

На правах рукописи

БЕРДНИКОВА
Эльвира Рахимьяновна

**Современные клинико-anamnestические,
иммунологические особенности
вульгарного псориаза II типа**

14.00.11 – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2005

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель

доктор медицинских наук

Нина Николаевна Филимонкова

Научный консультант

доктор медицинских наук

Ирина Александровна Тузанкина

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук,
профессор

Александр Иванович Новиков

доктор медицинских наук

Татьяна Анатольевна Сырнева

Ведущее учреждение

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится 22 декабря 2005 г. в _____ часов на заседании

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Псориаз является в настоящее время актуальной медико-социальной проблемой, поскольку это заболевание все чаще возникает в молодом возрасте, отличается торпидностью течения, ростом инвалидизирующих осложнений, резистентностью к терапии (Мордовцев В. Н., 1996; Скрипкин Ю. К. и др., 1996; Christophers E., 1997).

Многие отечественные и зарубежные исследователи отметили значимую роль генетической детерминированности в развитии псориаза (Мордовцев В. Н., 1982; Мошкалов А. В., 1995; Терешин К. Я., 2004; Tulikainen A., 1980; Elder J. T. et al., 1994; Baker J. N., 1998; Pyo C. W., 2003). В то же время, степень значимости генетического компонента, а также наличие двух возрастных пиков заболеваемости позволили выдвинуть гипотезу о существовании двух типов псориаза. Первый тип псориаза характеризуется выраженной наследственной предрасположенностью и ранним началом патологического процесса в коже (чаще между 10–25 годами жизни). Второй тип – это дерматоз без установленной наследственной предрасположенности с поздним дебютом заболевания (после 40 лет), имеющий спонтанный или спорадический характер (Henseler T., Christophers E., 1985; Groth-Tittmann J. et al., 1989; Barker J.N.W.N., 1991; Schmith-Egenolf M. et al., 1993; Allen M. et al., 2005).

Исследования, посвященные сравнению клинико-анамнестических параметров больных семейным и спорадическим псориазом, различий не выявили (Мордовцев В. Н., 1977; Иванов В., 1986; Ortonne J. P., 1999; Stuart P., Malick F. et al., 2002), кроме данных P. Rahman с соавторами (2000), определивших достоверные различия по возрасту дебюта и проявлениям псориазической артропатии.

Современное представление об иммунопатогенезе псориаза предполагает нарушение пролиферации и дифференцировки кератиноцитов в результате участия аутоиммунных и антиген-зависимых механизмов. Важную роль в патогенезе псориаза уделяли также Т-лимфоцитам с их популяционным и субпопуляционным разнообразием: обнаруживали изменения количества клеток, соотношений субпопуляций, снижение функциональной активности (Довжанский С. И., Утц С. Р., 1992; Сергеев А. Ю.,

2003; Schlaak J. F. et al., 1994; Uyemura K. et al., 1994; Gottlieb S. L. et al., 1995; Bagel J. et al., 1998). Имеются данные о патогенетической роли цитокинов и их значения в формировании патологического псориазического процесса, но они носят фрагментарный характер (Хайтов Р. М., Пинегин Б. В., 1998; Саруханова А. Г., 2003; Nickoloff B. J., 1994; Austin L. M. et al., 1998; Ortonne J. P., 1999; Asadullah K. et al., 2001; Reich K. et al., 2002 и другие).

Преобладающей клинической формой псориазической болезни является вульгарный псориаз с неосложненным течением. При этом пациенты со спорадической формой заболевания наиболее сложны в терапевтическом плане.

Уточнение вопросов иммунопатогенеза псориазической болезни может способствовать созданию патогенетических методов лечения этого дерматоза, поиску новых иммуностропных лекарственных средств и способов их применения при псориазе, совершенствованию прогноза его течения.

В связи с вышеизложенным **целью** нашего исследования явилось выявление современных особенностей спорадического вульгарного псориаза II типа на основании анамнестических данных и результатов клинко-иммунологического исследования пациентов с оценкой эффективности терапевтических методов, включающих иммуностропный препарат полиоксидоний.

Задачи исследования

1. Провести генеалогическое исследование в семьях больных вульгарным псориазом двух типов – спорадическим и наследственно обусловленным.
2. Выявить клинко-анамнестические особенности течения вульгарного псориаза II типа у жителей Уральского региона.
3. Провести сравнительный анализ иммунологических данных у больных вульгарным псориазом I и II типов.
4. Оптимизировать традиционный метод терапии больных вульгарным псориазом II типа.

Научная новизна исследования

Выявлены современные клинко-анамнестические, генеалогические особенности больных спорадическим вульгарным псориазом (II типа), проживающих в Уральском регионе, среди которых

наиболее значимыми являются: ранние сроки дебюта заболевания, кожный зуд у преобладающего числа обследованных больных, наличие онкологической патологии во II и III поколениях родственников пациентов.

На основании результатов сравнительного анализа иммунологических показателей у больных вульгарным псориазом I и II типов впервые определен характер иммунных нарушений при спорадическом вульгарном псориазе.

Определены особенности цитокинового профиля больных с несложненным псориазом II типа, обуславливающие затяжное течение заболевания.

Получены подтверждения экстрадермальных поражений организма у больных вульгарным псориазом II типа, позволяющие рассматривать данную форму заболевания как системный патологический процесс.

Показано, что включение в состав традиционной комплексной терапии иммуностропного препарата полиоксидоний повышает эффективность лечения больных вульгарным псориазом II типа.

Практическая значимость

Обоснована необходимость углубленного терапевтического обследования больных с затяжным, резистентным к терапии вульгарным псориазом II типа.

Предложен метод лечения больных вульгарным псориазом II типа в стационарных и амбулаторных условиях, отличающийся безопасностью, неинвазивностью и высокой эффективностью.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Спорадический вульгарный псориаз (псориаз II типа) у больных Уральского региона характеризуется комплексом клинико-анамнестических, генеалогических особенностей.

2. Иммунологическими особенностями больных вульгарным псориазом II типа являются увеличение числа клеток, участвующих в иммунных реакциях, и низкая эффективность иммунного ответа из-за недостаточности продукции клетками провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов.

3. Наличие иммунных нарушений у больных вульгарным псориазом II типа определяет необходимость использования иммуностроп-

ных воздействий, приводящих к повышению эффективности терапевтического комплекса.

Внедрение результатов исследования в практику

Предложенный метод лечения больных псориатической болезнью внедрен в клинике Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, в Свердловском областном кожно-венерологическом диспансере, областном кожно-венерологическом диспансере г. Кургана.

По результатам исследований издано пособие для врачей «Метод лечения больных псориазом с применением фотохимиотерапии и полиоксидония», утвержденное на секции № 14 МЗ РФ 21 января 2004 года, протокол № 3.

Апробация материалов исследования

Основные положения диссертации были доложены на Первом российском конгрессе дерматовенерологов (Санкт-Петербург, 2003); на Всероссийской конференции дерматовенерологов «Современные направления диагностики, лечения, профилактики ИППП и дерматозов» (Нижний Новгород, 2004); на Объединенном иммунологическом форуме (Екатеринбург, 2004); на заседании общества дерматовенерологов (Челябинск, 2004); на городской конференции врачей дерматовенерологов, педиатров, фармацевтов «Псориатическая болезнь. Проблемы терапии» (Нижний Тагил, 2004); на научно-практической конференции «Организационно-экономические и социально-правовые аспекты реформирования дерматовенерологической службы» (Екатеринбург, 2004).

По материалам исследования опубликовано 15 печатных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, главы обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 236 источников, в том числе 112 отечественных и 124 зарубежных. Работа изложена на 135 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы, 25 рисунков и 2 приложения.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 687 историй болезни пациентов псориазом I и II типов, получивших стационарное лечение в УрНИИДВиИ в 1993–2002 гг.

В ходе исследования использован генеалогический метод клинической генетики – анализ родословных с помощью описательных приемов. Проанализировано 223 родословных больных псориатической болезнью. Из них 80 человек страдали псориазом I типа (мужчины – 61,2 %, женщины – 38,8 %) и 143 человека – псориазом II типа (мужчины – 54,6 %, женщины – 45,4 %).

В период с 2001 по 2003 г. проведено клинико-анамнестическое и комплексное лабораторное обследование 174 человек в возрасте от 15 до 65 лет, больных вульгарным псориазом и госпитализированных в государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии (УрНИИДВиИ) Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Из них 129 человек – с диагнозом псориаз II типа (без выявленной в анамнезе наследственной обусловленности) и 45 человек – с псориазом I типа (наследственно обусловленным). Группу больных псориазом II типа составили 68 мужчин (52,7 %) и 61 женщина (47,3 %). Средний возраст больных в этой группе $37,89 \pm 1,07$ года. В группе больных псориазом I типа было 26 мужчин и 19 женщин (57,8 % и 42,2 % соответственно), средний возраст составил $33,78 \pm 1,61$ года. Таким образом, средний возраст больных в группах достоверно отличал их друг от друга ($p < 0,05$).

На каждого больного заполнялась стандартизованная карта. Для динамической оценки клинической картины патологического процесса в коже при проведении терапии использовался стандартизованный интегральный индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), отражающий площадь псориатических поражений и тяжесть процесса (Fredriksson T. et al., 1978).

В исследование не были включены больные с осложненными формами псориаза, такими как эритродермия, экссудативная и пустулезная формы, псориатическая артропатия.

Группу сравнения составили 30 относительно здоровых лиц.

Сравнительный анализ эффективности проведенных методов терапии проводился после математической проверки однородности выборки больных вульгарным псориазом II типа. Указанные пациенты (в количестве 28 человек) были разделены на две равнозначные группы. Возраст больных варьировал от 25 до 45 лет. Первая группа больных получала традиционное лечение в пределах медико-экономических стандартов по дерматологии, принятых Правительством Свердловской области, а при лечении больных второй группы дополнительно использовалась иммунотропная терапия полиоксидонием (регистрационный номер П8-242 2000/ 90 /3) в комплексе терапевтических мероприятий.

Лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на яйца глистов и цисты лямблий, биохимическое исследование крови, иммунологические тесты) проведены всем больным. Данные исследования выполнялись по унифицированным стандартным методикам, утвержденным Российским методическим центром по лабораторному делу (Москва, 1987), использовался комплекс тестов, рекомендованных Институтом иммунологии Минздрава России (Петров Р. В. и др., 1992).

Для оценки цитокинового спектра проводилось определение ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ФНО- α в крови у больных псориазом I и II типов. Все больные страдали вульгарной формой дерматоза, протекающей без осложнений. Длительность заболевания составила от 10 до 15 лет. Количественное определение ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ФНО- α человека в сыворотке крови проводилось с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы Pro Con ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-1 α – рецепторный антагонист, ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург).

Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов проводили методом иммунофенотипирования с применением панели ФИТЦ-меченых моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам (Sorbent LTD, Москва) – CD3, CD4, CD8, CD16, CD19.

Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al. (1965) (АО «БИОМЕД» им. Мечникова). Кон-

центрация общего иммуноглобулина Е — методом твердофазного иммуоферментного анализа (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Проводилась оценка показателей фагоцитарной активности нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного микробными полисахаридами (зимозаном) фагоцитоза. Определялось относительное и абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов, подсчитывался фагоцитарный индекс или фагоцитарное число, т.е. среднее число частиц, поглощенных одним нейтрофилом. Также фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) оценивалась в тесте с суточной культурой золотистого стафилококка, штамм 209 (Маянский Д. И., 1985).

Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводилось в сыворотке крови больных методом нефелометрии при наличии в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ 6000).

Функциональная активность компонентов комплемента (С1, С2, С3, С4, С5) в сыворотке крови определялась путем гемолитического титрования (Кировский НИИ гематологии и переливания крови МЗ РФ).

В Центре клинической иммунологии Областной детской клинической больницы № 1 проводилось определение антител к нативной и денатурированной ДНК методом иммуоферментного анализа на твердофазном носителе и также выявлялись органоспецифические аутоантитела к антигенам тканей сердца, печени, к органонеспецифическому антигену — коллагену (тест-системы ТОО «Навина» Института вакцин и сывороток им. Мечникова).

Обработка результатов выполнялась с помощью методов вариационной статистики на персональном компьютере Pentium-IV в операционной системе Microsoft Windows XP с использованием пакета прикладных программ Biostat.

Все количественные данные были проверены на соответствие распределения нормальному (Гаусса—Лапласа) с помощью критерия согласия Шапиро—Уилка. Для сравнения независимых групп по количественному признаку использовался непараметрический критерий Манна—Уитни, дисперсионный анализ проводился по Крускалу—Уоллису. Для оценки эффективности лечения по количественному признаку применялся непараметрический парный критерий Вилкоксона, а для сравнения двух групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 и критерий Фишера. При

анализе связей двух количественных показателей использовался непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия и связи между показателями считались статистически значимыми, если уровень значимости p для соответствующего статистического критерия не превышал 0,05.

Результаты исследования

Ретроспективный анализ 687 историй болезни больных псориазом, госпитализированных в отделение хронических дерматозов клиники УрНИИДВиИ в 1993–2002 гг., показал, что до 1998 г. больные со спорадической формой вульгарного псориаза II типа преобладали, составляя около 2/3 от общего числа госпитализированных с указанной патологией, а в период с 2000 по 2002 г. количество таких больных не превышало 49,3 % (рис. 1).



Рис. 1. Относительная частота встречаемости псориаза I типа и псориаза II типа у больных, получивших лечение в УрНИИДВиИ в 1993–2002 гг.

С помощью генеалогического метода проанализированы 223 родословные больных вульгарным псориазом. Не выявлено наследственной отягощенности у 143 человек, 80 человек страдали семей-

ным псориазом (различия между группами по половому составу статистически незначимы). Частота случаев онкологических заболеваний у родственников больных псориазом II типа во втором и третьем поколениях в 1,8 раза превышала таковую в родословной больных псориазом I типа.

Клинико-анамнестические особенности псориаза II типа определялись по 22 критериям, характеризующим в целом псориаз, среди них: социальный статус, возраст больного в момент дебюта заболевания, триггерные факторы, субъективные жалобы во время высыпаний, первичная локализация процесса, частота рецидивов, используемые методы терапии, кратность пребывания в стационаре, сопутствующая соматическая патология, индекс PASI.

Выявлены следующие особенности течения спорадического псориаза.

1. Раннее начало псориаза II типа у обследованных нами больных. По данным зарубежных исследований, дебют псориазической болезни при отсутствии указания на ее наследственный характер приходился на возраст 40 лет и старше (Zhang X. et al., 2002; Pao C.W. et al., 2003; Myers A. et al., 2004) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов спорадическим вульгарным псориазом по срокам дебюта заболевания (n=129)

Возраст дебюта (лет)		0-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	51-60	61-65	Всего
количество случаев	%	0,8	6,2	12,4	17,1	17,8	11,6	11,6	7,8	3,1	2,3	3,1	3,9	2,3	100
	абс.	1	8	16	22	23	15	15	10	4	3	4	5	3	129

По результатам наших исследований псориаз II типа у больных дебютировал до достижения ими возраста 35 лет в 77,5 % случаев.

2. Отсутствие триггерных факторов у большинства больных спорадической формой заболевания – 62,0 % обследованных больных не смогли указать на факторы, провоцирующие развитие псориаза.

3. Выраженный кожный зуд наблюдался у преобладающего числа больных – 69,8 % случаев.

4. Упорное течение и непродолжительные ремиссии не более 5–6 месяцев – в 84 % случаев.

Выявленные особенности течения вульгарного псориаза II типа у больных, проживающих в Уральском регионе, могут быть следствием неблагоприятной экологической обстановки: повышенный уровень радиации в местах выхода руд на поверхность, загрязнение воздуха техногенными продуктами промышленного производства, а также разнообразные факторы, имевшие место в анамнезе исследуемых больных, начиная с антенатального периода.

Для выявления иммунологических особенностей больных вульгарным псориазом с неосложненным течением проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование 174 больных псориазом I и II типа. Определены следующие иммунологические показатели и представлены на рис. 2.

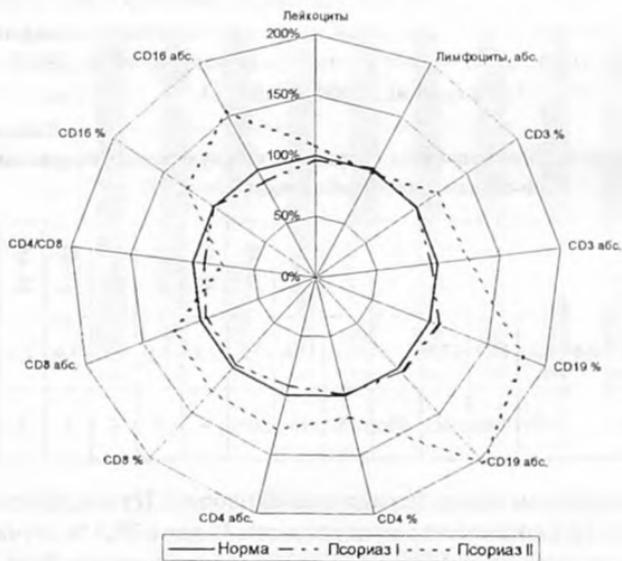


Рис. 2. Количество популяций и субпопуляций лимфоцитов при псориазе обоих типов

Сравнительная оценка полученных иммунологических показателей у больных псориазом I и II типа позволила выявить достоверные различия между исследуемыми группами.

Так, у больных, страдающих спорадическим вульгарным псориазом (II типа), определялось увеличение относительного и абсолютного числа CD3+лимфоцитов, CD19+лимфоцитов, относительного количества CD8+лимфоцитов и абсолютного числа CD16+лимфоцитов ($p < 0,05$). При наследственно обусловленном псориазе эти параметры оставались в пределах нормативных значений (рис. 2). Кроме того, при псориазе II типа отмечалось повышение фагоцитарной активности нейтрофилов и отсутствие их функционального резерва, констатируемое по результатам тестов спонтанного и стимулированного фагоцитоза ($p < 0,05$).

При поиске подтверждений аутоиммунного характера вульгарного псориаза у обследуемых пациентов выявлено повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов при обоих типах псориаза.

Наблюдалось достоверное превышение концентрации C1-фракции комплемента в сыворотке крови у больных со спорадической формой заболевания (тип II) по сравнению с больными, имеющими наследственно обусловленный I тип заболевания ($p < 0,05$). При псориазе II типа имело место увеличение количества лимфоцитов, обладающих цитотоксической активностью — относительное и абсолютное число CD8+лимфоцитов, CD16+лимфоцитов, по сравнению с нормативными значениями этого параметра и в отличие от больных псориазом I типа.

В результате проведенных исследований получены данные о наличии экстрадермальной патологии у больных псориазом как I, так и II типа. У пациентов, страдающих псориазом II типа, выявлены факты аутоиммунного воспаления в нескольких системах организма. На фоне отсутствия жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы у больных вульгарным псориазом, обнаружена высокая концентрация аутоантител к антигенам ткани сердечной мышцы, причем при спорадическом типе дерматоза она была несколько выше (19,3 % против 13, 2 % случаев).

Частота выявления аутоантител к различным органоспецифическим и органонеспецифическим антигенам составила в группе

больных псориазом II типа (спорадический) — 35,5 %, а в группе больных псориазом I типа — 17,7 %, т.е. выявление циркулирующих аутоантител к аутоантигенам в диагностически значимых концентрациях у больных без выявленной наследственной обусловленности наблюдалось в 2 раза чаще, чем у больных с семейными формами заболевания. Диагностически значимые концентрации по одному виду аутоантител или по двум их видам выявлялись в равной степени часто в обеих группах. Одновременное выявление 3 и 4 видов аутоантител в 2,5 раза чаще констатировалось у больных псориазом II типа (в 31,8 % и 12,5 % соответственно). Обращают на себя внимание факты одновременного определения диагностически значимых концентраций 4 видов аутоантител: к нативной ДНК, денатурированной ДНК, к тканям печени и миокарда — у пятой части обследованных спорадическим псориазом, чего не отмечалось при псориазе I типа. Органонеспецифические аутоантитела к нативной ДНК при отсутствии органоспецифических аутоантител были выявлены у 22,7 % больных псориазом II типа, при наследственно обусловленном типе псориаза такие случаи отсутствовали.

Оценка цитокинового профиля в группах больных вульгарным псориазом II типа (50 человек) и псориазом I типа (43 человека) позволила выявить ИЛ-1 β в сыворотке крови у всех 43 больных (100 % случаев) псориазом I типа и у 44 больных (88 % случаев) псориазом II типа. Превышение нормативных значений отмечено у половины больных во второй группе и лишь у 10 % больных в первой группе.

Уровень ФНО- α превышал нормативные значения у больных псориазом I типа в 100 % случаев, а у больных псориазом II типа в 2 % случаев.

В 36 % случаев у больных спорадическим псориазом отмечались повышенные концентрации антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ra), что, возможно, объясняет низкий уровень активности ИЛ-1 β и затяжное течение этого типа псориаза.

Таким образом, у больных со спорадическим псориазом была достоверно снижена цитокиновая циркуляция в периферической крови по сравнению с таковой у больных наследственно обусловленным псориазом. Этот факт может свидетельствовать о низкой функциональной активности клеток иммунной системы при пси-

риазе II типа, что обуславливает необходимость использования иммуномодулирующих воздействий. Средства, традиционно применяющиеся для лечения больных псориазом, не оказывают эффекта при псориазе II типа, что и подтвердили дальнейшие исследования.

На основании клинического, иммунологического и математического отбора нами была выделена однородная группа из 28 человек, в возрасте от 25 до 45 лет, с примерно равным соотношением мужчин и женщин. В 42,8 % случаев ($n = 12$) традиционная терапия оказалась малоэффективной в течение последних 2–3 лет. В 78,5 % ($n = 22$) случаев имела место соматическая патология: гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, патология генитальной сферы (фибромиома матки, эндометриоз), щитовидной железы и хронический гепатит «С», что послужило противопоказанием к назначению ведущих методов патогенетической терапии, таких как фотохимиотерапия, лечение цитостатиками и ароматическими ретиноидами.

Указанные больные были разделены на две равные группы, в зависимости от получаемой ими терапии.

Первая группа больных получала комплекс традиционного лечения, включающего дезинтоксикационную, метаболическую терапию (препараты кальция, натрия, витамины, микроэлементы), антигистаминные средства, препараты, влияющие на микроциркуляцию, седативные препараты, средства наружной терапии.

Вторая группа больных получала курс лечения иммунотропным препаратом полиоксидоний в ректальных суппозиториях по 6 мг (всего 10 введений на курс) в сочетании с традиционным лечением.

При выборе иммунотропного препарата для лечения больных учитывались положительные свойства полиоксидония: значительная антиоксидантная активность, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства, модуляция иммунных механизмов.

Показаниями к назначению иммунотропного препарата полиоксидоний служили:

1. Распространенный вульгарный псориаз;
2. Непрерывно рецидивирующее течение вульгарного псориаза;
3. Торпидность к проводимой ранее традиционной терапии.

Оценка эффективности терапии проводилась через 4 недели от начала лечения и в течение 2,5 лет последующего наблюдения. Учитывались следующие критерии:

1. Изменения клинических проявлений, оцениваемые с помощью индекса PASI;
2. Динамика иммунологических показателей, исследованных до лечения и через 4 недели от начала лечения;
3. Сокращение количества дней нетрудоспособности при проведении лечения;
4. Количество рецидивов в течение 2,5 лет после лечения;
5. Сроки ремиссии после проведенного лечения;
6. Случаи инвалидизации в период наблюдения больных после проведенного лечения.

Через 4 недели от начала терапии снизился индекс PASI в обеих группах, но в различной степени: в группе больных, получавших традиционный терапевтический комплекс, – в 2 раза, у получавших дополнительно полиоксидоний – в 5 раз ($p < 0,05$).

При анализе иммунологических показателей до и после лечения у больных, получивших традиционную терапию, выявлено достоверное снижение концентрации иммуноглобулина класса M с $1,79 \pm 0,22$ до $1,24 \pm 0,16$ г/л в сыворотке крови ($p < 0,05$), а также достоверное снижение концентрации иммуноглобулина класса G в сыворотке крови с $10,89 \pm 0,79$ до $7,41 \pm 1,12$ г/л ($p < 0,05$), отмечена тенденция к увеличению числа лимфоцитов, абсолютного числа CD8+лимфоцитов, содержания лизоцима, тенденция к уменьшению количества аутоантител к ткани печени (табл. 2).

Таблица 2

Изменение иммунологических параметров в динамике терапии у больных неосложненным вульгарным псориазом II типа, получивших традиционную комплексную терапию (n=14)

Показатель	До лечения, M±m	После лечения, M±m	<i>p</i>
Лимфоциты, %	27,75±1,10	36,75±3,61	0,07
Ig M г/л	1,79±0,22	1,24±0,16	0,05
Ig G г/л	10,89±0,79	7,41±1,12	0,007
Антитела к ткани печени, индекс	0,99±0,23	0,53±0,08	0,08

Однако традиционные терапевтические мероприятия не привели к снижению воспалительной активности. Об этом свидетельствует и уровень концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

У пациентов, получивших кроме традиционной комплексной терапии полиоксидоний, наблюдался больший спектр достоверных изменений иммунологических параметров (табл. 3).

Таблица 3

Изменения иммунологических параметров в динамике терапии у больных неосложненным вульгарным псориазом II типа, получивших полиоксидоний в комплексе терапевтических мероприятий (n=14)

Показатель	До лечения, M±m	После лечения, M±m	<i>p</i>
Антитела к ткани печени, индекс	0,84±0,12	0,52±0,07	<i>0,05</i>
Антитела к ткани миокарда, индекс	0,97±0,14	0,64±0,07	<i>0,10</i>
Фагоцитарное число стимулированное	7,95±0,35	8,86±0,16	<i>0,04</i>

Так, достоверно уменьшилась концентрация аутоантител к ткани печени с $0,84 \pm 0,12$ до $0,51 \pm 0,07$ ($p < 0,05$), а также уменьшилась концентрация аутоантител к ткани миокарда на уровне тенденции с $0,97 \pm 0,14$ до $0,64 \pm 0,07$.

Выявлено достоверное увеличение стимулированного фагоцитарного числа в тестах стимулированного фагоцитоза с $7,95 \pm 0,35$ до $8,86 \pm 0,16$ ($p < 0,05$), что говорит о нормализации функциональной активности нейтрофильного фагоцитоза, выражающегося в повышении фагоцитарной активности фагоцитирующих нейтрофилов.

Отмечено достоверное уменьшение концентрации C1- и C2-фракций комплемента ($p < 0,05$), а также C5-фракции комплемента на уровне тенденции, что может свидетельствовать о снижении актуальности классического пути активации комплемента в процессе лечения.

В дальнейшем, в течение двух лет и шести месяцев наблюдения заболевание рецидивировало у 13 человек, получивших традиционное лечение, что составило 92,8 % случаев, и 4 человек,

получивших курс лечения иммунотропным препаратом (28,6 % случаев). Рецидивы заболевания служили показанием к госпитализации.

В группе пациентов, получивших только традиционное лечение, имели место случаи развития осложнений в период обострения — артрит дебютировал у двух человек, у одного больного вульгарный псориаз осложнился эритродермией. У больных, получивших полиоксидоний в комплексе с традиционным лечением, осложнений не наблюдалось. Случаев инвалидизации в результате заболевания не отмечено.

Таким образом, результаты лечения свидетельствовали о недостаточной эффективности традиционного терапевтического комплекса при вульгарном псориазе II типа.

Использование препарата иммунотропной направленности в комплексе с традиционными терапевтическими мероприятиями позволило получить положительный клинический эффект и патогенетически адекватный иммунный ответ. Следует также отметить, что полиоксидоний безопасен для больного. Этот препарат не дает побочных реакций, оказывает антиоксидантный и дезинтоксикационный эффект и может применяться в амбулаторных условиях в виде ректальных суппозиторий. Неинвазивность — еще одно несомненное преимущество этого метода терапии.

Поскольку в ряде случаев у больных псориазом имеются абсолютные и относительные противопоказания к проведению фотохимиотерапии, назначению ароматических ретиноидов и цитостатиков, традиционный комплекс оставался единственным, но недостаточно эффективным методом терапии при этом заболевании. Предложенный нами способ лечения вульгарного псориаза II типа с применением препарата полиоксидоний позволил существенно улучшить результаты терапии, что подтвердилось полученным клиническим эффектом.

Выводы

1. В родословной больных вульгарным псориазом II типа достоверно чаще встречалась онкологическая патология во втором и третьем поколениях, чем при псориазе I типа (в 28,7 % и 16,2 %

случаев соответственно), а пролиферативные нарушения являются фактором риска развития аутоиммунной патологии у родственников последующих поколений, в том числе спорадического псориаза.

2. Клинико-anamnestическими особенностями псориазической болезни II типа в Уральском регионе являются: ранние сроки дебюта заболевания (до 35 лет в 77,5 % случаев) и выраженный зуд у 69,8 % больных.

3. Иммунологические показатели больных спорадическим вульгарным псориазом II типа достоверно отличались от таковых у больных псориазом I типа, что выразилось в повышении относительного и абсолютного количества CD3+лимфоцитов, CD19+лимфоцитов, относительного количества CD8+лимфоцитов, а также в увеличении числа спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов, снижении уровня цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови.

4. Наличие экстрадермальных поражений у больных вульгарным псориазом II типа подтверждено выявлением аутоантител к ткани сердечной мышцы, к ткани печени, к денатурированной ДНК у 35,48 % больных.

5. Неинвазивный путь введения иммуномодулирующего препарата полиоксидоний при вульгарном псориазе II типа оптимизирует традиционную терапию, эффективность которой подтверждается клиническими данными — уменьшением индекса PASI в 5 раз, удлинением сроков ремиссии до 8–10 месяцев после лечения, сокращением числа последующих рецидивов и положительной динамикой иммунологических параметров.

Практические рекомендации

1. Показаниями к назначению иммуномодулирующего препарата полиоксидоний являются:

- распространенный вульгарный псориаз II типа;
- непрерывно рецидивирующее течение псориазического процесса;
- торпидность к проводимой ранее традиционной терапии;

2. Полиоксидоний в форме ректальных суппозиториев по 6 мг может применяться по следующей схеме: в течение пяти дней — ежедневно по одной свече один раз в день, затем через день — еще

пять введений по одной свече в день. Курс лечения состоит из 10 введений ректальных суппозитивов.

3. При непрерывно рецидивирующем течении вульгарного псориаза II типа необходимы: дополнительное инструментальное обследование пациента (ЭКГ, УЗИ внутренних органов и другие); иммунологическое обследование с определением спектра органоспецифических аутоантител; консультации врачей других специальностей с целью выявления экстрадермальной патологии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Метод лечения больных псориазом с применением фотохимиотерапии и полиоксидония: пособие для врачей [Текст] / Н. В. Кунгуров, В. А. Черешнев, Н. Н. Филимонкова, И. А. Тузанкина, Э. Р. Бердникова, Ю. М. Бочкарев, Я. В. Кашеева. — Екатеринбург, 2003. — 12 с.

2. Псориатическая болезнь — системный аутоиммунный процесс [Текст] / И. А. Тузанкина, Н. В. Кунгуров, Н. Н. Филимонкова, Э. Р. Бердникова // Цитокины и воспаление: материалы Первой российской школы по иммунотерапии. Геленджик, 15–20 сентября, 2003 г. — Геленджик, 2003. — Т. 2. — № 3. — С. 59–60.

3. Спектр аутоантител, определяемых при псориатической болезни [Текст] / Н. В. Кунгуров, Н. Н. Филимонкова, И. А. Тузанкина, Э. Р. Бердникова // Иммунология Урала: тез. докл. конф. иммунологов Урала. Челябинск, 16–17 октября, 2003 г. — Челябинск, 2003. — № 1 (3). — С. 42.

4. Филимонкова Н. Н. Применение препаратов глюкокортикоидных гормонов в наружной терапии хронического дерматоза псориаза [Текст] / Н. Н. Филимонкова, Э. Р. Бердникова // Здоровоохранение Урала. — 2003. — № 9. — С. 9–10.

5. Проблемы аутоиммунитета в клинической практике [Текст] / В. А. Черешнев, И. А. Тузанкина, Л. А. Уфимцева, Е. В. Власова, Н. Н. Филимонкова, Н. Н. Кузнецов, Г. А. Вершинина, В. И. Шершнева, М. Ю. Якушева, С. Н. Боярский, Э. Р. Бердникова, М. М. Мурзина, Я. В. Кашеева // Вестник Уральской медицинской академии наук. — 2004. — № 4. — С. 76–82.

6. Типы иммунологических процессов при псориатической болезни [Текст] / Н. В. Кунгуров, Н. Н. Филимонкова, И. А. Тузанкина, Э. Р. Бердникова, Я. В. Кашеева // Вестник Уральской медицинской академии. — 2004. — № 2. — С. 35–38.

7. Комплексная терапия больных псориатической болезнью [Текст] / Н. Н. Филимонкова, Э. Р. Бердникова, Я. В. Кашеева, М. В. Пазина // Уральский медицинский журнал. Спецвыпуск «Вопросы клинической дерматовенерологии». — 2004. — Октябрь. — С. 21–24.

8. Механизмы иммунопатологического процесса при псориатической эритродермии [Текст] / Н. Н. Филимонкова, И. А. Тузанкина, Э. Р. Бердникова, Я. В. Кашеева // Тез. докл. съезда иммуно-

логов России. Екатеринбург, 31 мая – 4 июня, 2004 г. – Екатеринбург, 2004. – С. 135.

9. Клиническая эффективность препарата «Дайвонекс» в терапии больных псориазом [Текст] / Н. Н. Филимонкова, Э. Р. Бердникова, Я. В. Кашеева, Ю. В. Кеникфест // Новые технологии в дерматовенерологии: тез. докл. науч.-практ. конф. – Иркутск, 2004. – С. 98.

10. Бердникова Э. Р. К вопросу об иммунопатогенезе псориаза [Текст] / Э. Р. Бердникова, Н. Н. Филимонкова, И. А. Тузанкина // Иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2004. – № 4 – С. 27–30.

11. Механизмы иммунопатологического процесса при псориатической эритродермии [Текст] / Н. Н. Филимонкова, И. А. Тузанкина, Э. Р. Бердникова, Я. В. Кашеева // Rus. J. of immunology. – 2004. – Vol. 9. – Suppl. 1 – P. 135.

12. Опыт применения полиоксидония при псориазе [Текст] / И. А. Тузанкина, Н. Н. Филимонкова, Э. Р. Бердникова, Я. В. Кашеева // Человек и лекарство: тез. докл. XII Российск. национ. Конгр. Москва, апрель, 2005 г. – М., 2005. – С. 568–569.

13. Бердникова Э. Р. Иммунологические особенности псориаза [Текст] / Э. Р. Бердникова, Н. Н. Филимонкова, И. А. Тузанкина // IX Всероссийский съезд дерматовенерологов: тез. науч. работ. – М., 2005. – Т. 1. – С. 7.

14. Бердникова Э. Р. Особенности цитокинового профиля у пациентов с вульгарным псориазом [Текст] / Э. Р. Бердникова, Н. Н. Филимонкова, И. А. Тузанкина // IX Всероссийский съезд дерматовенерологов: тез. науч. работ. – М., 2005. – Т. 1. – С. 41–42.

15. Тузанкина И. А. / Применение полиоксидония в терапии вульгарного псориаза [Текст] / И. А. Тузанкина, Н. Н. Филимонкова, Э. Р. Бердникова // Иммунология. – 2005. – № 4. – С. 239 – 243.