

УДК 616.517:056.5

Ємченко Я.О.

ОЖИРІННЯ ЯК КОМОРБІДНИЙ СТАН ПРИ ПСОРИАЗІ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Псоріаз є найбільш розповсюдженим хронічним, генетично детермінованим аутоімунним поліетіологічним запальним захворюванням з порушенням епідермальної проліферації, що провокується екзогенними і ендогенними факторами та проявляється еритематозно - лускатими елементами, папулами і бляшками. За результатами клініко – епідеміологічних досліджень, на псоріаз хворіє біля 3-4 % населення нашої планети, незалежно від статі, віку та етнічної групи, при цьому питома вага цієї патології в загальній структурі шкірних хвороб сягає, за даними різних авторів, від 1%- до 40%. Однак, незважаючи на значне поширення псоріазу та на велику кількість робіт з цієї проблеми, до сих пір немає єдиного погляду на патогенез цього дерматозу. Для об'єктивного розуміння патогенезу псоріазу необхідно враховувати недостатньо вивчену коморбідність цієї патології та емоційні розлади, які виявляються практично в усіх хворих на псоріаз. При фізичному та психічному стресах підвищується концентрація нейропептиду Y, що підсилює вживання їжі. Все це призводить до підвищення маси тіла та подальшого розвитку ожиріння з низкою метаболічних порушень, що без сумніву, впливає на перебіг псоріазу. Тому, при дослідженні патогенезу псоріазу в останні роки все більше уваги приділяється порушенням метаболічних процесів. Причинами розвитку псоріазу та абдомінального ожиріння є імунологічні порушення і генетичні дефекти. Особливістю патогенезу у хворих на псоріаз з ожирінням, на відміну від хворих без надмірної маси тіла, є статистично значиме зростання гіперлептинемії і збільшення системного цитокінового прозапального потенціалу. Тому перспективою подальших досліджень є більш поглиблене вивчення коморбідності псоріатичної хвороби, що дозволить виявити нові мішені терапії даного дерматозу.

Ключові слова: псоріаз, ожиріння, коморбідність, системне запалення.

Робота є фрагментом НДР «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляцій M1 та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з врахуванням маси тіла» (№ державної реєстрації 0117U005252).

Псоріаз - одне з найбільш розповсюджених хронічних рецидивуючих мультифакторних захворювань шкіри з домінуванням генетичної упередженості, для якої характерні гіперпроліферація епідермальних клітин, порушення процесу кератинізації на тлі запальної реакції в дермі, а також ураження нігтів, суглобів і волосистої частини голови [1].

За результатами клініко-епідеміологічних досліджень, на псоріаз хворіє біля 3-4 % населення нашої планети, незалежно від статі, віку та етнічної групи, при цьому питома вага цієї патології в загальній структурі шкірних хвороб сягає, за даними різних авторів, від 1% до 40% [2]. Однак, незважаючи на значне поширення псоріазу та на велику кількість робіт з цієї проблеми, до сих пір немає єдиного погляду на патогенез цього дерматозу.

Для об'єктивного розуміння патогенезу псоріазу необхідно враховувати недостатньо вивчену коморбідність цього захворювання та емоційні розлади таких пацієнтів. Психоемоційні розлади виявляються практично в усіх хворих на псоріаз, навіть коли пацієнт стверджує, що їх у нього немає. Слід зазначити, що саме це твердження носить захисний характер [3]. Пацієнт намагається "відгородитися" від своїх проблем, ніби не помічаючи їх, що характерно для осіб з психосоматичною патологією. Депресія та тривога, які характерні для хворих на псоріаз, супроводжуються такими ж центральними та периферичними ознаками, як тривалий стрес. Стрес-реакції провокуються психосоціальними й економічними проблемами, депресією, триво-

гою, вживанням алкоголю і курінням. Пацієнти відмічають, що встановлення діагнозу "псоріаз" теж було досить психотравмуючим фактором, у більшості таких осіб спостерігається формування гіперфагічного способу реагування на стресову ситуацію. Крім того, при фізичному та психічному стресах підвищується концентрація нейропептиду Y, що підсилює вживання їжі ("заїдання стресу"). Також відомо, що вживання їжі не тільки компенсує енерговитрати, а й покращує психологічний стан людини завдяки утворенню біологічно активних речовин, що володіють морфіноподібною дією, викликаючи харчову залежність. Все це призводить до підвищення маси тіла та подальшого розвитку ожиріння з низкою метаболічних порушень, що, без сумніву, також впливає на перебіг псоріазу [5].

Уперше псоріаз пов'язали з ожирінням у кількох важливих дослідженнях, проведених науковцями Європи. За статистичними даними, проведеними в США протягом двох років, у хворих, що страждають на псоріаз, у середньому маса тіла становить більше ніж 90кг. Аналізуючи індекс маси тіла (ІМТ) і ступінь тяжкості псоріазу по Psoriasis Area Severity Index (PASI), пацієнти з псоріазом мали достовірно вищий ІМТ. Спостерігалась позитивна кореляція між ІМТ та PASI, що свідчить про високу коморбідність ожиріння та псоріазу[6].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ожиріння визнано новою неінфекційною епідемією нашого часу. До ХХ століття ожиріння зустрічалось рідко, а в 1997

році ВООЗ офіційно визнала глобальну епідемію ожиріння. Станом на 2005 рік, за даними ВООЗ, принаймні 400 мільйонів дорослих (9,8 %) страждають на ожиріння, причому серед жінок відсоток хворих на ожиріння вищий, ніж серед чоловіків. Відсоток хворих на ожиріння також підвищується з віком, принаймні до 50 або 60 років, а кількість людей, що мають серйозне ожиріння, у Сполучених Штатах, Австралії та Канаді росте швидше, ніж кількість хворих на ожиріння в цілому. У всьому світі поширеність ожиріння різко збільшується, за даними 2014 року, понад 1,9 мільярда дорослих людей у віці 18 років і старше мають надлишкову вагу. З цього числа понад 600 мільйонів чоловік страждають від ожиріння. Тим часом, дитяче ожиріння зростає з ще більш загрозливою швидкістю, передбачається, що ця епідемія навряд чи зменшиться найближчим часом. Ожиріння, яке колись вважали проблемою лише країн, населення яких має високі доходи, наразі добігає росту по всьому світові і вражає як розвинуті країни, так і країни, що розвиваються [3]. Це підвищення рівня захворюваності найсильніше відчувається серед міського населення. В сучасному житті ожиріння є приводом для стигматизування у більшій частині сучасного світу, хоча в минулому воно здебільшого сприймалось як ознака багатства і родючості, а в деяких країнах воно і досі так сприймається. Єдиним регіоном, який залишається не ураженим ожирінням, є Африка на південь від Сахари. До 2025 р. прогнозують збільшення вдвічі кількості людей з ожирінням. Дане захворювання розвивається внаслідок порушення обміну речовин та харчової поведінки, має рецидивний характер і відзначається накопиченням жирової тканини в організмі. Ставлення самого пацієнта до надлишкової маси свого тіла часто несерйозне, проблема сприймається як естетична. Натомість – це реальна загроза здоров'ю. Ожиріння може бути як самостійним багатофакторним захворюванням – первинне ожиріння (аліментарно-конституційне), так і синдромом, що супроводжує перебіг інших захворювань – вторинне ожиріння (симптоматичне). У структурі захворюваності первинне ожиріння зустрічається в 95 % хворих, вторинне – лише в 5 % [7].

Основною етіологічною причиною розвитку первинного ожиріння є аліментарний фактор. Населення розвинутих країн на сьогодні є заручником легкодоступної їжі. Їжа при цьому переходить з категорії життєво необхідної до категорії задоволення. Таким чином, поступово формується порушення харчової поведінки, що виступає предиктором розвитку ожиріння. Частіше всього ожиріння виникає внаслідок споживання їжі з високою енергетичною цінністю (калорійністю) у поєднанні з недостатньою фізичною активністю і фактором генетичної сприйнятливості, хоча в поодиноких випадках

спостерігалось виникнення захворювання на тлі генетичних, ендокринних порушень, прийому медикаментів або психіатричних розладів.

Ожиріння - це захворювання, при якому надлишковий накопичений жир у тілі несприятливо впливає на стан здоров'я, призводячи до зменшення середньої тривалості життя та/або збільшення проблем зі здоров'ям. Так, ожиріння зв'язують з випадками передчасної смерті у всьому світі, з тенденцією збільшення розповсюдження серед дорослих і дітей, через що державні владні структури вважають цю проблему однією з найсерйозніших проблем охорони здоров'я XXI сторіччя. Людину вважають хворою на ожиріння, якщо індекс маси тіла (ІМТ), показник, який можна обрахувати розділивши вагу людини у кілограмах на зведений у квадрат зріст людини в метрах, перевищує 30 кг/м². Отже, ожиріння визначається за показником індексу маси тіла (ІМТ), і в подальшому оцінюється за показником розподілу жиру, що обчислюється за коефіцієнтом співвідношення талії/стегон. Якщо показник ІМТ складає 30-35 кг/м², середня тривалість життя зменшується на строк від двох до чотирьох років, а при крайньому ступені ожиріння (ІМТ>40 кг/м²) середня тривалість життя зменшується на 10 років [8].

Тому, при дослідженнях патогенезу псоріазу в останні роки все більше уваги приділяється порушенням метаболічних процесів. Так, відомі повідомлення про порушення гліцинкон'югуючої функції печінки при псоріазі, оскільки встановлено взаємозв'язок між збільшенням концентрації некон'югованих жовчних кислот (дезоксихолеїва і холієва) з торпідним та рецидивуючим перебігом захворювання. Односпрямоване збільшення вмісту загальних ліпідів, фосфоліпідів, триацилгліцеридів і холестеролу як в епідермісі, так і в плазмі крові хворих на псоріаз підтверджують патогенетичну роль порушень ліпідного обміну [9].

Причинами розвитку псоріазу та абдомінального ожиріння є імунологічні порушення і генетичні дефекти.

Особливістю патогенезу у хворих на псоріаз з ожирінням, на відміну від хворих без надмірної маси тіла, є статистично значиме зростання гіперлептинемії (вище ніж у 2 рази) і збільшення системного цитокинового прозапального потенціалу (зростання ФНП- α на 74 %, ІЛ-1 β – на 27 %). В експериментальній моделі культури клітин у хворих на псоріаз із ожирінням доведено можливість лептин-залежного підвищення місцевого (на рівні шкіри) цитокинового потенціалу (синтез кератиноцитами прозапальних цитокинів ФНП- α і ІЛ-1 β), а також достовірне зниження останнього під впливом акарбози [10].

При стресах абдомінальний жир (жир сальника і брижі) піддається ліполізу і в порталну вену потрапляє значна кількість вільних жирних кислот, які надходять у печінку, де вони повинні утилізуватися. Один шлях утилізації вільних

жирних кислот, що масивно надходять до печінки при ліполізі абдомінального жиру – їх перетворення на глюкозу через процеси гліко-неогенезу. При утилізації вільних жирних кислот цим шляхом печінка секретує в кровотік надлишкову кількість глюкози, внаслідок чого розвивається гіперглікемія, у відповідь на яку знижується рівень видалення інсуліну печінкою із кровотоку, що сприяє гіперінсулінемії, а це в свою чергу – розвитку ІР тканин.

Другий шлях утилізації вільних жирних кислот, які надходять до печінки – синтез ТГ, при якому посилюється секреція в кров ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Розвивається гіперліпідемія з підвищеною концентрацією в плазмі крові ТГ за рахунок ЛПДНЩ, яка супроводжується появою в крові підвищеного рівня холестерину (ХС) внаслідок збільшення концентрації ЛПНЩ у зв'язку з тим, що в кровотоці секретовані ЛПДНЩ піддаються дії ліполітичних ферментів – ліпопротеїдліпази і печінкової ліпази. Після розпаду ТГ великі частки ЛПДНЩ перетворюються в частинки ліпопротеїдів проміжної щільності, які після дії на них печінкової ліпази перетворюються на частки ЛПНЩ, представлені субфракцією дрібних щільних частинок, які дуже високоатерогенні. Маючи незначну спорідненість до ЛПНЩ-рецепторів, вони довго циркулюють у кровотоці, окислюються, утворюючи хімічно модифіковані ЛПНЩ, які легко і неконтрольовано захоплюються макрофагами. Останні відіграють важливу роль у розвитку атеросклеротичної бляшки, яка легко розривається, а на її місці розвивається тромбоз.

Дисліпопротеїдемія з підвищеним вмістом в плазмі крові ЛПНЩ і зниження вмісту ЛПВЩ, які здійснюють відтік ХС в печінку, де він катаболізує до жовчних кислот є одним із факторів, пошкоджуючих ендотелій. Гіперінсулінемія призводить до зниження активності ферменту ліпопротеїдліпази, що сприяє розвитку гіпертригліцеридемії, а також до підвищення апетиту, що сприяє ожирінню. У результаті ІР (гіперінсулінемія), гіперліпідемія та ожиріння посилюють одне одного [5].

Слід враховувати, що надлишкове відкладення жиру - це не тільки скупчення надлишку жирових клітин, перевантажених тригліцеридами, а й важливий елемент ендокринної системи, який володіє ендо-, ауто- і паракринною функціями, що зумовлюють розвиток субклінічного запального процесу. Ожиріння викликає хронічну неінтенсивну системну запальну відповідь, що провокує підвищену стійкість до інсуліну за допомогою збільшення продукції запальних медіаторів надлишковою кількістю жирових клітин. Причому тканини, віддалені від жирової, не виявляють явної запальної реакції, однак вони піддаються впливу підвищених рівнів адіпокінів, які секретуються активованими і гіпертрофованими адипоцитами.

Дія цитокінів полягає не тільки в їх здатності знижувати чутливість до інсуліну, а й у збільшенні запальної реакції, яка може призвести до посилення тканинного ушкодження, а потім до дисфункції органів. Гіпоксія виступає пусковим механізмом розвитку запалення жирової тканини (ЖТ). Відомо, що в ЖТ невелика кількість судин, проте кожен адипоцит отримує необхідні речовини завдяки розвиненій системі капілярів. Але збільшення розмірів жирових клітин може сприяти гіпоксії жирової тканини. Так, відстань для дифузії кисню приблизно 120 мкм в тканинах, однак, коли діаметр адипоцитів стає ≥ 120 мкм, великі адипоцити утворюють бар'єр, блокуючий дифузію кисню до дистальних ділянок жирової тканини. Також, є кілька інших непрямих аргументів на користь гіпотези гіпоксії - зокрема, частка серцевого викиду і кровотоку, що йде на ЖТ, не збільшується при ожирінні, незважаючи на збільшення маси тканини, до того ж, у охворілих людей не спостерігається збільшення кровотоку в ЖТ після прийому їжі, тобто відзначається зниження тканинного кровотоку. Гіпоксія стимулює експресію прозапальних адіпокінів, підвищує експресію GLUT4, що свідчить про активізацію утилізації глюкози адипоцитами в умовах нестачі кисню, змінює метаболізм жирових клітин і функціональний стан тканини в цілому і саме найважливіше - індукує і підтримує запальний процес [8].

Гіпоксемічний стан в більшості випадків призводить до розвитку інтерстиціального фіброзу, причому 70% позаклітинних протеїнів виробляються преадипоцитами. Дана обставина певною мірою пояснює безуспішність терапії ожиріння у деяких хворих, незважаючи на адекватність проведеного лікування. Зміна розуміння ЖТ від пасивного органу зберігання енергії до активного учасника в гормональній регуляції відбулося порівняно недавно. Біла ЖТ крім запасання жирних кислот, холестерину, ретинолу і стероїдних гормонів є одним з основних органів ендокринної системи, яка секретує величезний спектр білкових факторів і гормоноподібних пептидів, які отримали назву адіпокіни, які діють аутокринним, паракринним або ендокринним шляхом, тим самим контролюючи різні метаболічні функції. В даний час були визначені різні функції більше 50 адіпокінів, але найбільш вивчені на сьогоднішній день лептин, адіпонектин і такі цитокіни як ІЛ-6 і ФНП- α . Таким чином, серйозний поворот у розумінні фізіології жирової тканини стався в 1994-1995 рр., завдяки відкриттю гормону лептину. Лептин є основним медіатором енергетичного балансу, який передає інформацію про виснаження або накопичення жирових запасів в ЦНС. Взаємодіючи з рецепторами гіпоталамуса і лімбічної системи, він викликає зниження апетиту, поза ЦНС - підвищує чутливість скелетних м'язів, печінки і жирової тканини до інсуліну. Очевидно, що

рівень лептину в сироватці крові пропорційний індексу маси тіла, тому огрядні люди, як правило, мають більш високі концентрації циркулюючого гормону, але тим не менш, у них розвивається стійкість до гіпоталамічних ефектів лептину. Тому, катаболічні шляхи, призначені для зниження апетиту і підвищення витрати енергії, так і не активуються і надлишок маси тіла зберігається [11,12].

Також були з'ясовані ефекти лептину на імунні і запальні реакції. Діючи на різні ізоформи свого рецептора, що знаходяться на лімфоцитах, моноцитах і ендотеліальних клітинах, лептин захищає Т-лімфоцити від апоптозу, збільшує проліферацію наївних Т-клітин при одночасному зниженні проліферації клітин пам'яті, в моноцитах активує фагоцитоз і продукцію цитокінів, а в ендотеліальних клітинах підвищує експресію молекул адгезії і викликає окислювальний стрес. Таким чином, збільшення концентрації лептину в сироватці через прямий вплив на імунну систему може викликати прозапальний стан. Серед інших адипокінів особливу увагу вчених привертає адипонектин за його роль в регуляції чутливості до інсуліну. Його фізіологічне значення полягає в підвищенні чутливості тканин до інсуліну, в посиленні ефектів інсуліну в периферичних тканинах, в першу чергу в м'язах, печінці і ЖТ, а також має протизапальну і антиатерогенну дію. Хоча адипоцити є найбільш важливим джерелом адипонектину, його титр не збільшується при ожирінні, а, навпаки, спостерігається зворотна тенденція - зниження рівня у огрядних людей і підвищення рівня у пацієнтів з анорексією. В гепатоцитах на молекулярному рівні цей адипокін пригнічує ключові ферменти гліуконеогенезу-гліукозо-6-фосфатазу і фосфоенолпіруваткарбоксікіназу, таким чином посилюючи ефекти інсуліну. До того ж адипонектин знижує внутрішньоклітинний рівень тригліцеридів, посилюючи утилізацію жирних кислот в мітохондріях печінкових і м'язових клітин, підсилює транслокацію білка-переносчика гліукози-GLUT-4 з цитоплазми в мембрану м'язових клітин, забезпечуючи краще засвоєння гліукози. Тому зниження секреції адипонектину розглядається як провідний чинник розвитку інсулінорезистентності при ожирінні [13,14].

Інгібуючи біологічну активність ФНП- α , адипонектин пригнічує експресію молекул адгезії (ICAM-1) в ендотеліальних клітинах, таким чином запобігаючи адгезію до ендотелію моноцитів, а також стимулює продукцію NO, що пояснює його захисну дію відносно судинної стінки.

На початку 1990-х сталося відкриття прозапальних цитокінів, одним з яких є ФНП- α , який секретується ЖТ та призводить до низки патологічних станів, що провокує виникнення системного запалення, яке обтяжує перебіг псоріатичної хвороби та ожиріння [15,16].

Таким чином, підвищена локальна концентрація ФНП- α , лептину, резистину, знижені рівні адипонектину і окислювальний стрес призводить до збільшення експресії адгезивних молекул ICAM-1 і E- і P-селектину на ендотеліальних клітинах, це супроводжується інтенсифікацією прилипання лейкоцитів і формуванням тромбоцитарних агрегатів, які перешкоджають току крові. До того ж, ФНП- α інактивує судинний міорелаксант - оксид азоту (NO), що призводить до звуження судин. В результаті знижується швидкість кровотоку в капілярах, погіршується тканинна перфузія, розвивається стан гіпоксії. Згодом гіпоксія призводить до порушення бар'єрної функції, посилюється фенестрація капілярів, підвищується судинна проникність, яка веде до інтерстиціального набряку. Отже, відзначається порушення мікроциркуляції, яке є одним з важливих елементів запального процесу [17,18].

Більшість цитокінів функціонують переважно паракринно або аутокринно, але не менш важливим у розвитку ожиріння є ІЛ-6, який, на відміну від інших інтерлейкінів, є істинним ендокринним цитокіном, це означає, що більшість клітинних мішеней цього цитокіну віддалені від місця синтезу, тому ефекти ІЛ-6, корелюють з його концентрацією в сироватці крові [19,20,21]. В жировій тканині ІЛ-6 секретують адипоцити і макрофаги. Вимірювання артеріовенозної різниці цитокіна показали збільшення його концентрації в сироватці, що свідчить про секрецію ІЛ-6 жировою тканиною, яка виробляє приблизно 30% від циркулюючого ІЛ-6 в організмі людини. Як лептин, так і продукція ІЛ-6 жировою тканиною зростає зі збільшенням маси тіла. Підвищення концентрації циркулюючого ІЛ-6 тісно пов'язане з резистентністю до інсуліну. Хоча ІЛ-6 є досить плейотропним цитокіном, який впливає на багато тканин, вплив на печінку, кістковий мозок і ендотелій є найбільш значущим у виникненні ускладнень ожиріння [22,32]. Циркулюючий ІЛ-6 є одним з найбільш важливих факторів, що визначають вироблення печінкою білків гострої фази. Це забезпечує швидку скоординовану фізіологічну відповідь на пошкодження тканин або інфікування, спрямовану на активізацію захисних механізмів організму: знищення патогенних мікроорганізмів, усунення пошкоджених клітин і відновлення пошкоджених тканин. В свою чергу одним з найбільш значущих білків гострої фази є СРБ, який прикріплюється до мембрани пошкоджених клітин і викликає їх загибель шляхом активації реакцій каскаду комплементу [24,25,26]. В свою чергу, СРБ є маркером дії ІЛ-6 [27,28,29]. Треба також відмітити, що продукція СРБ в печінці регулюється циркулюючим ІЛ-6, тому можна стверджувати, що цей цитокін, концентрація якого зростає при ожирінні, істотно сприяє виникненню хронічної системної запальної реакції [30,31,32,33].

Отже, при коморбідності псоріатичної хвороби та ожирінні формується порочне коло на рівні імунної системи, яке необхідно розірвати для успішного лікування даних захворювань.

Тому, подальше вивчення коморбідності псоріатичної хвороби та ожирінні дасть можливість виявити нові мішені терапії для попередження ускладнень та більш ефективного лікування даної патології.

References

1. Valdimarsson H, Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL et al. Psoriasis - as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol* 2009; 30 (10): 494-501.
2. Yemchenko Ya, Ischeykin K, Kaydashev I. Analiz zahvoryuvanosti ta poshirenosti na psoriaz v Ukraini ta v Poltav's'kiy oblasti [Analysis of the incidence and prevalence of psoriasis in Ukraine and in the Poltava region]. *Aktual'ni problemi suchasnoi medicini: Visnik ukrains'koї medichnoi stomatologichnoi akademii*. 2014; 3 (47):72-76. (Ukrainian).
3. Yemchenko Ya. Osobennosti klinicheskogo techeniya psoriaza u bol'nyh s soputstvuyuschim metabolicheskim sindromom v zavisimosti ot urovnya sistemnogo vospaleniya [Peculiarities of the clinical course of psoriasis in patients with concomitant metabolic syndrome depending on the level of systemic inflammation]. *Georgian Medical News*. 2014; 11 (236):43-47. (Ukrainian).
4. Yemchenko Ya. Stan sistemnogo zapalennya u hvorih psoriatichnoy hvoroboyu sere'dn'ogo stupenya tyazhkosti iz suputnim metabolichnim sindromom [Condition of systemic inflammation in patients with psoriatic disease of moderate severity with concomitant metabolic syndrome]. *Simeyna medicina*. 2016; 2: 148-150. (Ukrainian).
5. Yemchenko Ya, Ishcheikin K. Deiaki spilni aspekty patohenezu psoriazu ta metabolichnogo sindromu. Svit medytsyny ta biologii [Some common aspects of the pathogenesis of psoriasis and metabolic syndrome]. 2013; № 1:176-180. (Ukrainian).
6. Yemchenko Ya, Ischeykin K, Kaydashev I. Zalezhnist' kliniko-laboratornih pokaznikov vid rinvya sistemnogo zapalennya u hvorih psoriatichnoy hvoroboyu [Dependence of clinical and laboratory parameters on the level of systemic inflammation in patients with psoriatic disease]. *Mir medicyny i biologii*. 2014; 3 (45):40-43. (Ukrainian).
7. Atkinson RL. Could viruses contribute to the worldwide epidemic of obesity? *Int J Pediatr Obes*. 2008; 3: Suppl 1: 37-43.
8. Babak OYa, Yarmish NV, Shkol'nik VV. Ozhirinnya yak puskoviy mehanizm adipocitokinovogo kaskadu [Obesity as a trigger mechanism of the adipocytokine cascade]. *Medicina transportu Ukrainy*. 2012; 2: 94-99. (Ukrainian).
9. Yemchenko Ya. Riven pokaznykiv systemnogo zapalennya u khvorykh na psoriaz obtiazheniy metabolichnym sindromom [The level of indicators of systemic inflammation in patients with psoriasis burdened with metabolic syndrome]. *Zhurnal dermatovenerologii ta kosmetologii imeni M.O.Torsueva*. 2018; № 1 (38):31-35. (Ukrainian).
10. Hayrutdinov VR. Rol immunnoy sistemyi kozhi v patogeneze psoriaza. Immunopatol, allergol, infektol [The role of the skin's immune system in the pathogenesis of psoriasis]. 2012; 2:54-62. (Russian).
11. Jung SL, Baek JH, Lee JH. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Benign Thyroid Nodules: A Prospective Multicenter Study. *Radiol*. 2018;19(1):167-174.
12. Kaydashev IP. NF-kB-signalizaciya kak osnova razvitiya sistemnogo vospaleniya, insulinorezistentnosti, lipotoksichnosti, saharnogo diabeta 2-go tipa i ateroskleroza [NF-kB-signalization as a basis for development of systemic inflammation, insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal* 2011; 3(35): 35-40. (Ukrainian).

13. Kaydashev IP. Izmenenie obraza zhizni, narushenie energeticheskogo metabolizma i sistemnoe vospaleniye kak faktory razvitiya bolezney civilizatsii [Lifestyle changes, impaired energy metabolism and systemic inflammation as factors for the development of civilization diseases]. *Ukrains'kiy medichny chasopis*. 2013; 5: 103-108. (Ukrainian).
14. Jae Ho Han, Chang-Hee Suh, Ju-Yang Jung. Serum Levels of Interleukin 33 and Soluble ST2 Are Associated with the Extent of Disease Activity and Cutaneous Manifestations in Patients with Active Adult-onset Still's Disease. *Rheumatology*. 2017; 5(8):121-127.
15. Sebastian Drube, Florian Kraft, Jan Dudeck. MK2/3 Are Pivotal for IL-33-Induced and Mast Cell-Dependent Leukocyte Recruitment and the Resulting Skin Inflammation. *J Immunol*. 2016; 2(10):35-42.
16. Chong SZ, Wong KL, Lin G et al. Human CD8. T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Eur J Immunol* 2011; 41 (6): 1639-51.
17. Monastyrskaya E, Liamna S, Malushev Y. M1 y M2 fenotyp aktyvirovanukh makrofahov y ykh rol v ymmunnom otvete y patolohyy [M1 and M2 phenotypes of activated macrophages and their role in immune response and pathology]. *Patohenez*. 2008; 4: 31-39. (Ukrainian).
18. Liamna S, Malushev Y. Poliaryzatsiya makrofahov v sovremennoi kontseptsyy formirovaniya ymmunnoho otveta. Fundamentalnye yssledovaniya [Polarization of macrophages in the contemporary concept of formation of immune answer]. 2014; 10 (5):930-935. (Ukrainian).
19. Boyman O, Conrad C, Tonel G. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol* 2007; 28: 51-7.
20. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin*. 2013; 3: 405-425.
21. Martinez F, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci*. 2008 Jan; 1(13):453-61.
22. Kamylov FK, Mufazalova NA, Kapuler OM. Tsytokinoviy dysbalans v ymmunopatoheneze psoriaza. Fundamentalni doslidzhennia [Cytokine imbalance in the immunopathogenesis of psoriasis]. 2015; 1 (5):1065-1071. (Russian).
23. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med* 2015; 7 (269):269-274.
24. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov; 64:66-73.
25. Harman-Boehm I, Bluher M, Redel H, Sion-Vardy N, Ovadia S, Avinoach E, Shai I, Klötting N, Stumvoll M, Bashan N, Rudich A. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J. Clin. Metab*. 2007; 92(3): 2240-7.
26. Brikos C, O'Neill LA. Signaling of toll-like receptors. *Handb Exp Pharmacol*. 2008; 183: 21-50.
27. Cosmi L, Liotta F, Maggi E. Th17 and non-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164 (3): 171-177.
28. Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1a, IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. *Cell Mol Immunol*. 2017; 14(1):43-64.
29. Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 84-91.
30. Gratchev A, Kzhyshkowska J, Köthe K, Müller-Moliniet I, Kannoakadan S, Utikal J, Goerd S. Mphi1 and Mphi2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. *Immunobiology*. 2006; 211(6-8):473-86.
31. Cassol E, Cassetta L, Rizzi C, Alfano M, Poli G. M1 and M2a polarization of human monocyte-derived macrophages inhibits HIV-1 replication by distinct mechanisms. *J Immunol*. 2009 May 15; 182(10):37-46.
32. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep*. 2014; Mar 3(6):13-18.
33. Zhou X, Krueger JG, Kao MC et al. Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100-element oligonucleotide array. *Physiol Genomics* 2003; 13(1): 69-78.

Реферат

ОЖИРЕНИЕ КАК КОМОРБИДНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ ПСОРИАЗЕ

Емченко Я.А.

Ключевые слова: псориаз, ожирение, коморбидность, системное воспаление.

Псориаз является наиболее распространенным хроническим, генетически детерминированным аутоиммунным полиэтиологический воспалительным заболеванием с нарушением эпидермальной пролиферации, которое проявляется эритематозно - чешуйчатými элементами, папулами и бляшками. По результатам клинико - эпидемиологических исследований, псориазом болеет около 3-4% населения нашей планеты, независимо от пола, возраста и этнической группы, при этом удельный вес этой патологии в общей структуре кожных болезней достигает, по данным разных авторов, от 1% - до 40%.

Однако, несмотря на широкое распространение псориаза и на большое количество работ по этой проблеме, до сих пор нет единого взгляда на патогенез этого дерматоза. Для объективного понимания патогенеза псориаза необходимо учитывать недостаточно изученную коморбидность этой патологии и эмоциональные расстройства, которые проявляются практически у всех больных псориазом. Так, при физическом и психическом стрессах повышается концентрация нейропептида Y, что приводит к повышенному приему пищи, увеличению массы тела и дальнейшему развитию ожирения с рядом метаболических нарушений, что, несомненно, влияет на течение псориаза. Поэтому, при исследовании патогенеза псориаза в последние годы все больше внимания уделяется нарушением метаболических процессов. Особенностью патогенеза у больных псориазом с ожирением, в отличие от больных без ожирения, является статистически значимое увеличение гиперлептинемией и увеличение системного цитокинового провоспалительного потенциала. Поэтому перспективой дальнейших исследований является более углубленное изучение коморбидности псориатической болезни, что позволит определить новые мишени терапии данного дерматоза.

Summary

OBESITY AS A COMORBID STATE UNDER PSORIASIS

Yemchenko Ya.

Key words: psoriasis, obesity, comorbidity, systemic inflammation.

Psoriasis is a chronic, genetically determined autoimmune polyetiological inflammatory disease with a disorder of epidermal proliferation, provoked by exogenous and endogenous factors, and is characterized by erythema, scaly elements, papules and plaques. According to the results of clinical and epidemiological studies, about 3-4% of the population of our planet suffer from psoriasis, regardless of gender, age and ethnic group, while the proportion of this pathology in the general structure of skin diseases reaches, according to different authors, from 1% to 40%. However, despite the widespread of psoriasis and the research on this problem, there is still no unified view of the pathogenesis of this dermatosis. For an objective understanding of the pathogenesis of psoriasis, it is necessary to take into account the insufficiently studied comorbidity of this pathology and emotional disorders, which manifest themselves in almost all patients with psoriasis. Psychoemotional disorders are found in almost all patients with psoriasis. Thus, the depression and anxiety that are typical for patients with psoriasis are accompanied by the same central and peripheral signs as prolonged stress. Stress reactions are provoked by psychosocial and economic problems, depression, anxiety, alcohol consumption and smoking. Thus, during physical and mental stress, the concentration of neuropeptide Y increases, which leads to increased food intake, weight gain and further development of obesity with a number of metabolic disorders, which undoubtedly affects the course of psoriasis. Therefore, in research of the pathogenesis of psoriasis in recent years more attention is paid to disorder of metabolic processes. The causes of psoriasis and abdominal obesity are immunological disorders and genetic defects. Peculiarity of pathogenesis in patients suffering from psoriasis with obesity, in contrast to patients without excess body weight, is statistically significant progression of hyperleptinemia and increase of systemic cytokine proinflammatory potential. Therefore, a more in-depth study of the comorbidity of psoriatic disease will reveal new targets for the treatment of this dermatosis.