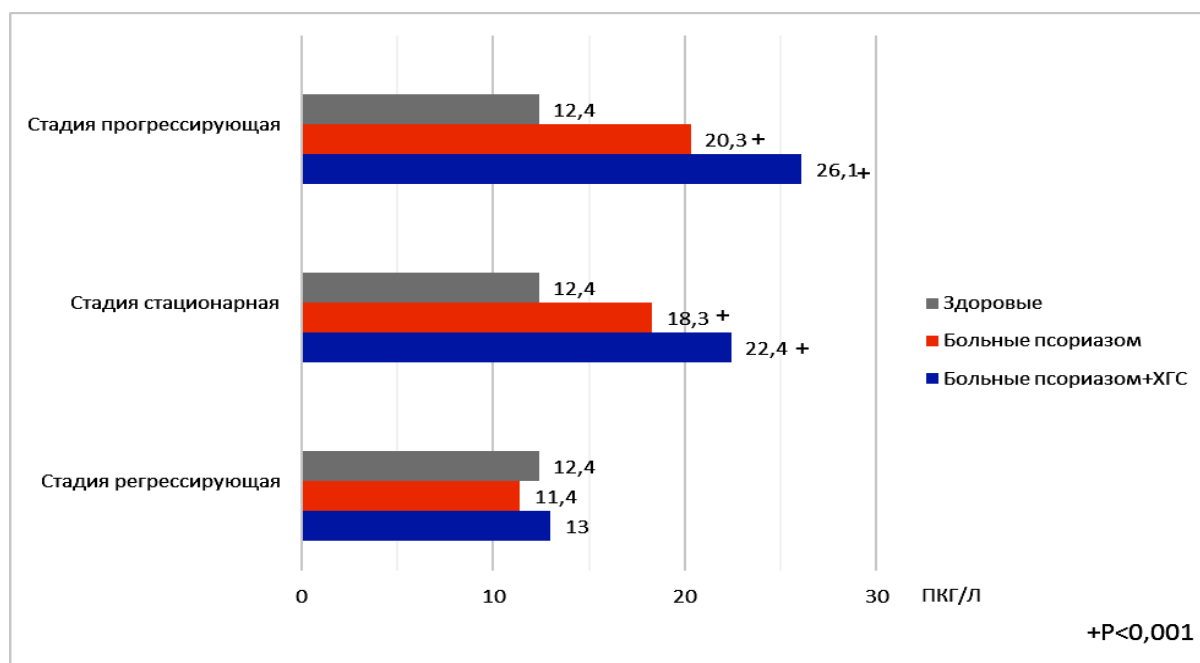


Рис. 26. Уровень ИЛ-10 (пкг/мл) в плазме крови обследованных больных

При изучении изменений уровня ИЛ-10 у больных ХГС на фоне рецидива псориаза в зависимости от тяжести течения патологического процесса было обнаружено следующее. При легкой форме заболевания в прогрессирующей стадии рецидива ($18,7 \text{ пкг/мл} \pm 1,3$; $P<0,001$) были получены наименьшие изменения изученного показателя, а в результате проводимого лечения, параллельно улучшению общего состояния больных, уменьшению кожных проявлений заболевания, этот показатель снижался и в стационарной стадии возвращался к норме ($13,1 \text{ пкг/мл} \pm 1,6$; $P>0,05$). В регрессирующей стадии рецидива уровень ИЛ-10 у больных с легким течением также не отличался от показателя у здоровых. В группе больных со среднетяжелым течением заболевания в прогрессирующей стадии также наблюдался подъем изучаемого показателя ($22,9 \text{ пкг/мл} \pm 0,9$; $P<0,001$), со снижением в стационарной стадии ($19,7 \text{ пкг/мл} \pm 1,3$; $P<0,001$) и возвращением к норме в регрессирующей стадии ($12,6 \text{ пкг/мл} \pm 1,4$; $P>0,05$) (рис. 27).

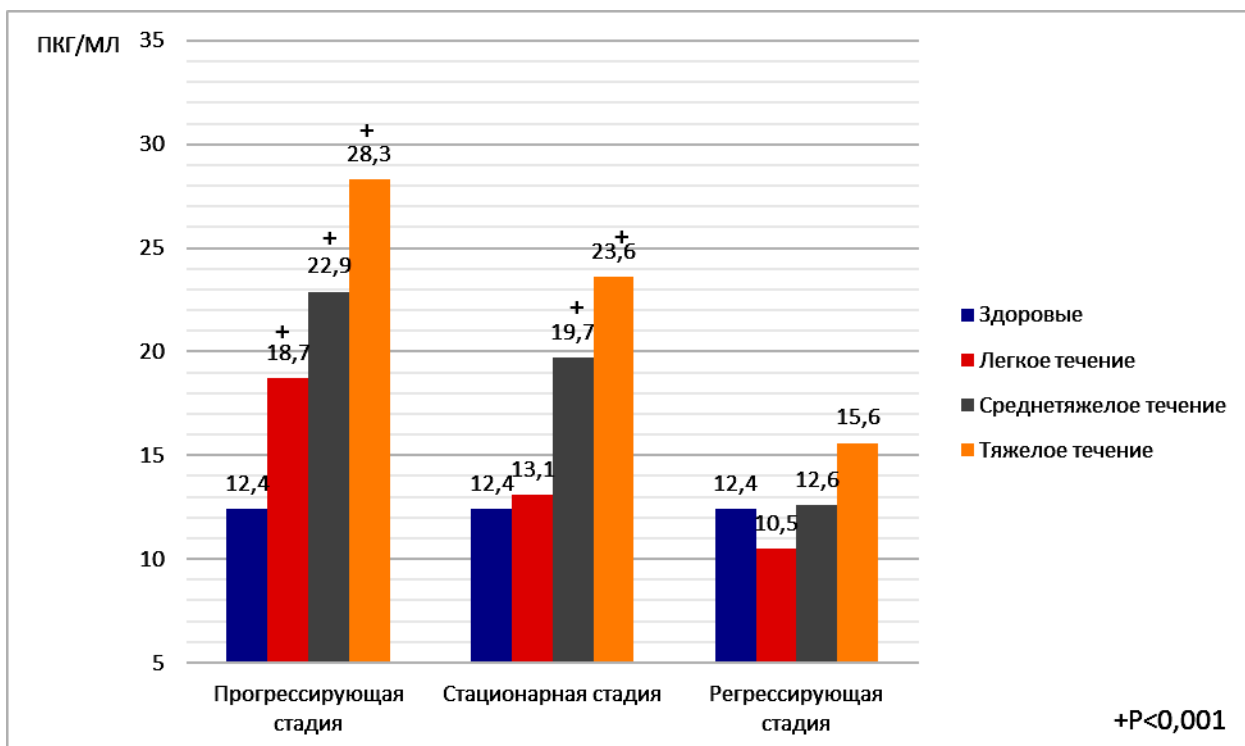


Рис. 27. Уровень ИЛ-10 (пкг/мл) в плазме крови больных ХГС на фоне псориаза в зависимости от тяжести рецидива

При этом и в прогрессирующей стадии, и в стационарном уровне ИЛ-10 у больных со среднетяжелым течением был в среднем достоверно выше, чем у больных с легким. В регрессирующей стадии перед выпиской из стационара показатели этих двух групп не имели достоверных различий.

У больных ХГС на фоне тяжелого течения рецидива псориаза в среднем наблюдался максимальный подъем уровня ИЛ-10 в прогрессирующей стадии (28,3 пкг/мл \pm 1,4; P<0,001) со снижением в стационарной стадии без возвращения к нормальному показателю (23,6 пкг/мл \pm 1,3; P<0,001). В регрессирующей стадии у этой группы больных в среднем уровень ИЛ-10 оставался достоверно выше, чем у здоровых (15,6 пкг/мл \pm 1,1; P<0,05).

Таким образом, повышение уровня интерлейкина-10 зависело от наличия ХГС, стадии рецидива псориаза и тяжести патологического процесса. Вероятно, наличие хронического вирусного гепатита С является дополнительным стимулом для гиперпродукции ИЛ-10, который и в периоде регрессирования, на фоне обратного развития клинических проявлений псориаза и

нормализации общего самочувствия больных при тяжелом течении оставался достоверно выше нормальных показателей. По данным некоторых авторов [156] избыток ИЛ-10 ведет к снижению защиты от инфекционных агентов, развитию хронических инфекций и ухудшению прогноза.

Итак, при обострении хронического воспаления при ХГС на фоне рецидива псориаза происходит стимуляция макрофагов и нейтрофилов, которые продуцируют медиаторы не только провоспалительной, но и противовоспалительной группы, так как, очевидно, в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов для избежания избыточных проявлений системного воспаления.

Клинический пример 5. Больной Б., 42 лет, проходил стационарное лечение с 01.03.2018г. по 07.04.2018г. с диагнозом:

основное заболевание: распространенный вульгарный псориаз, стационарная стадия, тяжелое течение;

сопутствующее заболевание: хронический вирусный гепатит С, генотип 1в, минимальной активности, степень фиброза F3 по шкале METAVIR.

Из анамнеза – диагноз «псориаз» был выставлен в 2014 году, когда впервые заметил появление местных проявлений: бляшек и шелушения. Ежегодно наблюдаются 2–3 обострения. Вирусный гепатит С также был обнаружен (РНК вируса «+») в 2014 г.

При поступлении жалобы на кожные высыпания по всему телу, плохое самочувствие, тяжесть в правом подреберье. Объективно: по всей поверхности тела симметрично расположены синюшно-красные бляшки неправильных очертаний с наслоениями серебристо-белых чешуек. Имеется псориагическая триада. Ногти кистей и стоп имеют вид «наперстка».

Живот мягкий, печень выступает из-под реберной дуги на 2 см, край плотный. При обследовании обнаружено повышение трансаминаз (АЛТ-3N, АСТ-3N), повышена щелочная фосфатаза, имеется диспротеинемия с уменьшением альбуминов, снижен протромбиновый индекс. По экономическим соображениям больной не может получать противовирусную терапию.

Больной получал следующую терапию: кетотифен, реамберин, гептрал, ликопид, общая диета с исключением алкоголя, острой и копченой пищи, местно – 3 % салициловая мазь, синафлан, адвантан.

Динамика содержания ФНО- α и ИЛ-10 в крови у данного больного представлена в табл. 29.

Таблица 29

Показатели ФНО- α и ИЛ-10 у больного Б.

Стадии исследования	Изученные показатели	
	ФНО- α (пкг/мл)	ИЛ-10 (пкг/мл)
Прогрессирующая стадия	39	29,3
Стационарная стадия	27	24,0
Регрессирующая стадия	24	16,4

В результате проведенного лечения, несмотря на улучшение состояния больного, обратное развитие кожных проявлений, нормализацию трансаминаз, щелочной фосфатазы, коагулограммы и снижение содержания в крови больного ФНО- α и ИЛ-10, их уровень и перед выпиской из стационара не возвращался к норме (табл. 29, рис. 28), что, по-видимому, говорит о незавершенности патологического процесса. Больной был выписан с улучшением, с рекомендациями продолжать наблюдаться.

Итак, в ходе наших исследований было обнаружено, что у больных ХГС на фоне псориаза и у больных псориазом при обострении последнего в сыворотке крови нарастало содержание как про-, так и противовоспалительного цитокина. Нарастание про- и противовоспалительных цитокинов на фоне обострения гиперпролиферативных процессов в коже при псориазе, возможно, свидетельствует о развитии иммуносупрессии, что находит подтверждение в работах других авторов [156].

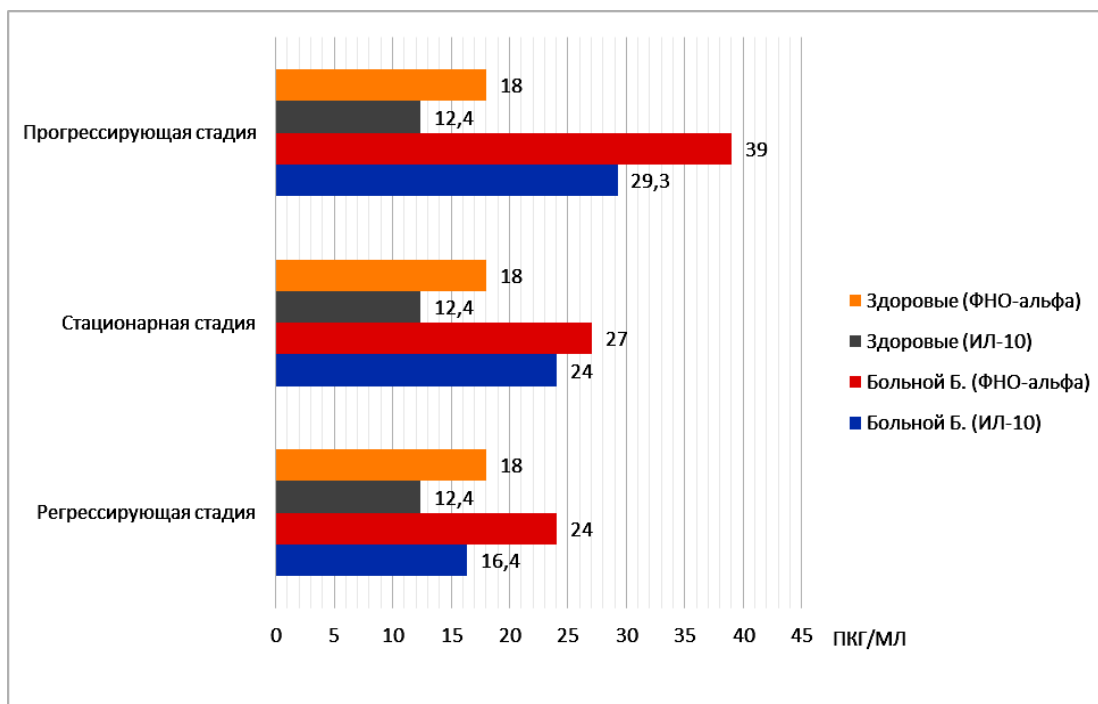


Рис. 28. Динамика ФНО-альфа (пкг/мл) и ИЛ-10 (пкг/мл) у больного Б. в зависимости от стадии рецидива

Выявленные изменения зависели от наличия сочетанного поражения печени и кожи у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне псориаза и были более выражены у этой группы больных, нежели у больных псориазом без ХГС и зависели от стадии рецидива псориаза и тяжести патологического процесса. Следовательно, наличие рецидива псориаза при хроническом вирусном гепатите С является дополнительным стимулом продукции ФНО- α и ИЛ-10 и, по-видимому, более выраженных иммунологических сдвигов.

4.4. Динамика изученных показателей в зависимости от проводимого лечения

В настоящее время разработано много различных препаратов для патогенетического лечения как ХГС, так и псориаза. В соответствии с патогенетическими процессами терапия сочетанного поражения печени и кожи псориаза должна быть направлена на устранение воспаления, подавление пролиферации эпителиоцитов [55, 67, 68].

Между состоянием кожи человека и его внутренних органов, особенно печени, существует тесная связь. Наличие патологии печени и нарушение ее функций усугубляет течение кожных заболеваний. С другой стороны, при псориазе печень становится уязвимее к патологическому действию инфекционных агентов, что может рассматриваться как "синдром взаимного отягощения" [203].

Назначение препарата Бициклол нашим больным является оправданным, если учесть роль в патогенезе псориаза нарушения баланса системы перекисного окисления липидов в сторону накопления токсических веществ, разбалансировку системы цитокинов и недоступность этиотропной терапии ХГС.

Бициклол – это современный гепатопротектор, по химической структуре являющийся лигнаном. Под действием Бициклола в различной степени восстанавливаются патоморфологические нарушения структуры печеночной ткани. Он угнетает продукцию ФНО- α активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках, подавляя окислительную активность, вызванную нарушением функции митохондрий, что предупреждает некроз и апоптоз гепатоцитов, тем самым способствует восстановлению повреждений ядра и ДНК гепатоцитов.

В исследованиях *in vivo* на модели повреждения печени ацетаминофеном было продемонстрировано, что введение бициклола существенно уменьшает степень повреждения гепатоцитов, что выражается в снижении активности АЛТ и АСТ, уменьшении высвобождения цитохрома С и апоптоз-индуцирующих факторов из митохондрий, а также предупреждении дефрагментации ДНК [117]. Таким образом, Бициклол опосредованно способен уменьшать синдром эндогенной интоксикации.

Для оценки влияния препарата Бициклол на состояние синдрома интоксикации, системы перекисного окисления липидов биологических мембран и цитокинового профиля у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне псориаза на фоне базисной терапии назначался этот препарат.

Бициклол получали 20 больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне среднетяжелого и тяжелого течения рецидива псориаза. Препарат назначался по 50 мг три раза в день после еды в течение нахождения больных в стационаре. При выписке больные получали рекомендации принимать бициклол до 3 месяцев.

Эффективность препарата оценивали при сравнении 2 групп больных ХВГС на фоне псориаза:

1 группа (опытная) – больные, получавшие на фоне стандартной терапии Бициклол – 20 пациентов;

2 группа (контрольная, аналогичная опытной по диагнозу, полу и возрасту) – больные, получавшие только стандартную терапию и не получавшие Бициклол – 25 пациентов.

У наблюдаемых больных оценивалась быстрота улучшения клинической картины и нормализации биохимических показателей, а также нормализации равновесия про- и антиоксидантной систем на примере МДА и ЦП и ФНО-альфа и ИЛ-10 в динамике заболевания.

В группе больных, получавших Бициклол, наблюдалась более быстрая нормализация уровней трансаминаз, происходило более раннее обратное развитие проявлений рецидива псориаза, укорачивалось время пребывания в стационаре (рис. 29).

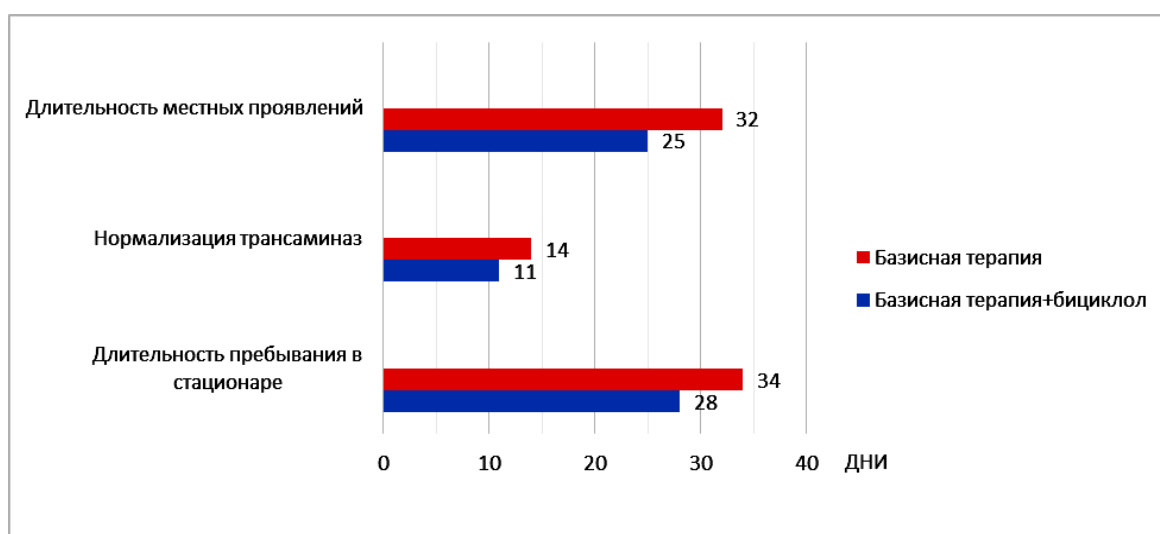


Рис. 29. Длительность основных симптомов у двух групп больных в зависимости от метода лечения (дни)

В результате проведенной терапии все больные были выписаны с улучшением. Исчезновение проявлений и значительное улучшение наблюдалось у 75 % больных, умеренное улучшение у 15 %, незначительное улучшение – у 10 % больных (рис. 30). Таким образом, почти все больные, получавшие Бициклол, были выписаны со значительным улучшением.

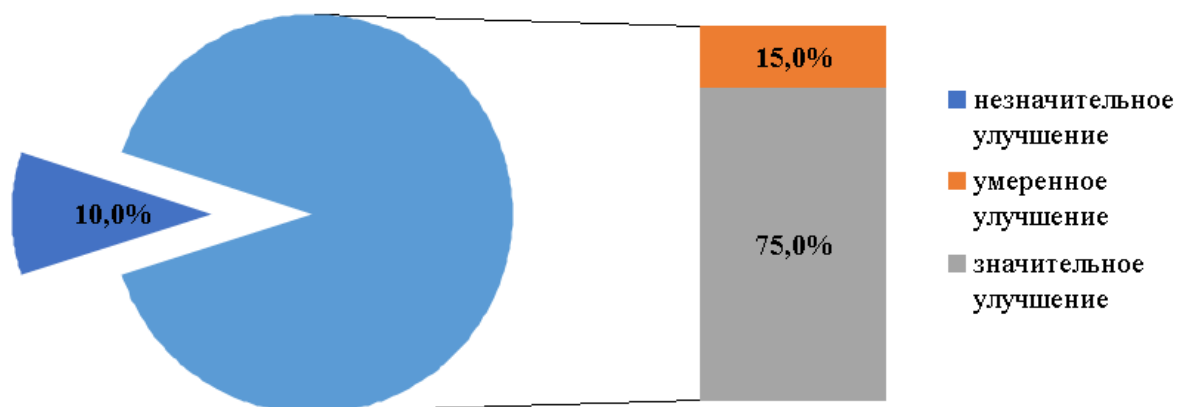


Рис. 30. Распределение больных в зависимости от результатов лечения

При изучении уровней +МДА и ЦП у больных ХГС на фоне псориаза в динамике рецидива в зависимости от схемы лечения (назначался Бициклол или нет) было обнаружено следующее. В прогрессирующей стадии рецидива у всех больных наблюдалось повышение уровня МДА, в стационарной стадии его уровень снижался. В этой стадии показатель МДА в группе больных, получавших Бициклол был достоверно ниже, чем в группе больных, получавших базисную терапию. В регрессирующей стадии рецидива у больных, получавших Бициклол, уровень МДА возвращался к норме, а у больных, получавших только базисную терапию – нет. Это связано с тем, что Бициклол имеет способность поддерживать баланс между продукцией и удалением их из организма, ингибируя продукцию активных форм кислорода (табл. 30, рис. 31).

МДА в крови обследованных больных в зависимости от проводимого лечения

Иссл-й пок-ль	Группа обследован.	Пер. иссл.	n	X±m	P	P1	P4
МДА (мкмоль/л)	Здоровые (контроль)		25	1,3±0,07	–	–	–
	Больные, получавшие Бициклол	I	20	4,2±0,09	<0,001	–	–
		II	20	2,9±0,06	<0,001	<0,001	–
		III	20	1,4±0,07	>0,05	<0,001	–
	Больные, не получавшие Бициклол	I	25	4,5±0,1	<0,001	–	>0,05
		II	25	3,5±0,06	<0,001	<0,001	<0,01
		III	25	2,3±0,11	<0,001	<0,001	<0,001

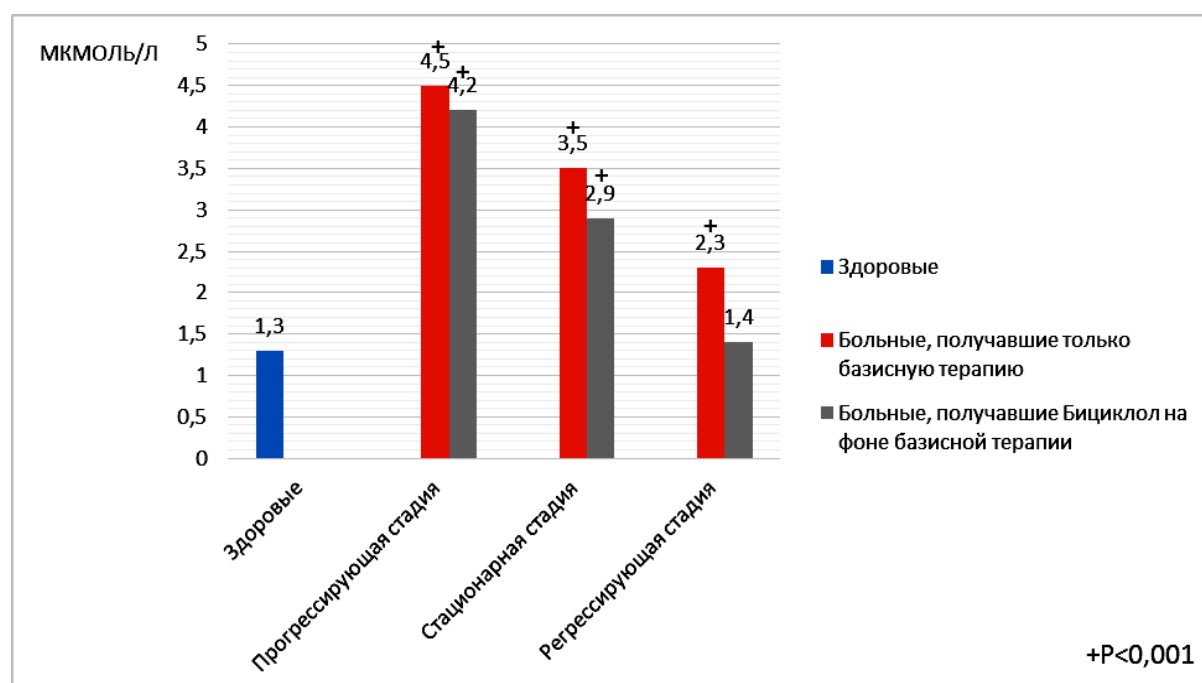


Рис. 31. Содержание МДА (мкмоль/л) в крови больных в зависимости от проводимого лечения

Изучали зависимость уровня церулоплазмينا от применения препарата Бициклол у обследованных нами больных. В прогрессирующей стадии рецидива псориаза наблюдалось снижение его уровня у всех больных, по-видимому, в связи с компенсаторным расходом его для инактивации свободных радикалов кислорода при активизации процессов ПОЛ. В стационарной стадии, в результате проводимой терапии, на фоне улучшения состояния

больных, происходило более быстрое относительно группы сравнения, повышение уровня ЦП в группе больных, получавших на фоне базисной терапии Бициклол. В регрессирующей стадии рецидива в группе, получавшей Бициклол, происходила нормализация изучаемого показателя, тогда как в группе больных, только на базисной терапии, он оставался достоверно ниже, чем у здоровых (табл. 31, рис. 32).

Таблица 31

Содержание ЦП в крови больных, в зависимости от проводимого лечения

Иссл-й показатель	Группа обследован.	Пер. иссл.	n	X±m	P	P1	P4
ЦП (мг/л)	Здоровые (контроль)		25	403±4,8	–	–	–
	Больные, получавшие Бициклол	I	20	305±5,4	<0,001	–	–
		II	20	368±4,8	<0,001	<0,001	–
		III	20	411±4,3	>0,05	<0,001	–
	Больные, не получавшие Бициклол	I	25	286 ±6,1	<0,001	–	>0,05
		II	25	326±5,9	<0,001	<0,001	<0,001
III		25	361±7,1	<0,001	<0,001	<0,001	

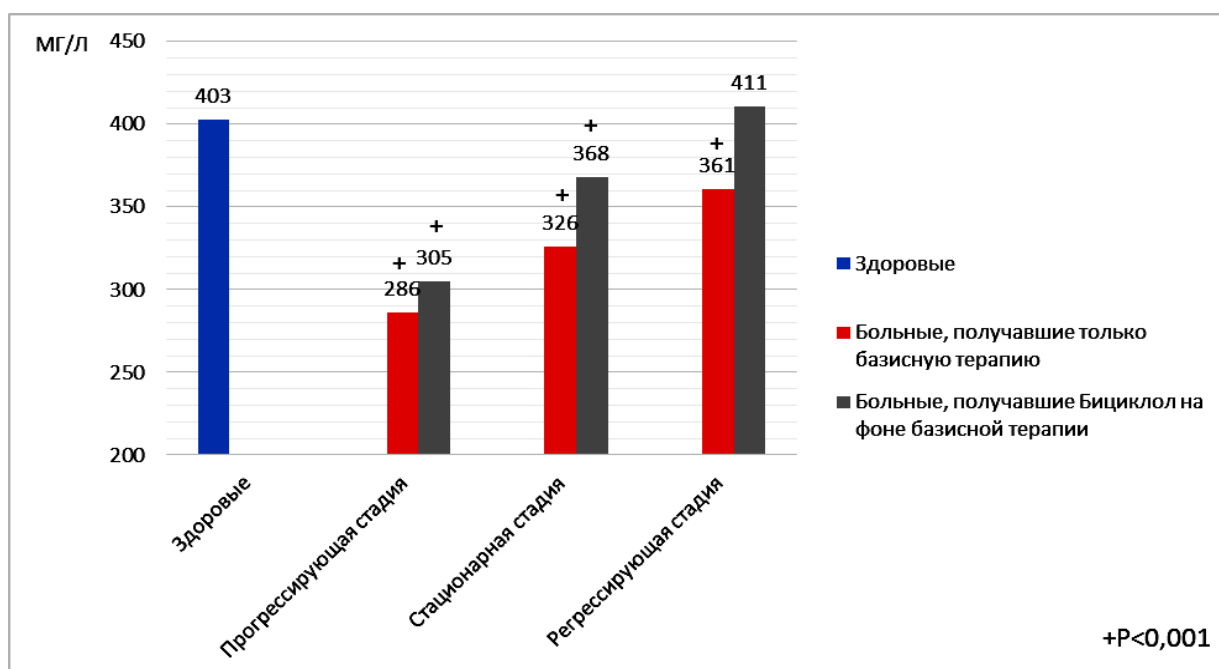


Рис. 32. Содержание ЦП (мг/л) в крови обследованных больных в зависимости от проводимого лечения

Влияние Бициклола на уровень ФНО-альфа у больных ХГС на фоне рецидива псориаза в динамике заболевания было следующим. При повышенных значениях изучаемого показателя у всех больных в прогрессирующей стадии рецидива псориаза, у больных, получавших этот препарат на фоне базисной терапии, происходила более ранняя нормализация уровня ФНО- α – уже в стационарной стадии рецидива. В группе больных, не получавших Бициклол, нормализация изучаемого показателя происходила только в регрессирующей стадии рецидива, перед выпиской из стационара (табл. 32, рис. 33). Такое влияние Бициклола объясняется его способностью угнетать активность макрофагов, ответственных за выработку ФНО- α , тем самым устранять его избыточный воспалительный эффект и, тем самым уменьшать проявления синдрома интоксикации.

Таблица 32

Содержание ФНО- α в плазме крови обследованных больных
в зависимости от проводимого лечения

Иссл-й пок-тель	Группа обследован.	Пер. иссл.	n	X \pm m	P	P1	P4
ФНО- α (пкг/мл)	Здоровые (контроль)		20	18 \pm 1,5	–	–	–
	Больные, получавшие Бициклол	I	20	32 \pm 1,7	<0,001	–	–
		II	20	20 \pm 2,0	>0,05	<0,001	–
		III	20	18 \pm 2,1	>0,05	<0,05	–
	Больные, не получавшие Бициклол	I	25	34 \pm 1,3	<0,001	–	>0,05
		II	25	26 \pm 1,6	<0,001	<0,001	<0,05
		III	25	19 \pm 1,3	>0,05	<0,001	>0,05

Динамика уровня ИЛ-10 у больных ХГС на фоне рецидива псориаза, получавших Бициклол на фоне базисной терапии была аналогичной. В прогрессирующей стадии рецидива псориаза определялись повышенные значения этого цитокина, не имевшие различий в обеих группах больных.

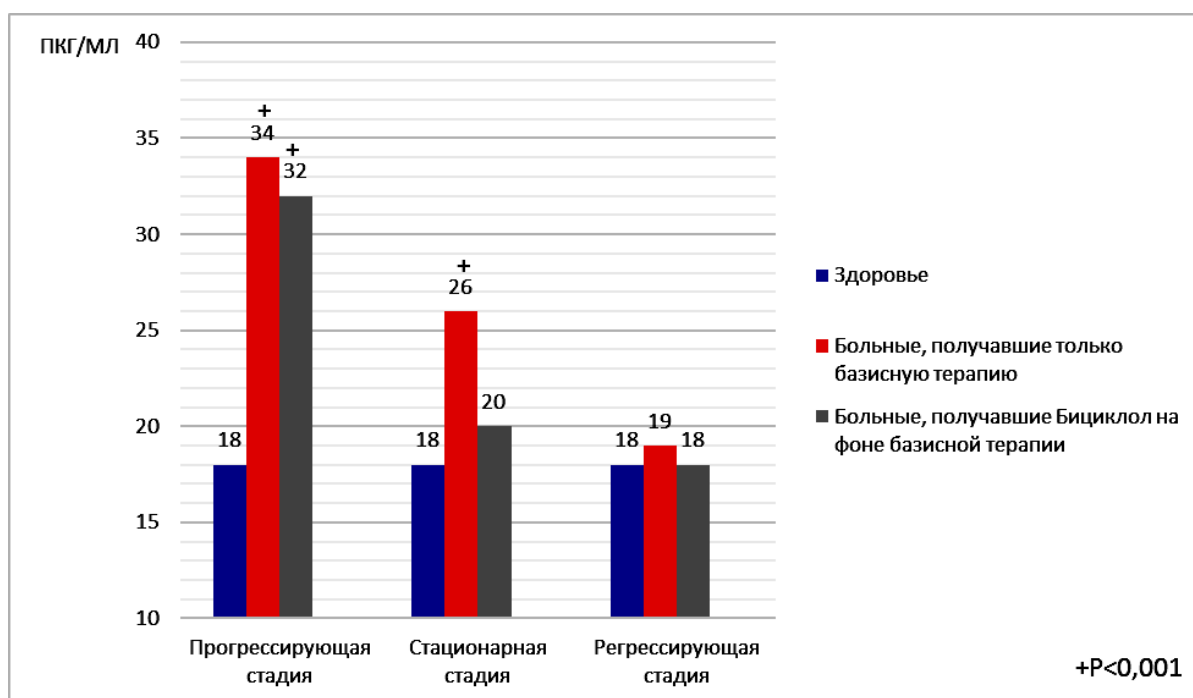


Рис. 33. Содержание ФНО- α (пкг/мл) в плазме крови обследованных больных в зависимости от проводимого лечения

В стационарной стадии уровень изучаемого показателя снижался у всех больных, а в регрессирующей стадии приходил к норме у больных, получавших Бициклол, а в группе больных, находившихся только на базисной терапии – оставался выше нормы (табл. 33, рис. 34).

Таблица 33

Содержание ИЛ-10 в плазме крови обследованных больных в зависимости от проводимого лечения

Иссл-й пок-ль	Группа обследован.	Пер. иссл.	n	X \pm m	P	P1	P4
ИЛ-10 (пкг/мл)	Здоровые (контроль)		20	12,4 \pm 1,12	–	–	–
	Больные, получавшие Бициклол	I	20	24,1 \pm 1,9	<0,001	–	–
		II	20	14,8 \pm 1,2	>0,05	<0,001	–
		III	20	13,7 \pm 1,15	>0,05	>0,05	–
	Больные, не получавшие Бициклол	I	25	23,3 \pm 1,13	<0,001	–	>0,05
		II	25	18,6 \pm 1,2	<0,01	<0,001	<0,05
		III	25	15,6 \pm 1,1	<0,05	<0,001	>0,05

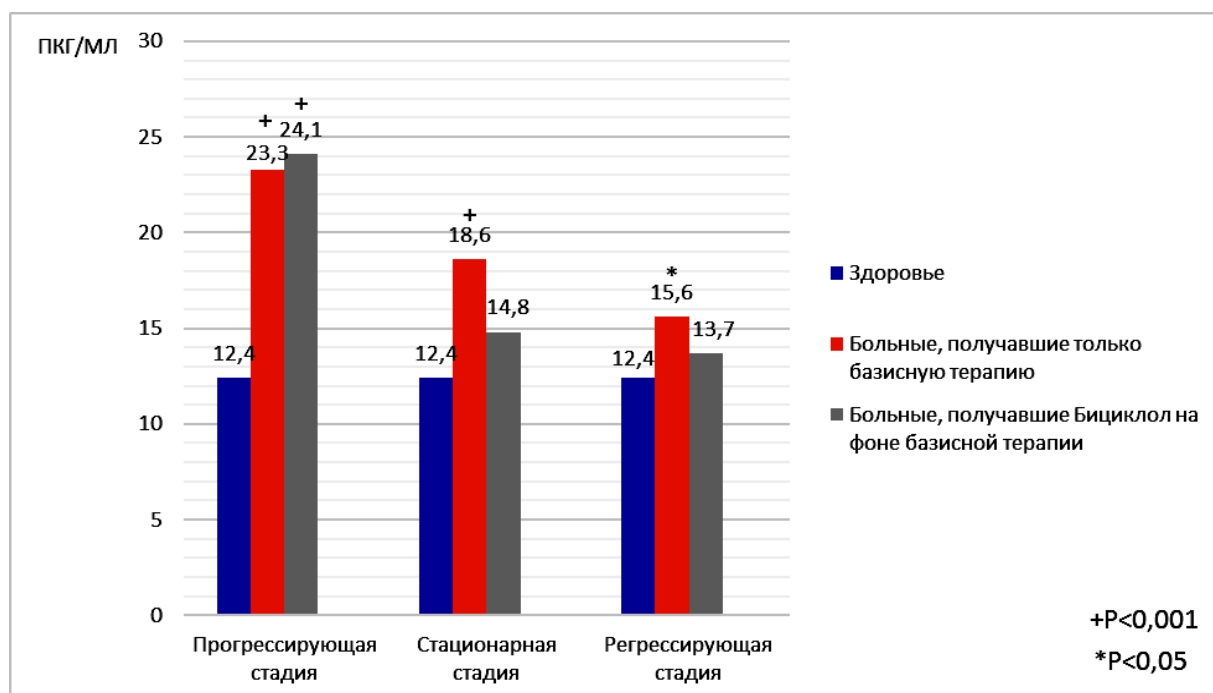


Рис. 34. Содержание ИЛ-10 (пкг/мл) в плазме крови обследованных больных в зависимости от проводимого лечения

Итак, у больных ХГС на фоне рецидива псориаза, получавших препарат Бициклол происходила более ранняя нормализация показателей про- и противовоспалительной систем цитокинов, что проявлялось в более ранней нормализации клинической картины заболевания, уменьшении синдрома интоксикации и сокращению пребывания в стационаре.

Клинический пример 6. Больной Г., 36 лет, находился в стационаре с 1.02.2018 г. по 27.02.2018 г. с диагнозом:

основное заболевание: распространенный вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, среднетяжелое течение сопутствующее заболевание: хронический вирусный гепатит С, генотип 2, минимальной биохимической активности, фиброз F2 по шкале METAVIR.

Из анамнеза – считает себя больным с 2013 года, появились бляшки синюшно-красного цвета на коже конечностей, спины, покрытые чешуйками серебристо-желтого цвета. Имеет 1–2 ежегодных обострения. Вирусный гепатит С (РНК вируса «+») был обнаружен у больного в то же время.

Предъявлял жалобы на кожные высыпания, зуд, слабость, тяжесть в правом подреберье. Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожный процесс носит хронический воспалительный характер, представлен симметрично расположенными папулами и бляшками розово-красного цвета, с четкими границами, от 4 до 8 см в диаметре, распространенными по всей поверхности тела. Имеются серебристо-белые чешуйки по поверхности очагов поражения. Псориатическая триада положительная. Слизистые оболочки, волосы, ногти не изменены.

При пальпации живот мягкий, печень из-под реберной дуги выступает на 2 см, край плотный. При обследовании обнаружено небольшое повышение трансаминаз. Других изменений лабораторных данных не было.

Больному на фоне общей (антигистаминные, глюконат кальция, витамины В1, В6) и местной (3 % салициловая мазь, синалар, акридерм) терапии был назначен Бициклол по 50 мг три раза в день после еды.

У больного трижды за время пребывания в стационаре брали кровь на МДА, ЦП, ФНО-альфа и ИЛ-10 (табл. 34).

Таблица 34

Показатели состояния про-, антиоксидантной
и цитокиновой систем у больного Г.

День пребывания в стационаре	Изученные показатели			
	МДА (мкмоль/л)	ЦП (мг/л)	ФНО-α (пкг/мл)	ИЛ-10 (пкг/мл)
1	5,1	343	30	26,3
13	3,3	355	24	17,1
26	1,2	412	19	11,5

На фоне приема Бициклола наблюдалось обратное развитие кожных проявлений, больной отмечал улучшение общего состояния, трансаминазы нормализовались, показатели системы перекисного окисления липидов и ци-

токиновой системы также пришли в норму. Больной был выписан со значительным улучшением, ему было рекомендовано продолжить прием Бициклола в течение трех месяцев.

Таким образом, в результате проведенных исследований, мы пришли к выводу, что в группе больных, получавших Бициклол происходило более быстрое улучшение состояния, уменьшалось количество дней, проведенных в стационаре, в более ранние сроки нормализовались показатели ПОЛ, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с возвращением к норме в третьей стадии рецидива псориаза. У больных, не получавших Бициклол, в регрессирующей стадии рецидива псориаза изученные показатели не достигали нормы.

Следовательно, применение Бициклола может быть рекомендовано в комплексном лечении у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне рецидива псориаза в качестве антиоксиданта и гепатопротектора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день является общеизвестным, что гепатит С – инфекция всего организма. Общеизвестен тот факт, что вирусные гепатиты не ограничиваются поражением печени, а представляют собой системное заболевание, протекающее с развитием разных внепеченочных проявлений. При этом нередко именно поражения кожи выходят на первый план в клинической картине болезни [81]. Заболевание является важной социально-экономической проблемой для многих стран, т.к. ежегодно в мире вирусом гепатита С инфицируется 3–4 млн человек [118].

Псориаз, в свою очередь, отличается стабильно высоким уровнем заболеваемости, нередко тяжелым течением, отсутствием эффективной терапии и значимой частотой выявления коморбидных состояний [60, 151, 188]. По данным различных исследований заболеваемость псориазом в мире составляет не менее 2 % населения в общей структуре дерматологической патологии, а в Европейских странах – до 3 % [200, 222].

В последние годы всесторонне изучаются коморбидные состояния при вирусных поражениях печени и у пациентов с псориазом [151].

Некоторые исследователи рассматривают хроническую HCV инфекцию у больных псориазом в качестве сопутствующего заболевания, другие относят ее к одному из вероятных триггерных факторов при этом тяжелом поражении кожи. Значимость наличия ХГС у больных псориазом подтверждается и тем, что частота обнаружения маркеров вирусного гепатита С (анти-HCV, HCV-РНК) варьирует от 7,6 до 10,1 % у этих пациентов и статистически достоверно ($p < 0,001$) превышает среднепопуляционную [133]. Эти данные подтверждают и другие авторы на основании обследования более 10 тыс. пациентов. Авторами проведенного исследования рекомендовано обследование (скрининг) больных псориазом на гепатит С [179].

Другие авторы работ, посвященных хроническому вирусному поражению печени на фоне псориаза отмечают, что кожные заболевания при хрони-

ческих вирусных гепатитах (ХВГ) представляют достаточно частую, но в то же время - недостаточно изученную проблему [125].

Как кожа, так и печень являются органами детоксикации, участвующими в очистке организма человека от токсинов, ядов и всевозможных продуктов их распада и при их сочетанном поражении серьезно нарушается обмен веществ, возникает мощная интоксикация. Псориаз может быть результатом плохой работы печени, но и одновременно ухудшает ее работу, т.к. способствует нарушению метаболизма незаменимых жирных кислот, липопротеидов, гиперпродукции свободных радикалов и оксида азота, участвующих в процессе кератинизации [22, 182]. Наличии у пациентов с вирусными поражениями печени такого тяжелого кожного заболевания, как псориаз утяжеляет течение вирусных гепатитов и ухудшает их прогноз [73].

Одним из звеньев патогенеза многих патологических состояний, сопровождающихся развитием воспаления является развитие синдрома эндогенной интоксикации.

В связи с вышеизложенным, является необходимым изучение такого важного патогенетического синдрома, как синдром эндогенной интоксикации, развивающийся у больных ХГС на фоне рецидива псориаза.

Было показано, что токсические субстраты, образующиеся в организме при различных патологических состояниях имеют среднюю или низкую молекулярную массу. В связи с этим, низко- и среднемолекулярные белки (ВН и СММ) и олигопептиды (ОП) считаются в настоящее время маркерами эндогенной интоксикации [87].

В развитии синдрома эндогенной интоксикации участвуют различные патогенетические механизмы, в том числе активизация процессов перекисного окисления липидов, активизация провоспалительной цитокиновой системы и др.

В настоящее время в доступной литературе мы не нашли исчерпывающих сведений о накоплении ВН и СММ и ОП, продуктов ПОЛ, нарушении цитокиновой регуляции иммунитета при хроническом вирусном гепатите С

на фоне рецидива псориаза в зависимости от его периода и тяжести и проводимого лечения.

В связи с этим, целью работы явилось изучение особенностей накопления токсических веществ в биологических жидкостях организма, состояния перекисного окисления липидов биологических мембран, цитокинового звена иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне рецидива псориаза для совершенствования диагностики и лечения.

Исходя из поставленной цели было обследовано 160 больных, лечившихся в ГБУЗ «Центр по борьбе со СПИД и ИЗ» МЗ КБР (35 больных с хроническим вирусным гепатитом С) и в ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» МЗ КБР (58 больных ХГС на фоне рецидива псориаза и 67 больных вульгарным распространенным псориазом) с сентября 2016г. по февраль 2019 г.

В работе использовались современные, апробированные методы исследования. В каждой группе больных разносторонне изучались особенности развития интоксикационного синдрома путем определения содержания ВН и СММ и ОП в различных биологических жидкостях организма, вычисления коэффициентов и индексов интоксикации, уровня МДА, ЦП, ФНО-альфа и ИЛ-10 в зависимости от стадии, степени тяжести патологического процесса и проводимой терапии. Полученные результаты были статистически обработаны. Было предложено использование препарата Бициклол у больных ХГС на фоне рецидива псориаза в качестве гепатопротектора и антиоксиданта.

Для решения поставленных задач определяли ВН и СММ в различных средах организма в динамике заболеваний. У больных ХГС без псориаза было обнаружено повышение уровня ВН и СММ при поступлении в стационар во всех исследованных жидкостях организма. В результате проведения лечебных мероприятий на 6–7 день пребывания в стационаре происходило снижение изученных показателей с возвращением к норме перед выпиской из стационара.

У больных псориазом было выявлено, что концентрация ВН и СММ также была максимально повышена по отношению к здоровым в прогресси-

рующей стадии рецидива (при поступлении в стационар) у подавляющего большинства больных во всех исследованных жидкостях организма, что свидетельствовало о накоплении токсических веществ в биологических жидкостях пациентов в этом периоде. Выявленные изменения были более выражены в группе больных с сочетанием ХГС и псориаза.

В результате проводимой терапии при улучшении состояния всех больных псориазом, уменьшении высыпаний (во втором периоде исследования), изучаемые показатели снижались, но оставались достоверно выше, чем показатели у здоровых. При этом, в группе больных, имеющих ХГС на фоне псориаза и в этом периоде уровень ВН и СММ был в среднем достоверно выше показателя у больных без сопутствующего гепатита в плазме крови, а в эритроцитах и моче не имел достоверных различий.

Перед выпиской из стационара в регрессирующей стадии рецидива у больных псориазом, не зависимо от наличия ХГС наблюдалось дальнейшее достоверное по отношению к предыдущему периоду снижение уровня изученных показателей с возвращением к нормальным значениям в эритроцитах, а в плазме крови и моче в среднем оставался выше показателя у здоровых. Эта динамика была более выражена в группе больных с сопутствующим ХГС и в этом случае нормализации изученных показателей не происходило ни в одной из исследованных жидкостей организма больных.

При этом, более выраженные изменения изучаемого показателя наблюдались при тяжелом, а наименее – при легком течении рецидива во всех исследованных жидкостях организма. У больных с легким течением ХГС и псориаза в прогрессирующей стадии рецидива уровень ВН и СММ в среднем был достоверно выше, чем у здоровых, но возвращался к норме уже в стационарной стадии.

Наиболее высокие показатели уровня ВН и СММ наблюдались у больных с тяжелым течением заболевания в прогрессирующей стадии, превышая значения ВН и СММ у больных со среднетяжелым течением. В стационарной стадии этот показатель снижался без возвращения к норме во всех исследо-

ванных жидкостях организма. В регрессирующей стадии у этой группы больных уровень изучаемого показателя оставался выше, чем у здоровых во всех средах.

Итак, нами было показано, что у больных ХГС, псориазом и ХГС на фоне рецидива псориаза при поступлении в стационар наблюдалось максимальное повышение уровня ВН и СММ во всех исследованных жидкостях организма. Наиболее высокие показатели отмечались в этом периоде у больных с сочетанием псориаза и хронического вирусного гепатита С, что соответствует литературным данным о том, что эти два заболевания отягощают течение друг друга, усиливая синдром интоксикации [73]. У больных ХГС на фоне псориаза степень накопления токсических веществ в биологических жидкостях зависел от стадии рецидива и степени тяжести патологического процесса.

Олигопептиды являются белковой составляющей ВН и СММ. У больных ХГС было выявлено максимальное повышение изучаемого показателя при поступлении в стационар у большинства пациентов во всех исследованных биологических средах организма. На 6–8 день пребывания в стационаре, в результате проводимых терапевтических мероприятий и параллельно улучшению общего самочувствия больных происходило снижение уровня олигопептидов в среднем у всех больных этой группы с возвращением к норме в периоде ранней реконвалесценции.

У больных псориазом уровень ОП также был повышен в прогрессирующей стадии рецидива, особенно при наличии ХГС. В регрессирующей стадии происходила нормализация уровня ОП в эритроцитах, а в плазме крови и моче он, по-прежнему, превышал показатель у здоровых.

Уровень ОП также зависел от степени тяжести рецидива псориаза. Более выраженные изменения данного показателя (повышение) наблюдалось у больных с тяжелым течением рецидива без возвращения к норме перед выпиской из стационара, а менее выраженные – при легком течении. У больных

с легким течением заболевания происходила нормализация ОП уже в стационарной стадии рецидива.

Итак, оказалось, что уровень олигопептидов в биологических жидкостях обследованных нами больных зависел от наличия у больных хроническим гепатитом С сопутствующего псориаза, от стадии его рецидива и от степени тяжести патологического процесса. Максимальные концентрации олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче у обследованных больных наблюдались при сочетанном поражении печени и кожи при ХГС и псориазе в прогрессирующей стадии псориаза, а также у больных с тяжелым течением. Это свидетельствует о максимальном накоплении токсических субстратов эндогенной и экзогенной природы в организме этой группы больных, что соответствует и литературным данным.

Полученные данные перекликаются с данными других авторов о том, что нарушение функции органов, участвующих в элиминации токсинов, может стать причиной избыточного накопления токсических метаболитов и развития синдрома эндогенной интоксикации [80, 87]. Что, вероятно, происходит при сочетанном поражении кожи при псориазе и печени при хроническом вирусном ее поражении, так как общеизвестно, что при многих патологических состояниях, в том числе инфекционных и кожных заболеваниях, именно от состояния органов детоксикации нередко зависит развитие синдрома интоксикации и исход заболевания [104, 120, 139, 154].

М.Я.Малаховой (1995) было предложено рассчитывать различные коэффициенты, которые отражают соотношение содержания ВН и СММ и ОП в различных средах организма. Это позволяет оценить эффективность выведения токсических субстратов органами детоксикации, а также выделять стадии эндогенной интоксикации, что может дать дополнительную интегральную информацию о развивающемся у больных эндотоксикозе [87].

Коэффициенты интоксикации и интегральный индекс интоксикации (ИИ) вычислялись у 87 больных псориазом, у 48 из которых наблюдался ХГС

и псориаз по общеизвестным формулам. ИИ рассчитывается с помощью методов многомерной статистики [6].

В результате проведенных исследований было выявлено, что 2 стадия эндогенной интоксикации в стадии прогрессирования имела у большинства больных псориазом, а у больных с сочетанием ХГС и псориаза наблюдалась 3 стадия, что требовало более интенсивной детоксикационной терапии. Повышенный уровень ИИ в регрессирующей стадии рецидива псориаза является фактором риска для развития ранних рецидивов и его можно использовать в качестве прогностического критерия раннего рецидивирования псориаза.

В развитии синдрома интоксикации важную роль играют процессы перекисного окисления липидов биологических мембран [19]. Активация процессов свободнорадикального окисления липидов, при недостаточной антиоксидантной защите, приводит к накоплению токсических веществ, которые также относят к эндотоксинам.

Нельзя забывать о том, что вирус гепатита С (НСV) вызывает иммуноопосредованное повреждение печени, оказывает прямое гепатотоксическое действие, а также провоцирует оксидативный стресс, усиливая тем самым процессы ПОЛ, что, опять же приводит к повреждению липидного биослоя мембран, гибели гепатоцитов и нарушению детоксикационной функции печени [83, 175]. С другой стороны, в литературе приводятся разноречивые данные о состоянии оксидантно-антиоксидантной системы у больных псориазом. По данным одних авторов [46, 58, 141] при псориазе имеется повышение ПОЛ с угнетением антиоксидантного ответа, другие [161] отмечают снижение уровня показателей прооксидантной и повышение показателей антиоксидантной систем. Авторы некоторых работ указывают на зависимость уровня ПОЛ и МДА от распространенности кожных поражений и степени тяжести патологического процесса в коже при псориазе [15]. При этом отсутствуют данные, касающиеся больных ХГС на фоне псориаза.

Одним из показателей активизации процессов ПОЛ является малоновый диальдегид. Накоплением в крови малонового диальдегида (МДА) объясня-

ется синдром интоксикации, сопровождающий многие заболевания внутренних органов. Для оценки активации процессов ПОЛ при сочетанном поражении печени и кожи у больных хроническим вирусным гепатитом С и псориазом определяли уровень этого прооксиданта в различных периодах рецидива псориаза.

В результате проведенных исследований оказалось, что у всех больных уровень МДА повышался в прогрессирующей стадии рецидива псориаза, превышая нормальные показатели у здоровых в 3 раза. В стационарной стадии уровень МДА снижался, но оставался достоверно выше показателя у здоровых. Перед выпиской больных из стационара изучаемый показатель возвращался к норме. Уровень МДА в сыворотке крови больных при сочетании ВГС и псориаза во всех стадиях рецидива был выше, чем у больных без ХГС.

При этом у больных с легким течением ВГС и псориаза наблюдались наименьшие изменения МДА, а у больных с тяжелым течением – наибольшие. Таким образом, очевидно, у больных ХГС и псориазом наблюдается активизация процессов ПОЛ с накоплением малонового диальдегида в плазме крови, более выраженное у больных с тяжелым течением заболевания. Это подтверждает ранее сделанные выводы о том, что у больных с одновременным поражением печени и кожи происходит более выраженное накопление токсических веществ, что клинически выражается в более тяжелом течении патологического процесса у таких больных.

Процессы перекисного окисления липидов протекают в организме постоянно. Обрыв цепных реакций перекисного окисления липидов происходит при взаимодействии свободных радикалов с антиоксидантами. В плазме крови основную антиоксидантную функцию выполняет церулоплазмин и именно ЦП позволяет снижать эту активность [23].

Уровень церулоплазмينا в крови больных был снижен при поступлении больных в стационар. Т.А. Крайнова [63] в своих исследованиях отмечает, что содержание ЦП увеличивается при острофазовом ответе организма и уменьшается при хронических заболеваниях.

При сочетании у больных ХГС и псориаза в прогрессирующей стадии рецидива наблюдались наименьшие показатели уровня ЦП по отношению к показателям у здоровых. Возвращение к норме этого показателя происходило лишь в стадии регрессирования рецидива.

При легком течении заболевания наблюдались наименьшие, а при тяжелом – наибольшие изменения уровня данного антиоксиданта в крови больных псориазом в прогрессирующей стадии рецидива. Также снижение ЦП в этой стадии рецидива было более выраженным у больных с сопутствующим ХГС.

Итак, у больных ХГС на фоне рецидива псориаза происходило угнетение ЦП, как показателя системы антиоксидантной защиты, более выраженное у больных в прогрессирующей стадии псориаза и зависящее от степени тяжести патологического процесса.

ФНО- α это провоспалительный цитокин, роль которого в хроническом воспалительном процессе несомненна. ФНО-альфа вырабатывают моноциты, макрофаги, эндотелиальные, миелоидные клетки, иногда – Т-лимфоциты. Этот цитокин выделяется макрофагами, лимфоцитами и гранулоцитами крови, естественными киллерами, Т-лимфоцитарными клеточными линиями [99]. Фактор некроза опухолей играет главную роль в защите организма от патогенов. Повышенная продукция ФНО- α приводит к развитию хронических воспалительных процессов [199].

В результате проведенных исследований было установлено, что в прогрессирующей стадии у всех обследованных больных ХГС на фоне рецидива псориаза и больных псориазом наблюдалось статистически достоверное повышение содержания ФНО- α . В регрессирующей стадии значения ФНО- α возвращались к норме. При этом, менее выраженные изменения изученного показателя были при легкой форме заболевания по сравнению со среднетяжелым течением в соответствующих стадия рецидива. У больных со среднетяжелым течением заболевания в прогрессирующей стадии наблюдался подъем изучаемого показателя, со снижением в стационарной стадии и возвращением к норме в регрессирующей стадии. При тяжелом течении патоло-

гического процесса уровень ФНО- α был достоверно выше, чем при среднетяжелом течении во всех стадиях рецидива без возвращения к нормальному уровню в регрессирующей стадии.

Повышение содержания в сыворотке крови ФНО- α , играющего ключевую роль в развитии хронического воспаления, зависело не только от периода заболевания и тяжести рецидива, но и от наличия хронического вирусного поражения печени.

Таким образом, при хроническом сочетанном поражении кожи и печени, как органов детоксикации, происходит активизация продукции макрофагами ФНО- α , который сам усиливает хроническое воспаление за счет стимуляции продукции цитокинов, которые активируют тканевые макрофаги и моноциты, мигрирующие в очаг воспаления, способствуют накоплению белков острой фазы и усилению синдрома интоксикации. Повышение концентрации в сыворотке крови ФНО- α , по данным ряда авторов, является неблагоприятным прогностическим признаком [101, 139]. По другим данным, неконтролируемая повышенная продукция этого цитокина может приводить к усилению воспаления и интоксикации и развитию многих патологических состояний [168].

ИЛ-10 подавляет синтез провоспалительных цитокинов Т-клетками и снижает активность макрофагов и участвует в системе контроля за выработкой этого цитокина. В связи с чем избыток ИЛ-10 ведет к снижению противомикробной защиты и, по данным ряда авторов, опять же к развитию хронических инфекций [127, 178]. Поэтому совокупность действия и баланс между эффектами провоспалительных (ФНО-альфа) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) лежит в основе развития и исхода инфекционного процесса, а также определяет тяжесть его течения и долгосрочный прогноз [94].

Уровень ИЛ-10 в крови повышался у обследованных больных в среднем в два раза в прогрессирующей стадии, снижался в стационарной стадии с нормализацией в регрессирующей стадии псориаза, при выписке из стационара. При этом, при аналогичной динамике во всех периодах рецидива уровень ИЛ-10 у больных с сопутствующим ХГС был достоверно выше, чем у

больных без хронического гепатита. При этом нормализации изученного показателя в регрессирующей стадии в группе больных с сопутствующим ХВГС не происходило и он достоверно ($p < 0,05$) отличался от показателя в группе сравнения и у здоровых.

При легкой форме заболевания в прогрессирующей стадии рецидива были получены наименьшие изменения изученного показателя, а при тяжелой – наибольшие. У больных ХГС на фоне тяжелого течения рецидива псориаза в среднем в регрессирующей стадии уровень ИЛ-10 оставался достоверно выше, чем у здоровых.

Таким образом, повышение уровня интерлейкина-10 зависело от наличия ХГС, стадии рецидива псориаза и тяжести патологического процесса. Вероятно, наличие хронического вирусного гепатита С является дополнительным стимулом для гиперпродукции ИЛ-10, который и в периоде регрессирования, на фоне обратного развития клинических проявлений псориаза и нормализации общего самочувствия больных при тяжелом течении оставался достоверно выше нормальных показателей. По данным некоторых авторов [156] избыток ИЛ-10 ведет к снижению защиты от инфекционных агентов и ухудшению прогноза.

Очевидно, что при обострении хронического воспаления при ХГС на фоне рецидива псориаза происходит стимуляция макрофагов и нейтрофилов, которые продуцируют медиаторы не только провоспалительной, но и противовоспалительной группы. По данным А.С. Симбирцева с соавт. (2004) избыток ИЛ-10 может приводить к развитию затяжных или хронических форм инфекций.

Итак, в ходе наших исследований было обнаружено, что у больных псориазом, независимо от наличия ХГС в прогрессирующей стадии рецидива нарастало содержание в сыворотке крови каждого из изучаемых цитокинов, как про-, так и противовоспалительного, что может свидетельствовать о расстройстве в функционирования иммунорегуляторных систем организма, ко-

торое приводит к развитию иммуносупрессии [156]. Выявленные изменения были более выражены у больных при сочетании ХГС и псориаза.

В настоящее время разработано много различных препаратов для патогенетического лечения как ХГС, так и псориаза [55, 67]. Нередко именно патогенетическая терапия ХГС приобретает важное значение в связи с недоступностью противовирусной терапии по тем или иным причинам. Кроме того, при сочетании ХГС и псориаза происходит развитие так называемого "синдрома взаимного отягощения" [203], что также диктует поиски эффективных препаратов, восстанавливающих функцию печени.

Поэтому мы посчитали оправданным назначение пациентам ХГС и псориазом антиоксидантного, гепатопротекторного препарата Бициклол.

Бициклол угнетает продукцию фактора некроза опухоли (TNF- α), а также связывает и нейтрализует активные радикалы кислорода и опосредованно способен уменьшать синдром эндогенной интоксикации [117, 170, 201, 204].

Для оценки влияния препарата Бициклол на состояние синдрома интоксикации, системы перекисного окисления липидов биологических мембран и цитокинового профиля у больных на фоне базисной терапии назначался Бициклол.

Бициклол получали 20 больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне среднетяжелого и тяжелого течения рецидива псориаза. Препарат назначался по 50 мг три раза в день после еды в течение нахождения больных в стационаре. При выписке больные получали рекомендации принимать бициклол до 3 месяцев.

Эффективность препарата оценивали при сравнении 2 групп больных ХГС на фоне псориаза: получавших и не получавших на фоне стандартной терапии Бициклол.

Как отмечалось выше, в группе больных, получавших Бициклол, наблюдалась более быстрая нормализация уровней трансаминаз, происходило более раннее обратное развитие проявлений рецидива псориаза, укорачивалось время пребывания в стационаре (в среднем на 6 дней). У этих больных происходила более ранняя нормализация уровней МДА и ЦП.

Влияние Бициклола на уровень ФНО-альфа и ИЛ-10 у больных ХГС на фоне рецидива в динамике заболевания проявлялось также более быстрой нормализацией этих показателей в динамике рецидива псориаза. Такое влияние Бициклола объясняется его способностью угнетать активность макрофагов, ответственных за выработку ФНО- α , тем самым устранять его избыточный воспалительный эффект и, тем самым уменьшать проявление синдрома интоксикации [117, 173].

Таким образом, у больных ХГС на фоне рецидива псориаза, получавших препарат Бициклол происходила более ранняя нормализация показателей про- и противовоспалительной систем цитокинов, что проявлялось в уменьшении проявлений синдрома интоксикации и сокращению пребывания в стационаре.

Следовательно, применение Бициклола может быть рекомендовано у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне рецидива псориаза в качестве антиоксиданта и гепатопротектора.

ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне псориаза имеется повышение уровня ВН и СММ и ОП в плазме крови, эритроцитах и моче, зависящее от стадии рецидива псориаза и тяжести течения патологического процесса.

2. У большинства больных с сочетанием ХГС и псориаза в прогрессирующей стадии рецидива требовалось проведение более интенсивных дезинтоксикационных мероприятий, так как у этих больных наблюдалась 3-я стадия эндогенной интоксикации.

3. Повышенное значение интегрального индекса интоксикации в регрессирующей стадии рецидива у больных ХГС на фоне псориаза является неблагоприятным фактором для развития ранних рецидивов.

4. У больных ХГС на фоне псориаза происходит активизация перекисного окисления липидов биологических мембран с повышением концентрации малонового диальдегида и снижение уровня церулоплазмينا, как показатель недостаточности антиоксидантной защиты в зависимости от стадии рецидива псориаза и тяжести течения патологического процесса.

5. Повышение провоспалительного цитокина ФНО- α и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в динамике заболевания у больных ХГС на фоне псориаза зависело от стадии рецидива и тяжести патологического процесса.

6. Гепатопротекторный антиоксидантный иммуномодулирующий препарат Бициклол способствует более быстрому обратному развитию клинической картины, уменьшению койко-дней, нормализации уровня изученных показателей и снижению синдрома интоксикации у больных ХГС на фоне рецидива псориаза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ХГС на фоне рецидива псориаза необходимо исследовать концентрацию малонового диальдегида, церулоплазмينا, фактора некроза опухолей- α и интерлейкина-10 для оценки развившегося интоксикационного синдрома и проведения адекватных дезинтоксикационных мероприятий с учетом стадии эндогенной интоксикации.

2. У больных ХГС на фоне псориаза рекомендуется рассчитывать интегральный индекс эндогенной интоксикации, так как повышение его значения выше 18,9 усл. ед. является фактором риска для прогнозирования возможных рецидивов.

3. При сочетанном хроническом поражении печени и кожи у больных ХГС на фоне псориаза целесообразно включение в комплексную терапию препарата Бициклол, обладающего иммуномодулирующим, гепатопротекторным и антиоксидантным действием в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение особенностей клинического течения псориаза, частоты рецидивирования и осложнений в зависимости от наличия хронического гепатита С.
2. Дальнейшее изучение роли уровня веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче, процессов ПОЛ и цитокинового статуса в развитии синдрома эндогенной интоксикации у больных ХГС и псориазом.
3. Изучение показателей эндогенной интоксикации у больных ХГС с исходом в цирроз печени на фоне псориаза.
4. Создание алгоритма контроля эффективности включения в комплексную терапию больных ХГС и псориазом иммуномодулирующего, гепатопротекторного и антиоксидантного препарата Бициклол.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ХГС – хронический гепатит С

ВГС – вирус гепатита С

ХВГС – хронический вирус гепатит С

ВН и СММ – вещества низкой и средней молекулярной массы

ОП – олигопептиды

МДА – малоновый диальдегид

ЦП – церулоплазмин

ФНО- α – фактор некроза – опухолей-альфа

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ПОЛ – перекисное окисление липидов

Усл. ед. – условные единицы

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ИИ – интегральный индекс интоксикации

ОР – отношения шансов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абидов М.Т., Нагоев Б.С., Понежева Ж.Б., Иванова М.Р. Клинические аспекты апоптоза при ХГС // Доклады АМАН. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 149–66.
2. Агаева Н.А. Провоспалительные цитокины у больных хроническим тонзиллитом с актиномикотической этиологией // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 7. – С. 138–139.
3. Адаменко Г.Л., Тихон Т.В., Скребло Е.И., Головкин Е.С. Про- и противовоспалительные цитокины при псориазе // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 108–112.
4. Азизова О.А., Сергиенко В.И., Сыркин А.Л., Иванов Г.Г., Асеичев А.В., Лопухин Н.М. Клинико-прогностическое значение свободнорадикальных процессов у больных ишемической болезнью сердца // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2009. – № 10. – С. 32–40.
5. Айвазян А.А. Псориаз – иммунозависимое заболевание // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2014. – № 2. – С. 36–38.
6. Аксенова В.М., Кузнецов В.Ф., Маслов Ю.Н., Щекотов В.В., Щекотова А.П. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: методические рекомендации / под ред. проф. И.П. Корюкиной. – Пермь, 2005. – 22 с.
7. Александрова И.В., Матвеев С.Б., Клычникова, Е.В., Рей С.И. с соавт. Эндогенная интоксикация и сепсис // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2014. – № 1. – С. 20–23.
8. Арипходжаева Г.З. Глутатионовая система и интоксикационный синдром при хроническом гепатите С // Эпидемиология и инфекционные болезни // Актуальные вопросы. – 2014. – № 4. – С. 39–42.
9. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., Басина В.В., Эсауленко Е.В., Козлов К.В., Жданов К.В., Тотолян А.А. Содержание цитокинов и хемокинов в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С // Российский иммунологический журнал. – 2015 – Т. 9(18), № 1 – С. 83–92.

10. Афашагова М.М. Показатели эндогенной интоксикации при роже // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней: тезисы VII Российского съезда инфекционистов. – Н. Новгород, 2006. – С. 59–71.
11. Ахлупкина М.В., Свистунов А.А., Бакулев А.Л. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии при среднетяжелом и тяжелом псориазе // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6.
12. Бабкин А.В., Ефимов О.И., Евдокимов С.К. Клинико-иммунологические и микробиологические корреляции при псориазе // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии последипломного образования. – 2011. – № 3. – С. 85–89.
13. Бакулев А.Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 5. – С. 32–38.
14. Баранов А.В., Малеев В.В. Распространение генетических вариантов вируса гепатита С у больных с различными факторами инфицирования // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 4. – С. 18–21.
15. Басинская Н.М., Туфанов Н.А. Клинико-иммунологические и биохимические показатели у больных псориазом до и после лечения низкоинтенсивным лазером // 7-й Российский съезд дермато-венерологов: тезисы докладов. – Казань, 1996. – С. 81–82.
16. Бельтюкова А.С., Сысоев К.А., Ильина Т.Н., Шемеровская Т.Г., Хобейш М.М., Монахов К.Н., Тотолян Арег А. Продукция цитокинов в сыворотке крови и моче пациентов псориазом // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 364–365.
17. Близнецова Г.Н. Пероксидное окисление липидов, антиоксидантная система и оксид азота при токсическом повреждении печени: дисс. ... канд. биол. наук. – Воронеж, 2004. – 194 с.

18. Болотная Л.А. Псориаз: патогенез, клинические проявления, принципы терапии // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2015. – № 1. – С. 4–9.

19. Бородин Ю.И., Башкирова Ю.В., Любарский М.С., Колпаков М.А. Про- и антиоксиданты в центральной лимфе при экспериментальном хроническом токсическом гепатите // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, № 11. – С. 499–502.

20. Бородина Ж.И., Каменщикова Т.М., Малинин О.В., Манахов К.М. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в патогенезе интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 6 (72). – С. 11–15.

21. Булатова И.А., Щёктова А.П., Кривцов А.В., Улитина П.В., Ларионова Г.Г., Падучева С.В. Значение малонового диальдегида и глутатионтрансферазы в оценке поражения печени и мониторинге терапии при хроническом гепатите С // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–2. – С. 246–251.

22. Бутов Ю.С., Мордовцева В.В., Васенова В.Ю., Шмакова А.С. Псориаз // Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. – М., 2013. – 896 с.

23. Вавилова Т.П., Гусарова Ю.Н., Королева О.В., Медведев А.Е. Роль церулоплазмينا при развитии неопластических процессов // Биомедицинская химия. Вып. 3. – 2005. – Т. 51. – С. 263–275.

24. Власов А.П., Меркушкина И.В., Циликина О.В. (Логинова О.В.), Келлейников А.Б., Тюрина Е.П., Атаманкин И.В. Коррекция печёночной недостаточности при эндотоксикозе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. XVII. – № 1. – С. 56 (Приложение № 29).

25. Гасилина Е.С., Санталова Г.В., Борисова О.В., Митрофанов А.В., Полежаева Н.С., Кабанова Н.П., Бочкарева Н.М., Франк А.А. Клинико-патогенетическое значение эндогенной интоксикации при инфекционных заболеваниях

ях, сопровождающихся синдромом ангины у детей // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6.

26. Гребнева О.Л., Ткачук Е.А., Чубейко В.О. Способ подсчета показателя веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы крови. – М., 2006. – С. 17.

27. Дащук А.М., Чипиженко В.А., Черникова Л.И., Пустовая Н.А., Гончарова И.Н. Псориаз и патология гепатобилиарной системы // Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и ВИЧ/СПИД инфекции: сборник научных трудов, посвященный 90-летию со дня рождения профессора Б.А. Задорожного. – 2013. – С. 98–103.

28. Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Дениева М.А., Соболев В.В., Корсунская И.М. Обоснование применения гепатопротекторов при псориазе // Врач. – 2018. – Т. 29, № 9. – С. 85–88.

29. Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Плиева К.Т. и др. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом // Эффективная фармакотерапия. Дерматология и косметология. – 2018. – № 1. – С. 26–30.

30. Дерябин П.Г., Исаева Е.И., Мальдов Д.Г. и др. Действие препарата стимфорте на инфекцию, вызванную вирусом гепатита С, генотип 1b // Вопросы вирусологии. – 2009. – № 2. – С. 17–20.

31. Дикова О.В., Бычко-Токова И.С., Сосунов А.А. Ультроструктура кожи и синдром эндогенной интоксикации при медикаментозном лечении псориаза // Вестник Мордовского университета. – 1998. – Т. 4. – С. 114–117.

32. Жилова М.Б., Смольяникова В.А. Плоскоклеточный рак кожи у больного псориазом, получавшего многокурсовую фототерапию // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 1. – С. 92–98.

33. Заблоцкая А. Г. Оценка эффективности комплексной терапии больных бляшечным псориазом с избыточной массой тела // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 40–42.

34. Загритдинова Р.М., Филимонов М.А., Трусов В.В. и др. Функциональные нарушения гепатобилиарной системы у больных псориазом и воз-

возможности их коррекции // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 3. – С. 11–14.

35. Занозина О.В., Сорокина Ю. А., Боровков Н. Н., Щербатюк Т.Г. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2-го типа // Медицинский альманах. – 2013. – № 6 (30). – С. 167–170.

36. Захаркин А.Г., Меркушкина И.В., Тюрина Е.А., Логинова О.В., Якушкина О.М., Калякина Е.А. Модуляция функциональной активности форменных элементов крови при эндотоксикозе // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 230–231.

37. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Кандалинцева Н.В. и др. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений // Биохимия. Вып. 6. – 2007. – Т. 72. – С. 790–798.

38. Зорина В.Н., Школьникова Т.В., Короткий Н.Г., Зорина Р.М., Бурдина А.В., Коняхина И.Г., Зорин Н.А. Альфа-2-макроглобулин лактоферрин и некоторые цитокины при псориазе // Иммунология. – 2014. – Т. 35, № 1. – С. 22–25.

39. Иблияминова А.А., Хисматуллина З.Р., Курамшина О.А., Мухутдинова Е.С., Болотов П.Д., Мурашкин Н.Н. Комплексное лечение больных псориазом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 27–29.

40. Ибрагимова О.М., Бабаченко И.В., Алексеева Л.А. Клинико-гематологические показатели синдромов интоксикации и системного воспаления у детей разного возраста при острых респираторных вирусных инфекциях // Перспективы развития медицинской науки и практики: материалы научно-практической конференции молодых ученых. – СПб., 2014. – С. 95–96.

41. Ильина Н.А., Криушинская Г.В. Роль перекисного окисления липидов при инфекциях различной этиологии // Естествознание и гуманизм. Современный мир, природа и человек: сборник научных трудов. – Томск, 2007. – Т. 4, № 1. – С. 40.

42. Ильина Н.И. Клиническая иммунология и иммуноопосредованные воспалительные заболевания // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 54–57.
43. Ильченко Л.Ю., Карлович Т.И. Гепатопротекторы при хронических заболеваниях печени // Фарматека. – 2007. – № 8–9. – С. 54–58.
44. Казанцева И.А. Апоптоз и его роль в патологии кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 4. – С. 17–22.
45. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: Медпресс-информ, 2009. – 896 с.
46. Капулер О.М., Сарварова Н.З., Мирсаева А.Р., Хаматнуров Р.Ф., Камиллов Ф.Х. Содержание метаболитов оксида азота в плазме крови больных псориазом // Башкирский медицинский вестник. – 2007. – № 3–4. – С. 101–104.
47. Капулер О.М., Камиллов Ф.Х. Особенности эндогенной интоксикации у больных псориазом // Омский научный вестник. – 2011. – № 1 (104). – С. 89–91.
48. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.
49. Катунина О.Р., Резайкина А.В. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 2. – С. 39–46.
50. Клычникова Е.В., Матвеев С.Б., Рябинин В.А., Годков М.А., Голиков А.П., Ахметов В.В., Михайлов И.П. Окислительный стресс, липидный обмен и их взаимосвязь у больных с тяжелым течением гипертонической болезни в сочетании со стенозом сонных артерий // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 5. – С. 2–20.
51. Ковалёва Т.А., Чуйкова К.И., Евтушенко И.Д. и др. Хронические вирусные гепатиты В и С у беременных женщин // Молекулярные основы инфекционных заболеваний: материалы российско-германской конференции в

рамках российско-немецкого образования, науки и инноваций. – Новосибирск, 2011. – С. 8–10.

52. Кожанов А.С. Эпидемиологические и клинические особенности псориаза // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2016. – № 1. – С. 16–20.

53. Колесникова Л.И., Рашидова М.А., Даренская М.А. и др. Параметры окислительного стресса у пациенток с парентеральными вирусными гепатитами // Сибирский научный медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 69–74.

54. Колесникова Л.И., Рашидова М.А., Даренская М.А. и др. Показатели системы липопероксидации у пациенток с различной степенью активности хронического вирусного гепатита // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 55–56.

55. Кондратьева Н.Н., Бакулев А.Л., Рассказов Я.А. Терапия больных псориазом: современный взгляд на проблему // Практическая медицина. – 2013. – № 1–4 (73). – С. 28.

56. Копытова Т.В., Добротина Н.А., Химкина Л.Н., Щелчкова Н.А., Пантелева Г.А. Цитокиновый профиль сыворотки крови у больных хроническими распространенными дерматозами с синдромом эндогенной интоксикации // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 2–3. – С. 205–210.

57. Корсун В.Ф., Станевич А.В. О вирусной этиологии псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 4. – С. 9–12.

58. Костянова Е.Н. Применение отечественных дезинтоксикантов у больных псориазом // Материалы ежегодной конференции молодых ученых МГМСУ. – М., 2005. – С. 30–31.

59. Котельшкова А.Б., Матусевич С.Л. Влияние эндогенной интоксикации у больных псориазом с патологией гепато-билиарной системы на тяжесть течения дерматоза // Актуальные проблемы дерматовенерологии: материалы областной научно-практической конференции. – Тюмень, 2007. – 3 с.

60. Кочергин Н.Г. Возможности гепатопротекторов при псориазе // Лечащий врач. – 2016. – № 12. – С. 54–57.

61. Кочергин Н.Г., Потекаев Н.Н., Смирнова Л.М. и др. Наш первый опыт применения адалимумаба при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 5. – С. 37–41.
62. Кравченя С.С., Бакулев А.Л., Свистунов А.А. Об иммунном механизме эндотоксикоза при псориазе // Тезисы научных работ Всероссийской конференции дерматовенерологов. – Н. Новгород, 2004. – С. 8.
63. Крайнова Т.А., Ефремова Л.М. Церулоплазмин: биологические свойства и клиническое применение. – Н. Новгород, 2000. – 32 с.
64. Круглова Л.С., Хотко А.А. Опыт применения секукиумаба при различных формах псориаза в Краснодарском крае // Лечащий врач. – 2018. – № 11. – С. 7–10.
65. Ксейко Д.А., Генинг Т.П. и др. Антиоксидантная резистентность эритроцитов после кровопотери и в условиях коррекции аскорбиновой кислотой // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 12–11. – С. 2357–2360.
66. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Кондрашова В.В. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 4. – С. 33–38.
67. Кубанов А.А., Свищенко С.И. Персонализация антицитокиновой терапии больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии – 2015. – № 1. – С. 54–61.
68. Кубанова А.А. с соавт. Иммунные механизмы псориаза: Новые стратегии биологической терапии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 35–47.
69. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 1. – С. 22–33.

70. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2014 г. Успехи, достижения. Основные пути развития // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 4. – С. 109–115.

71. Кузнецов П.Л., Борзунов В.М. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе вирусных гепатитов // экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 4. – С. 44–50.

72. Кузнецова Н.П., Судакова О.Г., Якубович А.И. Гепатопатии у больных псориазом // Актуальные проблемы дерматологии и венерологии: сборник трудов научно-практической конференции. – Самарканд, 2004. – С. 139–141.

73. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Филимонкова Н.Н. и др. Оптимизация терапии больных псориазом различной степени тяжести // Методические рекомендации № 012013/0037. – Екатеринбург, 2013 – 44 с.

74. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Топычканова Е.П. Системная воспалительная реакции и явления дислипидемии при псориазе // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 188–194.

75. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А. Псориатическая болезнь. – Екатеринбург, 2002. – 193 с.

76. Курдина М.И. Антицитокиновая терапия – новое направление в лечении псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 3–8.

77. Ласеева М.Г., Павелкина В.Ф. Динамика некоторых показателей эндогенной интоксикации и антиоксидантной защиты при повторных ангинах и гриппе на фоне применения эмоксипина // Юбилейная Российская научная конференция с международным участием, посвященная 175-летию со дня рождения С.П. Боткина: материалы конференции. – СПб.: Человек и здоровье, 2007. – С. 261–262.

78. Леонтьев И.Г. Исследование содержания катионных белков у больных хроническим простатитом // Актуальные проблемы оптимизации медицинско-

го и социального обеспечения работников газовой промышленности: материалы международной конференции. – Тюмень. – 2001. – Ч. 1–2. – С. 33–34.

79. Лиознов Д.А., Гейвандова Н.И., Морозов В.Г. Оценка эффективности оригинального гепатопротекторного препарата Бициклол у больных хроническим вирусным гепатитом С // Український медичний часопис. – 2014. – № 6 (104) . – С. 14–17.

80. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Острые отравления у взрослых и детей. – М.: Эксмо, 2009. – 560 с.

81. Львов Д.К., Шахгильдян И.В., Дерябин П.Г. Гепатит С (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) // Медицинская вирусология: руководство для врачей. – М.: Мед. информ. агентство, 2008. – С. 483–490.

82. Маевская М.В., Знойко О.О., Климова Е.А., Максимов С.Л., Кижло С.Н., Петроченкова Н.А., Нагимова Ф.И., Линькова Ю.Н. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепэгинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином (Итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 2. – С. 53–64.

83. Макаров В.К. Фосфолипиды сыворотки крови в дифференциальной диагностике хронического вирусного гепатита В и цирротической стадии заболевания // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 41–42.

84. Макарова В.И., Макаров А.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции // Экология человека. – 2008. – № 5. – С. 31–35.

85. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: методические рекомендации. – СПб., 1995. – 33 с.

86. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение второе) // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1, № 2. – С. 61–64.

87. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 34. – С. 3–14.

88. Малолетнева Н.В., Еровиченков А.А., Анохина Г.И., Умбетова К.Т. Изучение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) у больных рожей в динамике заболевания // Актуальные вопросы инфекционной патологии–2005: материалы научной конференции молодых ученых. – СПб., 2005. – С. 13.

89. Маржохова М.Ю., Башиева М.А., Желихажева Ж.М. Характеристика синдрома эндогенной интоксикации при острых кишечных инфекциях // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – № 1. – С. 49–52.

90. Маржохова М.Ю., Нагоева М.Х., Маржохова А.Р., Афашагова М.М., Шаова А.А. Оценка степени интоксикации и прогноз по уровню интегрального индекса интоксикации при некоторых инфекционных заболеваниях // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 2 (28). – С. 45–50.

91. Маринина Г.Н., Маринин В.С. Лечение псориаза. – Харьков, 2007. – 104 с.

92. Маркелова Е.В. и др. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 3. – С. 24–29.

93. Маркушева Л.И., Самсонов В.А., Саруханова А.Г., Саватеева М.В. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 4. – С. 4–6.

94. Мартынова Н.Н., Еровиченков А.А., Алленов М.Н., Пак С.Г., Умбетова К.Т. Динамика содержания цитокинов и газового состава в крови больных сальмонеллезом и острым шигеллезом // Терапевтический архив. – 2006. – №11. – С. 24–27.

95. Масабаева М.Р., Аукунов Н.Е., Бабенко Д.Б., Азизов И.С., и др. Оценка влияния полиморфизма гена IL10 на исходы хронических вирусных гепатитов в казахской популяции: исследование случай-контроль // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 6 – С. 67–76.

96. Матусевич С.Л., Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Герасимова Н.М. Псориаз и описторхоз. – Тюмень, 2000. – 232 с.

97. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРГА, 2008. – 284 с.

98. Милов В.Е., Дмитрикова Т.Л., Мартынюк Г.В. с соавт. Эффективность гепатопротекторов в комплексной терапии больных псориазом // Вестник современной клинической медицины. – Вып. 4. – 2018. – Т. 11. – С. 51–57.

99. Мирзоева Л.А., Никифоров Н.Г., Аладинский В.А., Собенин И.А., Недосугова Л.В., Орехов А.Н. Повышение спонтанной и индуцированной секреции провоспалительного цитокина ФНО-альфа моноцитами-макрофагами крови больных сахарным диабетом 2-го типа // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 5. – С. 22–25.

100. Мироджов Г.К., Азимова С.М., Сатарова М.И. Хронический гепатит. – Душанбе: Дакики, 2015. – 120 с.

101. Мирхайдаров Р.Ш. и др. Особенности иммунного статуса больных хроническим вирусным гепатитом // Клиническая геронтология. – 2015. – Т. 21, № 7/8. – С. 26–30.

102. Мухутдинова Ф.И. Состояние активности процессов перекисного окисления липидов и содержание компонентов антиоксидантной защиты в лимфе и крови при экспериментальной лихорадочной реакции // Современная медицина: актуальные вопросы: сборник статей XLVIII–XLIX Международной научно-практической конференции. – Новосибирск: СибАК, 2015. – № 10–11(43). – С. 99–114.

103. Нагоев Б.С., Абидов М.Т., Понежева Ж.Б. Современные клинико-иммунологические аспекты патогенеза хронического вирусного гепатита С. – Нальчик: Полиграфсервис, 2010. – 201 с.

104. Нагоев Б.С., Понежева Ж.Б. Показатели иммунного статуса и цитокинового профиля при ХВГ // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7. – С. 20 (приложение 1).

105. Нагоев Б.С., Хараева З.С., Иванова М.Р. Активность компонентов антиоксидантной системы в динамике инфекционного процесса бактериальной и вирусной этиологии // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 2. – С. 50–53.

106. Нагорная Н.В., Четверик Н.А. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки // Здоровье ребенка. – 2010. – №. 2. – С. 23.

107. Наумов В.З., Апришкина М.С., Рассказов Н.И. Состояние перекисного окисления липидов как критерий оценки функции печени у больных лепрой // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – № 3.– С. 76–81.

108. Немчанинова О.Б., Махновец Е.Н., Спицына А.В. Клинический опыт применения комбинированной негормональной терапии псориаза // J. Siberian Medical Sciences. – 2015. – № 2. – С. 9.

109. Никулин Н.К., Химкина Л.Н., Копытова Т.В., Пантелеева Г.А. О механизмах развития эндоинтоксикации при псориазе и методах ее коррекции // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 60–64.

110. Останин А.А., Черных Е.Р. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флюорометрии // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 25–32.

111. Охлопков В.А., Медведчиков Е.К., Долгих Т.И., Правдина О.В., Городилов Р.В., Зараева И.Ф. Оценка состояния цитокинового профиля у больных псориазом на фоне иммуномодулирующей терапии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 4. – С. 33–39.

112. Павелкина В.Ф., Ласеева М.Г. Интоксикационный синдром и его коррекция при рецидивирующих стрептококковых ангинах // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 3. – С. 83–87.

113. Павелкина В.Ф., Еровиченков А.А., Пак С.Г. Оптимизация патогенетической терапии при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии // Фарматека. – 2010. – № 4 (198). – С. 64–71.

114. Павелкина В.Ф., Ласеева М.Г., Пак С.Г., Еровиченков А.А. Критерии оценки эндогенной интоксикации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и их клиническое значение // Актуальные вопросы инфекционной патологии: материалы Международной Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. – Витебск, 2008. – С. 106–107.

115. Павлова В.И., Фролова О.И., Ясков Н.М., Журавлева Т.Д., Платицын В.А. Оценка синдрома эндогенной интоксикации при комбинированном лечении рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 5 (47). – С. 35–39.

116. Пак С.Г., Белая О.Ф., Малов В.А. и др. Опыт и перспективы изучения синдрома интоксикации в инфекционной патологии // Журнал инфектологии. – 2009. – Т. I, № 1. – С. 9–17.

117. Печенка А.М., Сухов Ю.А., Вовк Л.М. Бициклол – альтернативная терапия хронического вирусного гепатита С // Consilium Medicum Ukraina. – 2009. – № 7. – С. 4–5.

118. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 4–10.

119. Покровский В.И., Жебрун А.Б. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор / под ред. В.И. Покровского, А.Б. Жебруна. – СПб., 2011. – 116 с.

120. Прохоров Д.В., Притуло О.А. Молекулы средней массы – маркер эндогенной интоксикации у больных микробной экземой // Дерматовенерол., косметол., сексопатол. – 2001. – № 1 (4). – С. 95–97.

121. Рашидова М.А., Даренская М.А., Шолохов Л.Ф. и др. Современные представления о вирусных гепатитах (обзор литературы) // Бюллетень ВСИЦ СО РАМН. – 2015. – № 6. – С. 67–74.

122. Розумбаева Л.П., Козлова И.В., Быкова А.П., Сафонова М.В., Пахомова А.Л. Патология гепатобилиарной системы и псориаз: взаимосвязи и взаимовлияния // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – С. 302.

123. Сарварова Н.З., Капулер О.М., Хаматнуров Р.Ф., Камилов Ф.Х. Состояние системы перекисного окисления липидов – антиоксиданты крови у больных псориазом // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2007. – № 2(16). – С. 96–98.

124. Свечникова Е.В., Сергеев Ю.В., Дудник В.С. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 4. – С. 37–39.

125. Свечникова Е.В., Сергеев Ю.В., Дудник В.С. Структура дерматологической заболеваемости у больных хроническими вирусными гепатитами В и С // Актуальные вопросы дерматовенерологии: материалы научно-практической конференции. – Иркутск, 2006. – С. 58–59.

126. Сергеев Ю.В., Свечиикова Е.В. Подходы к лечению кожных проявлений хронических вирусных гепатитов // IV Санкт-Петербургские дерматологические чтения. – СПб., 2010. – С. 127–128.

127. Серик С.А., Ченчик Т.А., Сердобинская-Канивец Э.Н., Бондарь Т.Н. Интерлейкин-10 и про-/противовоспалительный цитокиновый баланс при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа // Український терапевтичний журнал. – 2012. – № 3–4. – С. 58–62.

128. Слонецкая А.Г. Псориаз: аспекты патогенеза, современные методы лечения // Молодежь и медицинская наука: материалы III межвузовской научно-практической конференции молодых учёных. – Тверь: ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России, 2015. – С. 285–289.

129. Смирнова Л.П., Кротенко Н.В., Гришко Е.В., Кротенко Н.М., Алифирова В.М., Иванова С.А. Состояние антиоксидантной системы у больных рассеянным склерозом во время терапии // Биомедицинская химия. – 2011. – № 57(6). – С. 661–670.

130. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Барило А.А., Епанешникова В.Б. Полиморфизм генов цитокинов С-590Т IL4 и С-597А IL10 и концентрации IL-4 и IL-10 в сыворотке крови при псориазе и псориатическом артрите // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 74–80.

131. Сологуб Т.В., Романцов М.Г. и др. Вирусные гепатиты. Современные аспекты терапии и фармакоэкономики: пособие для врачей. – М.: Академия естествознания, 2008. – 79 с.

132. Солятова А.П. Оптимизция терапии псориаза с учетом изменений липидной пленки кожи в окологодовом ритме: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 23 с.

133. Судакова О.Г., Кузнецова Н.П. Клинические маркеры диагностики хронических парентеральных вирусных гепатитов у больных псориазом // Вятский медицинский вестник. – 2006. – № 2. – С. 59–60.

134. Судакова О.Г., Кузнецова Н.П., Плотникова Ю.К. Влияние HBV-, HCV-инфекции на клиническое течение псориаза // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – Новосибирск, 2005 – № 6. – С. 41–44.

135. Титов В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогенны) как причина воспаления // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 5. – С. 3–10.

136. Тлупова М.В. Оценка эндогенной интоксикации у больных псориазом // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 5 – С. 115–119.

137. Толмачева Н.В., Анисимова А.С. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–10. – С. 2118–2121.

138. Топычканова Е.П., Филимонкова Е.П., Кохан М.М. и др. Цитокиновый профиль и уровень холестерина у больных псориазом с различным индексом массы тела // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 3. – С. 11–16.

139. Топычканова Е.П. Особенности визуализируемых «in vivo» морфологических структур кожи у больных вульгарным псориазом с различной массой тела // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2014. – № 30 (IX). – С. 19–21.

140. Торшина И.Е., Зирчик А.А., Пересецкая О.В. Применение различных методов детекции процессов перекисного окисления липидов в дерматологии // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – № 15(5). – С. 4–7.

141. Трофимова И.Б., Костянова Е.Н. Возможности терапии реамберином у больных псориазической эритродермией // Материалы IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. – М., 2005. – Т. 1. – С. 8.

142. Умерова А.Р., Левитан Б.Н., Дедов А.В., Умерова А.Р., Бисвас А.Б. Фактор некроза опухолей альфа, антимикробные и суммарные антиэндотоксिनотел при ХГ и ЦП // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2006. – № 1–2. – С. 83–84.

143. Умерова А.Р., Левитан Б.Н., Дедов А.В., Умерова А.Р., Кулыгина Л.Е. Синдром эндотоксемии и содержание сывороточных антиэндотоксिनотел при ХГ и ЦП // Естественные науки. – 2005. – № 10. – С. 63–69.

144. Умерова А.Р., Левитан Б.Н., Левитан Г.Б., Умерова А.Р., Астахин А.В. Фактор некроза опухолей-альфа как маркер синдрома эндотоксемии при ХГ и ЦП // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5. – С. 83 (приложение 30).

145. Федоров С.М. Псориаз: клинические и терапевтические аспекты // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 9 (11). – С. 447–450.
146. Федоров С.М., Самсонов В.А., Селицкий Г.Д. и др. Роль цитокинов в патогенезе дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – № 1. – С. 16–18.
147. Фролова Ю.В. Малоновый диальдегид как биохимический маркер окислительного стресса при сахарном диабете // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 5. – С. 47–51.
148. Хайрутдинов В.Р. Роль иммунной системы кожи в патогенезе псориаза // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 2. – С. 54–61.
149. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунный патогенез псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 4. – С. 20–26.
150. Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Особенности терапии больных псориазом с метаболическим синдромом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – № 94(4). – С. 68–72.
151. Хамаганова И.В., Алмазова А.А., Лебедева Г.А., Ермаченко А.В. Проблемы эпидемиологии псориаза // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – № 1. – С. 12–16.
152. Хамидов А.К., Расулов С.Р., Расулова Н.С. Клинические и биохимические показатели эндогенной интоксикации у больных раком молочной железы // Евразийский онкологический журнал: материалы IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Минск, 2016. – Т. 4, № 2. – С. 307.
153. Хамидов А.К., С.Р. Расулов, Мурадов А.М., Некоторые биохимические показатели синдрома эндогенной интоксикации у больных с местно – распространенным и генерализованным раком молочной железы до и после химиотерапии // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – Душанбе, 2016. – № 3. – С. 21–25.

154. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Лапицкая Н.М. и др. Критерии оценки эндогенной интоксикации у больных острым вирусным гепатитом В // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 8. – С. 35–38.

155. Чермных С.В., Воинов В.А., Ветров В.В., Зоркова Е.В., Вертепная Е.Т., Вустенко В.В. Синдром эндогенной интоксикации в акушерстве. Основные понятия о синдроме эндогенной интоксикации. – Ч. 1 // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 117–125.

156. Чечина О.Е., Биктасова А.К., Сазонова Е.В. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 67–71.

157. Чуйкова К.И., Евстигнеева И.С., Ковалёва Т.А. Содержание некоторых цитокинов у больных острыми и хроническими вирусными гепатитами В // Журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Гепатология сегодня: материалы 10-й Российской конференции. – 2005. – Т. XV, № 1. – С. 31 (приложение № 24).

158. Чуйкова К.И., Ковалёва Т.А., Минакова Ю.В., Спивак С.В. Динамика уровня аминотрансфераз в сыворотке крови у беременных с хроническими гепатитами В и С // Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: материалы XXI объединенной Российской гастроэнтерологической недели. – М., 2015. – Т. XXV, № 5. – С. 83 (приложение № 46).

159. Шакуров И.Г., Арнаутова М.С. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости псориазом в различных административных районах Самарской области // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии, врачебной косметологии. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 50–55.

160. Шано В.П., Кучер Е.А. Синдром эндогенной интоксикации // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. – № 1 (25). – С. 35–41.

161. Шилов В.Н. Псориаз – решение проблемы: этиология, патогенез, лечение. – М., 2001. – 303 с.

162. Школьников Т.В., Зорина В.Н., Школьников Т.В., Бурдина А.В., Коняхина И.Г., Зорин Н.А. Роль полифункциональных белков-иммуномодуляторов в патогенезе псориаза и атопического дерматита // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 2. – С. 11–15.

163. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: учебник. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2011. – 704 с.

164. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Белый П.А. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации // Терапевтический архив. – 2014. – № 10. – С. 77–81.

165. Юсупова Л.А. Особенности сопутствующей патологии печени у больных псориазом // Лечащий врач. – 2016. – № 8. – С. 41–43.

166. Яковенко Э.П., Гиоева И.З., Иванов А.Н. и др. Нарушение нормального состава кишечных бактерий: клиническое значение и вопросы терапии // Приложение РМЖ «Болезни органов пищеварения». – 2008. – № 2. – С. 41.

167. Яковенко Г.Т., Корсунская И.М., Кривошапов Л.Г. Адеметионин в комплексной терапии псориаза // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 6. – С. 59–62.

168. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов // Иммунология. – 2014. – № 4. – С. 195–201.

169. Abuabara K., Azfar R.S., Shin D.B., Neimann A.L., Troxel A.B., Gelfand J.M. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. // Br J Dermatol. – 2010 Sep. 163(3). – P. 586–592.

170. Alexopoulou A., Papatheodoridis G.V. Current progress in the treatment of chronic hepatitis C. World // J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18(42). – P. 6060–6069.

171. Attallah A.M., Zahran F., Ismail H.et.al. Immunochemical identification and detection of serum fibro-nectin in liver fibrosis patients with chronic hepatitis C // J. Immunoass. Immunochem. – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 331–342.

172. Azimova S. Hepatitis B., C and D viruses in Tajikistan // *Liver Disease in Middle Eastern and Central Asian Countries*. – Tehran, Iran, 2014.
173. Bao Xiu-qi, Liu Geng-tao. Bicyclol protects HepG2 cells against D-galactosamine-induced apoptosis through inducing heat shock protein 27 and mitochondria associated pathway // *Acta Pharm. Sinica*. – 2010. – № 31. – P. 219–226.
174. Baud V., Karin M., Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. – *Trands Cell Biol*, 2001. – № 11. – P. 372–377.
175. Berson A., de Beco V., Lettersson P. et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114. – P. 764–774.
176. Bluml S., Scheinecker C., Smolen J.S., Redlich K. Targeting TNF receptors in rheumatoid arthritis // *Int. Immunol*. – 2012. – № 24. – P. 275–281.
177. Christophers E. Comorbidities in psoriasis // *Clin. Dermatol*. – 2007. – Vol. 25. – P. 529–534.
178. Chung E.Y., Liu J., Homma Y., Zhang Y., Brendolan A. et al. Interleukin-10 expression in macrophages during phagocytosis of apoptotic cells is mediated by homeodomain proteins Pbx1 and Prep-1. – *Immunity*, 2007. – № 27. – P. 952–964.
179. Cohen A.D., Weitzman D., Dreiherr J. Psoriasis and hypertension: a case-control study // *Acta Derm Venereol*. – 2010. – Vol. 90(1). – P. 23–26.
180. Dmarello C.A. Proinflammatory cytokines // *Blood*. – 2000. – Vol. 118. – P. 1268–1297.
181. Duong F.H., Christen V., Filipowicz M., Heim M.H. S-Adenosylmethionine and betaine correct hepatitis C virus induced inhibition of interferon signaling in vitro // *Hepatology*. – 2006 – Vol. 43(4). – P. 796–806.
182. Enamandram M., Kimball A.B. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment // *J. Invest Dermatol*. – 2013. – Vol. 133, № 2. – P. 287–289.

183. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48, № 2. – P. 335–352.
184. Foster S.L., Medzhitov R. Gene-specific control of the TLR-induced inflammatory response // *Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 130. – P. 7–15.
185. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid // *Dermatologica.* – 1978. – Vol. 157. – P. 238–244.
186. Gille G., Sigler K. Oxidative stress and living cells // *Folia Microbiol.* – 1995. – Vol. 40. – P. 131–152.
187. Gisoni P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // *J. Hepatol.* – 2009. – № 51. – P. 758–764.
188. Guenther L., Gulliver W. Psoriasis comorbidities // *J. Cutan Med. Surg.* – 2009. – Vol. 13 (2) – P.77–87.
189. Hao S., Baltimore D. The stability of mRNA influences the temporal order of the induction of genes encoding inflammatory molecules // *Nature Immunol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 281–288.
190. Hardwick R., Clarke J., Lake A. et al. Increased susceptibility to methotrexate-induced toxicity in nonalcoholic steatohepatitis // *Toxicol. Sci.* – 2014. – Vol. 142 (1). – P. 45–55.
191. Hope V.D., Eramova I., Capurro D., Donoghoe M.C. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association // *Epidemiol Infect.* – 2014. – Vol. 142 (2). – P. 270–286.
192. Hsu Y.C., Lin J.T., Ho H.J. et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients // *Hepatology.* – 2014. – V. 59(4). – P.1293–1302.

193. Hui Y.E., And X.U., Bo Yang H., Lam K.S. Obesity as the common soil of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: role of adipokines // *J. Diabetes Investig.* – 2013. – № 4. – P. 413–425.
194. Ivanov A.V., Bartosch B., Smirnova O.A. HCV and Oxidative Stress in the Liver // *Viruses.* – 2013 – V. 5(2). – P. 439–469.
195. Ivashkiv L.B. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function // *Trends Immunol.* – 2013. – № 34. – C. 216–223.
196. Jaeschke H. Mechanisms of oxidant stress-induced acute tissue injury // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1995. – Vol. 209. – P. 104–111.
197. Jankovic S., Raznatovic M., Marinkovic J., Jankovic J., Kocev N., Tomić Spiric V., Vasiljevic N. Health-related quality of life in patients with psoriasis // *J. Cutan Med Surg.* – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 29–36.
198. Kalb R., Strober B., Weinstein G. et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference // *J. Am. Acad Dermatol.* – 2009. – Vol. 60 (5). – P. 824–837.
199. Kaur K., Dhingra S., Slezak J. et al. Biology of TNF-alpha and IL-10, and their imbalance in heart failure // *Heart Fail. Rev.* – 2009. – Vol. 14, № 2. – P. 113–123.
200. Khalid J.M., Globe G., Fox K.M., Chau D., Maguire A., Chiou C.F. Treatment and referral patterns for psoriasis in United Kingdom primary care: a retrospective cohort study // *BMC Dermatol.* – 2013. – Vol. 13 (9). – P. 26–28.
201. Kim do Y., Ahn S.H., Han K.H. Emerging therapies for hepatitis C // *Gut Liver.* – 2014. – Vol. 8(5). – P. 471–479.
202. Kim J., Krueger J.G. The immunopathogenesis of psoriasis // *Dermatol Clin.* – 2015. – Vol. 33. – P. 13–23.
203. Kimball A.B., Gladman D., Gelfand J.M. et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – Vol. 58. – P. 1031–1042.

204. Kohli A., Shaffer A., Sherman A., Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review // *JAMA*. – 2014. – Vol. 312(6). – P. 631–640.
205. Koppe S.W. Obesity and the liver: nonalcoholic fatty liver disease // *Per RES*. – 2014. – № 164. – P. 312–322.
206. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus // *Clin. Microbiol. Infec.* – 2011 – Vol. 17(2). – P. 107–115.
207. Lazarus J. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States // World Health Organization. – 2014.
208. Lindsay K., Fraser A.D., Layton A. et al. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy // *Rheumatol (Oxford)*. – 2009. – Vol. 48, № 5. – P. 569–572.
209. Liu G.T. Bicyclol: a novel drug for treating chronic viral hepatitis B and C // *Med. Chem.* – 2009. – № 5(1). – P. 29–43.
210. Lotti T., Hercogova J., Prignano F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? // *Dermatol Ther.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 119–122.
211. Mangia A., Santoro R., Copetti M. Treatment optimization and prediction of HCV clearance in patients with acute HCV infection // *J. Hepatol.* – 2013 – Vol. 59(2). – P. 21–28.
212. Medzhitov R., Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response // *Nature Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 692–703.
213. Miele L., Vallone S., Cefalo C. et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 51, № 4. – P. 778–786.
214. Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets // *Nature Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 723–737.
215. Naumov V.Z., Tsemba V.P., Aprishkina M.S., Naumov A.V., Vdovina L.N., Mesnyankina O.A. Pathogenetic factors of liver damage and their correction in

treated leprosy patients // 17th.Int.Lepr. Congress: Abstracts. – Hyderabad, India, 2008. – P. 189–198.

216. Paris A.J., Snapir Z., Christopherson C.D. A Polymorphism that Delays Fibrosis in Hepatitis C Promotes Alternative Splicing of AZIN1, Reducing Fibrogenesis // *Hepatology*. – 2011 – Vol. 54(6). – P. 2198–2207.

217. Parola M., Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 35. – P. 297–306.

218. Pharmacological therapy of non-alcoholic steatohepatitis / Ratzin et al. // *Clin. Liver Dis.* – 2009 – Vol. 13 (4). – P. 667–688.

219. Pietrzak I., Zalewska A., Chodorowska G., Krasowska D., Michalak-Stoma, Nockowski P., Osemlak P., Paszkowski T., Rolinski D.M. Cytokines and anti-cytokines in psoriasis // *Wedge Chim ACTA*. – 2008. – № 394. – P. 7–21.

220. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management // *JEADV*. – 2012. – Vol. 26 (Suppl. 2). – P. 3–11.

221. Saxena R., Chawla Y.K., Verma I., Kaur J. Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian population. // *Indian J Med Res.* – 2014. – Vol. 139 – P. 737–745.

222. Schäfer T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective // *Dermatol.* – 2006. – Vol. 212, № 4. – P. 327–337.

223. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122. – P. 787–795.

224. Singh V.V., Toskes P.P. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment // *Curr Treat Options Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 7, № 1. – P. 19–28.

225. Sun Jianmin. Терапевтическая эффективность комбинированной терапии Бициклолом и Рибаверином в лечении хронического вирусного гепатита С у пациентов, имеющих противопоказания к интерферонотерапии или при ее неэффективности // *Сучасні Інфекції*. – 2009. – № 2. – С. 87–90.

226. Theocharidou E., Krag A., Bendtsen F., Moller S. Cardiac dysfunction in cirrhosis-does adrenal function play a role? // *Issue Liver ational*. – 2012. – Vol. 32, № 9. – P. 1327–1332.

227. Torres T., Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis // *Am J Clin Dermatol*. – 2018. – № 19(1). – P. 23–32.

228. Umerova A., Levitan B., Levitan G. Tumor necrosis factor-alpha, anti-microbial and antiendotoxin antibodies in chronic hepatitis and liver cirrhosis viral origin // *Falk Symposium 157: Chronic Hepatitis: Metabolic, Cholestatic, Viral and Autoimmune*. – October 10–11, Frieburg (Germany), 2006.

229. Wang H.F., Li Q., Lan P. Use of bicyclol in treatment of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. – 2007. – Vol. 21(2). – P. 165–167.

230. Wang J., Ni H., Chen L., Song W.Q. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients with hepatitis B virus infection or hepatocellular carcinoma in Chinese Han ethnic population // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. – 2006. – Vol. 5 (60). – P. 4.

231. Wu T., Roger H., Xie L. et al. Bicyclol for chronic hepatitis B // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2006. – Vol. 18(4).

232. Yang X.Y., Zhuo Q., Wu T.X., Liu G.J. Bicyclol for chronic hepatitis C // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2007. – Vol. 1. – CD004994.

233. Yau A.H., Yoshida E.M. Hepatitis C drugs: The end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral interferon-free antiviral regimens: A concise review. *Can J Gastroenterol. Hepatol*. – 2014. – Vol. 28(8). – P. 445–451.