

Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию

Уральский научно-исследовательский институт

дерматологии и иммунопатологии

на правах рукописи

Бердникова Эльвира Рахимьяновна

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

14. 00. 11 – кожные и венерические болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Н. Н. Филимонкова

Научный консультант:

доктор медицинских наук

И. А. Тузанкина

Екатеринбург - 2005

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. ТИПЫ ПСОРИАЗА. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ	10
1.2. ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗА. СОВРЕМЕННЫЕ ГИПОТЕЗЫ.....	15
1.3. ПСОРИАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ – СИСТЕМНОЕ АУТОИММУННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ.....	25
1.4. МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП	34
2.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОЖНОГО ПРОЦЕССА.....	37
2.3. МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ	38
2.3. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ.....	42
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВУЛЬГАРНОГО ПСОРИАЗА II ТИПА (БЕЗ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ, СПОРАДИЧЕСКОГО)	44
3.1. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ II ТИПА	44
3.2. ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ II ТИПА	57
ГЛАВА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВУЛЬГАРНОГО ПСОРИАЗА У БОЛЬНЫХ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ (ПСОРИАЗ II ТИПА – СПОРАДИЧЕСКИЙ)	63
4.1. КЛЕТОЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ ДВУХ ТИПОВ.....	63
4.2. ЗНАЧЕНИЕ АУТОИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ВУЛЬГАРНОЙ СПОРАДИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (II ТИП).....	70
4.3. ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ II ТИПА.....	74
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ II ТИПА (СПОРАДИЧЕСКИМ)	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	107
ПРИЛОЖЕНИЕ № 1. КАРТА ОБСЛЕДУЕМОГО БОЛЬНОГО	109
ПРИЛОЖЕНИЕ № 2. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ II ТИПА	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	111

Список сокращений

АТ – антитело

АГ – антиген

ИГ - иммуноглобулин

ИЛ – интерлейкин

ИЛ -1 β – интерлейкин -1- бета

ИЛ – 1 α – антагонист рецептора интерлейкина 1

ПО – полиоксидоний

сп. фаг.н. – абсолютное количество спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов

сп. фаг.н., % - относительное количество спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов

ст. фаг.н. – абсолютное количество стимулированных фагоцитирующих нейтрофилов

ст.фаг.н., % - относительное количество стимулированных фагоцитирующих нейтрофилов

сп. фаг. ч. - фагоцитарное число в тестах спонтанного фагоцитоза

ст.фаг.ч. – фагоцитарное число в тестах стимулированного фагоцитоза

C0 – C5 – фракции комплемента

ФНО – фактор некроза опухоли

ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов

ФХТ - фотохимиотерапия

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Ig - иммуноглобулин

LFA – адгезионное кольцо молекул

НК - натуральные киллеры

PASI – Psoriasis Area and Severity Index – интегральный индекс площади псориазных поражений и тяжести процесса

FDA – агентство по контролю за пищевыми и лекарственными препаратами

Введение.

Псориаз – серьезная медико-социальная проблема, т.к. заболевание все чаще возникает в молодом возрасте, отличается торпидностью течения, развитием инвалидизирующих осложнений, резистентностью к терапии (Скрипкин Ю. К. и др., 1996; Мордовцев В. Н., 1996; Christophers E., 1997).

«Болезнь цивилизации» - так называют сегодня псориаз в виду значительного удельного веса в структуре заболеваний человека. Им страдает до 3% населения земного шара, то есть около 80 млн. человек с одинаковой частотой у женщин и мужчин (Довжанский С. И., Утц С. Р., 1992; Мордовцев В. Н., 1995; Elder J. T., 1994; Griffiths CEM, 1992; Barker J. N. W. N, 1998; Zhang X., 2002).

Заболевание характеризуется генетической детерминированностью, частыми рецидивами, неконтролируемым доброкачественным ростом эпидермиса, преобладанием аутоиммунного механизма в иммунопатогенезе (Мордовцев В.Н. и соавт., 1991; Родионов А.Н., 1998; Christophers E., 1997). В настоящее время многое в этиологии и патогенезе заболевания остается невыясненным, в частности, механизмы иммунопатогенеза.

Важность генетической детерминанты в развитии псориаза была четко показана в ряде эпидемиологических исследований (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; Allen M., 2005).

Различия в степени значимости роли генетического компонента в развитии заболевания, отмечаемые в течение многих лет, а также наличие двух возрастных пиков заболеваемости, позволили выдвинуть гипотезу о существовании двух типов псориаза, отличающихся ролью наследственного фактора и возрастом начала заболевания (Henseler T., Christophers E., 1985; Groth-Tittmann J. et al., 1989, Barker J. N. W. N., 1991; Schmith-Egenolf M. et al., 1993; Rahman P., 2000; Stuart R., 2002).

В настоящее время остаются нерешенными вопросы о выделении ведущего механизма развития и течения псориаза: первичной атаки, а затем обострений. Наибольшую сложность в расшифровке характера псориатической болезни представляют формы заболевания с отсутствием указания на наследственную отягощенность. Второй тип, так называемый спорадический псориаз, который, несмотря на более благоприятное течение, особенно резистентен к проводимой терапии (Ortonne N., Ortonne J. P., 1999).

Вышесказанное и определило характер наших исследований. Для получения наиболее полной информации о роли тех или иных механизмов в возникновении и развитии спорадического псориатического процесса необходимо комплексное изучение генеалогических данных, определенных факторов провоцирующих дебют и обострение заболевания, изучение особенностей клинической картины и характера его течения, а также получение иммунологической характеристики больных спорадическим псориазом.

Исходя из вышеизложенного, нами определена цель и задачи проводимых исследований. Получение комплексного системного представления о спорадическом псориазе позволит определить наиболее эффективную терапию больных псориатической болезнью II типа.

Цель исследования

Выявление современных особенностей спорадического вульгарного псориаза II типа на основании анамнестических данных и результатов клинико-иммунологического исследования пациентов с оценкой эффективности терапевтических методов, включающих иммуностропный препарат полиоксидоний.

Достижение поставленной цели требовало решение ряда задач.

Задачи исследования

1. Провести генеалогическое исследование в семьях больных вульгарным псориазом двух типов - спорадическим и наследственно обусловленным.

2. Выявить клинико-anamnestические 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 клинико-anamnestические и 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 неосложненным псориазом II типа, обуславливающие затяжное течение заболевания.

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

Показано, что включение в состав традиционной комплексной терапии иммуотропного 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 неосложненным вульгарным псориазом II типа, применение которого возможно 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-anamnestических, 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 иммунотропных воздействий, приводящих к повышению эффективности терапевтического комплекса.

Внедрение результатов исследования в практику

По результатам исследований издано пособие для врачей. Предложенный метод лечения больных псориазической болезнью внедрен в клинику Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, в Свердловском областном кожно-венерологическом диспансере, областном кожно-венерологическом диспансере г. Кургана.

Апробация материалов исследования

Основные положения диссертации были представлены на I Российском конгрессе дерматовенерологов (г. Санкт-Петербург, 2003); на Всероссийской конференции дерматовенерологов «Современные направления диагностики,

лечения, профилактики ИПШП и дерматозов» (Нижний Новгород, 2004); на городской конференции врачей дерматовенерологов, педиатров, фармацевтов «Псориатическая болезнь. Проблемы терапии» (Нижний Тагил, 2004); на Объединенном иммунологическом Форуме с докладом «К вопросу об иммунотропной терапии псориатической болезни» (Екатеринбург, 2004); на заседании общества дерматовенерологов (Челябинск, 2004); на научно-практической конференции «Организационно-экономические и социально-правовые аспекты реформирования дерматовенерологической службы» (г. Екатеринбург, 2004).

Публикации

По материалам исследования опубликовано 15 печатных работ.

Объем и структура диссертации.

Материал изложен на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, описания собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 236 источников, в том числе 112 - отечественных и 124 иностранных. Работа иллюстрирована 25 рисунками, 23 таблицами, 2 приложениями.

Глава 1. Обзор литературы

В России среди стационарных больных дерматологических отделений на долю псориаза приходится от 6,5 % до 22,0 % случаев, а среди всех больных дерматологического профиля – 5 % (Кунгуров Н. В., Филимонкова Н. Н., Тузанкина И. А., 2002).

Псориаз – это хроническое воспалительное заболевание со спонтанными ремиссиями и обострениями. Подобно другим тяжелым хроническим заболеваниям, оказывает многогранное влияние на качество жизни человека (Эльберг Э. К., 1987; Довжанский С. И., 2001; Kruger G., 2001; Nestle F. O., 2004).

Псориаз относится к группе заболеваний, не только в значительной степени ограничивающей физические возможности пациента, но и вызывающей весомые изменения в психической сфере. Это подтверждается социологическим исследованием, проведенным по результатам обработки анкет, опросников, представленных Ассоциациями больных, страдающих тем или иным соматическим заболеванием. Были выявлены физические и психические компоненты влияния ряда заболеваний на качество жизни по одиннадцатибалльной шкале. Физическое страдание при псориазе примерно равнозначно состоянию при диабете, заболеваниях легких. Эмоциональный, психический фон по степени выраженности уступает лишь депрессии и заболеваниям легких (Rapp J. R. et al., 1999).

Как известно, триггеры псориаза включают психологические факторы, инфекционные заболевания, прием лекарственных препаратов, травматизацию эпидермиса от механических и физических воздействий и ряд других факторов.

Среди провоцирующих псориатическую болезнь наиболее значимых средовых факторов многие авторы отмечали стресс (Farmer E. M., Recht B., 1986; Schmid O. G., Jacobs R., 1998; Gupta, M. A., 2000), который провоцировал обострения псориаза у 56,6 % обследованных пациентов (Корсун В. Ф., Корсун А. Ф., 1999).

Хорошо известна роль инфекционных агентов в дебюте вульгарного псориаза (Prinz J., 1998). Роль экспрессии ретровирусных нуклеотидных последовательностей в развитии псориаза остается предметом дискуссий (Мордовцев В. Н. и соавт. 1991; Корсун В. Ф. и соавт., 1999; Groth-Tittmann G., 1989).

При псориазе рядом исследователей была обнаружена умеренная суперэкспрессия протоонкогенов: C- MYC, ERBB-1, Fos: ABL, KRAS-2 (Хобейн М. М., Мошкалов А. В., Соколовский Е. В. 1999). Известно, что протоонкогены регулируют процессы пролиферации клеток.

Таким образом, разнообразные проявления псориаза выводят его за границы только дерматологической проблемы, поскольку болезнь вмешивается во все аспекты повседневной деятельности, например, ручной труд, ходьба, сон, сексуальная активность. По меньшей мере, 30 % больных псориазом задумываются о суициде, что выводит псориаз на один уровень с другими распространенными заболеваниями, такими как депрессия, сердечно-сосудистые заболевания, диабет (Krugger G., et al., 2001), тем самым обуславливает необходимость проведения дальнейших научных исследований данного хронического дерматоза.

1.1. Типы псориаза. Эпидемиологические и генетические аспекты

Признавая мультифакториальное происхождение заболевания, следует допустить возможность наличия этиологического фактора, определяющего его нозологические особенности и являющегося скорее генетическим, чем инфекционно-вирусным (Тумаркин Б. М., 1989). В пользу данной гипотезы свидетельствуют следующие факты:

- колебание заболеваемости в зависимости от расы и национальности;
- заболеваемость псориазом среди родственников, в несколько раз превышающая средне-популяционную;

- случаи семейного псориаза;
- 60 % - 70 %-ная конкордантность по псориазу у однояйцевых близнецов (Мошкалов А. В., Имянитов Е. Н., 1995).

Различные формы вульгарного «непустулезного» псориаза T. Henseler, E. Christophers (1985); J.Groth-Tittmann et al. (1989) делили на два морфологически неразличимых типа. Обычно тяжелые случаи псориаза с семейным анамнезом, тип I, характеризуется ранним дебютом заболевания, чаще между 10-25 годами жизни (58,0 % пациентов имеют родственников I-ой степени, больных псориазом). По данным этих же авторов 2/3 пациентов вульгарным псориазом принадлежит к первому типу.

К несемейному типу II относятся случаи кожного процесса с дебютом после 40 лет и обычно носят спонтанный, непрогнозируемый, т.е. спорадический характер (Ortonne N, Ortonne J. P., 1999; Allen M., Ameen H., Veal C., 2005).

Исследователями P. Rahman и соавторами в 2000 году были выявлены достоверные различия по возрасту начала, семейному анамнезу и воспалительными изменениями в суставах при сравнении наследственно обусловленного и спорадического псориаза, P.Stuart, R.P.Malick (2002) не смогли выявить клинических различий между семейным и спорадическим типами псориаза, проанализировав 537 больных с различными проявлениями заболевания.

Подобное выделение I и II типа псориаза в зависимости от семейного анамнеза, дебюта процесса отмечает большинство исследователей (Barker J.N.W.N., 1991; Schmitt-Egenolf M. et al., 1993; Stuart P., Malick F. et al., 2002 и др.). Авторы характеризуют первый тип псориаза как наследственный (ауто-сомно-доминантный, с 60 % пенетрантностью), с началом у женщин в возрасте около 16 лет, у мужчин - в 22 года, в дальнейшем имеет место тенденция к генерализации процесса, нестабильным течением с утяжелением процесса в последующих поколениях. Пик дебютного возраста у больных псориазом II типа приходится, по мнению тех же исследователей, на 60 лет.

По данным В. Н. Мордовцева (1977) в Москве наследственно-обусловленный псориаз составил 30 % от всех больных (247 из обработанных 823 родословных). В 80-х годах В. Н. Мордовцевым и П. М. Алиевой изучалась популяционная частота псориаза для жителей Москвы и рассчитана теоретическая оценка «кумулятивной заболеваемости», представляющей вероятность заболеть псориазом на протяжении жизни, и составляет в среднем 2,2 % (Довжанский С. И., Утц С. Р., 1992). В 1986 году в Болгарии В. Ивановым изучены родословные 441 больных псориазом и их родственников. Семейная форма псориаза дебютировала до 30 лет у 73 % этих больных, а до 50 лет у 97,1 %. Спорадическая форма среди них наблюдалась в 59,8 % и в 87,8 % соответственно. Автор отметил тенденцию к проявлению заболевания в более молодом возрасте при семейной форме псориаза.

П. М. Алиева (1980) считает, что возраст дебюта заболевания не связан со степенью генетической отягощенности, а сведения о возрасте начала дерматоза могут стать биологической характеристикой конкретной популяции и должны быть рассчитаны для каждой популяции в отдельности (Петухова А. В., 2003; Терешин К. Я., 2004).

Исследование генетической основы псориаза началось работы G. Lomholt (1963), который изучал относительную среду и наследственность жителей Фарерских островов, а E. M. Farber, M. L. Nall (1974) изучали конкордантность у монозиготных близнецов (70,0%) и кровных родственников в семьях с несколькими пораженными псориазом лицами.

Исследователи обычно ассоциируют первый тип псориазической болезни с HLA-системой, который начинается в юношеском возрасте и охватывает около 65 % больных псориазом (Химкина Л. Н., Добротина Н. А., Казакова И. Н. и др., 1988). Второй тип псориаза (без указания на наследственность) возникает в позднем возрасте, не отмечено его связи с HLA-системой и семейным анамнезом, заболевание носит спорадический характер и отмечена резистентность этого типа псориаза к проводимой терапии (Maffhews D., Rowles A. V., Fry L., 1995).

Большинство исследователей являются сторонниками мультифакториальной природы заболевания (Мордовцев В. Н. и соавт., 1991, Родионов А. Н., 1998 и др.) с долей генетического компонента в развитии заболевания 64-72 %, средового 28-36 %. Анализ различных моделей псориатической болезни (Кунгуров Н. В., Филимонкова Н. Н., Тузанкина И. А., 2002) позволил предполагать вовлечение в этиологию заболевания неспецифических генов, в том числе регуляторных, действующих вместе со средовыми факторами. Обнаружена высокая частота выявления антигена HLA АГ В13 у больных с различными формами заболевания, в том числе неосложненной и артропатической, что свидетельствует об отсутствии связи с определенными клиническими вариантами псориаза (Эрдес Ш., Яковлева Д. Б. и соавт., 1986). О.В. Терлецкий (1998) считает, что к группе риска по развитию псориаза можно отнести здоровых лиц, у которых выявлены антигены HLA В 17 и СW2. В нашем регионе подобные исследования не проводились, кроме того, в настоящее время спектр определяемых антигенов расширился.

Генетический комплекс HLA располагается на коротком плече 6 аутосомной хромосомы, что было обнаружено методом хромосомной гибридизации (Lamm L. U., Friedrich G., Peterson G. B., 1974). Он занимает расстояние, равное 1,6 сантиМорган. Его локусы и антигены классифицируются по классам. К I классу относятся локусы А, В и С, антигены этого класса содержатся на всех ядродержащих клетках (Зарецкая Ю. М., Абрамов В. Ю., 1986), в отличие от антигенов II класса, имеющих более ограниченную экспрессию и представленных на В - лимфоцитах, макрофагах и активированных Т- лимфоцитах (Halloran P. F., Antengried P., 1986). К этому классу относятся локусы DR, DP и DQ. Полиморфные гены, контролирующие синтез отдельных компонентов комплементов (Bf, C2, C4a и др.) относятся к III классу (Татишвили Н. И., Меунаргия В. В., 1988).

Местонахождением предполагаемых генов предрасположенности к псориазу был аллель HLA класса I – HLA Cw 6 (Tiilikainen A., Lassus A. et al., 1980). В настоящее время, используя сканирование всего генома, исследова-

тели картировали 6 различных локусов и обозначили их PSORS 1 – PSORS 6. Основная генетическая детерминанта псориаза расположена в области PSORS 1 главного комплекса гистосовместимости на хромосоме 6p21, которая, по сообщению ряда независимых исследовательских групп, отвечает за 30 -50 % генетической предрасположенности, но точный ген в данной области до сих пор не определен (Cheng L., Zhang S. Z., Xiao C. Y., 2000; Capon F., Munro M., Barker J., Trembath R., 2002). Опубликованы выводы исследования основного локуса RSORS1: он не является фактором риска для псориаза с поздним дебютом (Allen M., Ameen H., Veal C., 2005). Кроме того, гены типа HLA – Cw6 находятся в состоянии дисбаланса связи с другими генами или блоками генов в отдельном локусе, например, блоке киллерного иммуноглобулино-подобного рецептора (KIR) (Martin M. P. et al., 2002). KIR может играть главную роль при псориазе, он экспрессируется Т – клетками НК типа, которые обнаруживаются в пораженной коже и дает основание рассматривать псориаз, как аутоиммунное заболевание.

Продолжаются дальнейшие исследования в различных лабораториях и в Международном Консорциуме генетики псориаза (Nair R.P. et al., 1997; Trembath R.C. et al., 1997, 2003).

Считается, что развитие псориаза может предопределяться не только наличием «гена псориаза», но и неблагоприятной аллельной комбинацией других вспомогательных генов (Хобейн М. М., Мошкалов И. А., Соколовский Е. Н. 1999 г.), не входящих в систему HLA.

Исследования последних лет выявили полиморфизм генов HLA, определяемых при кожных формах псориаза и при псориатическом артрите, а также у больных с ранней и поздней манифестацией заболевания. Не все носители опасных HLA - аллелей заболевают псориазом, и не все больные псориазом имеют в генотипе опасный HLA аллель (Мошкалов А. В., Имянитов Е. Н. ,1995; Ozkur M., Erbagci Z., Nacak M., 2004). Получение наиболее полной информации о комплексе HLA у больных псориазом спорадической

группы позволит уточнить характер возникновения, течения и чувствительность к различным методам лечения у данных пациентов.

Остается только ожидать, будет ли однозначно определен редкий ген или комбинация генов для данного заболевания (как это уже произошло с болезнью Крона), или же данная патология является результатом сочетанного действия относительно слабых генетических детерминант и средовых факторов. Этот вопрос остается открытым для последующих исследований. Уточнение генной природы псориаза позволит определить специфические биологические пути развития заболевания и новые пути терапевтических воздействий.

Таким образом, выделение двух типов псориаза в зависимости от семейного анамнеза и возраста дебюта хронического дерматоза характеризует различные пути развития течения заболевания при аналогичных клинических характеристиках и после изучения иммунологических особенностей у больных наследственно обусловленным вульгарным псориазом и спорадическим вульгарным псориазом требует, очевидно, дифференцированного подхода в терапии, что и предполагается сделать в нашем исследовании.

1.2. Иммунопатогенез псориаза. Современные гипотезы

Поскольку в дальнейшем в обзоре литературы будут рассматриваться современные гипотезы иммунопатогенеза псориаза, важно отметить три характерных особенности этой болезни:

- 1) Псориазные бляшки являются участками нарушенного роста клеток, причем эти участки не содержат злокачественные клоны кератиноцитов, меланоцитов или Т-клеток (Nickoloff B. J., 2001).
- 2) Несмотря на значительные изменения барьерной функции кожи вследствие нарушенной дифференцировки клеток эпидермиса, псориазные

ские бляшки высоко устойчивы к бактериальным, вирусным и грибковым поражениям (Henseler T., Christophers E., 1995).

- 3) Известно, что псориазные бляшки, как спонтанно, так и после различных методов лечения могут регрессировать до визуально полностью неизменной кожи, либо с незначительными следами предшествующего заболевания (Nickoloff B. J., Nestle F.O., 2004).

Представление о псориазе как заболевании, обусловленном иммунологическими расстройствами, получило распространение с середины 70-х годов.

Еще в 1973 году P. G. Goodwin как в пораженной, так и в видимо здоровой коже больных псориазом выявил дермальный лимфоцитарный инфильтрат с активированными Т- лимфоцитами.

В настоящее время в патогенезе псориаза иммунный механизм рассматривается как ведущий вне зависимости от возможных пусковых механизмов (Скрипкин Ю. К., Мордовцев В. . 1986; Родионов А. Н., 1998; Christophers E., 1997; Kastelan M., 2000; Кунгуров Н. В., Филимонкова Н. Н., Тузанкина И. А., 2002). Клиницисты и исследователи вначале сосредоточились на кератиноцитах эпидермиса и рассматривали формирование псориазного поражения с позиции «снаружи-внутри» (Barker J.N., 1991). Затем изучались псориазные фибробласты, нейтрофилы, тучные клетки, нервные окончания, эндотелиальные клетки, Т-лимфоциты, и, одни из последних, дендритные клетки, а также клоновая экспансия Т- клеток (Рябинина М. Е., 1987; Saiag P. et al., 1985; Ascermann L. et al., 1999; Raychaudhuri S. P., 1995; Lowe P. M. et al 1995; Chang J. C. et al., 1997; Vollmer S., Menssen A., Prinz J.C., 2001).

Рядом авторов утверждается, что псориаз – это Т-клеточно-опосредованная аутоиммунная патология. В то же время он не может быть отнесен к определенной Т-клеточной инициации, как, например лимфома. Кожный иммунный ответ вовлекает множество антиген-презентирующих клеток (Sander D. N., 2002). Кроме того, важную роль иммунологические реакции играют в нарушениях метаболизма соединительной ткани. В экспери-

менте (Приваленко С. В., Бадохин В. В. 1990) нативный и денатурированный коллаген вызывал как гуморальные, так и клеточные иммунные реакции. Аутоиммунные реакции на коллаген по мнению (Tentham D. et al., 1981) является одним из патогенетических механизмов псориаза. В. В. Евстафьев, В. Я. Шейкман (2001) наблюдали неблагоприятное течение псориаза при клеточной сенсибилизации к антигенам кожи. J. P. Ortonne (1999) указывал на следующие механизмы патогенеза псориаза: прямая активация эпидермальных кератиноцитов химическими, физическими, ультрафиолетовыми факторами и последующее высвобождение цитокинов и антиген-зависимая активация клеток.

Для характеристики гуморальных параметров иммунитета в периферической крови больных псориазом изучалось содержание иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Многочисленные исследования выявили повышение ЦИК практически у всех псориатических больных, степень повышения зависела от клинической формы псориаза (Кузина З. А., 1980). Установлено, что избыточная продукция иммунных комплексов откладывалась не только в псориатических элементах рогового слоя эпидермиса, но и в других органах и системах, что ведет к многообразным проявлениям псориатической болезни (Белецкая Л. В., 1985; Рубинс А. Я., 1986; Hall R. et al., 1983).

Некоторые исследователи пытались выявить закономерность повышения иммуноглобулинов классов А, М, G в зависимости от клинической формы и течения псориатической болезни. Результаты оказались противоречивыми и неоднородными даже в одном и том же регионе (Довжанский С.И., Утц С.Р., 1992). Ряд ученых отмечали повышение содержания всех трех классов иммуноглобулинов А, М, G (Друян М. Л., 1986; Златков Н. Б., 1988; Guilhou et al., 1984), находили повышенными иммуноглобулины классов А и G, при нормальных цифрах иммуноглобулина класса М (Владимиров В. В., 1985; Довжанский С. И., 1992). Д. Д. Петрунин и соавторы (1983) определили повышенное содержание иммуноглобулина класса G при осложненном тече-

нии псориаза (эритродермии, псориатической артропатии) и нормальное значение при распространенных процессах, но протекающих без осложнений. Подобное разнообразие и противоречие результатов получено, возможно, из-за того, что не учитывалась стадия активности воспалительного процесса и ведущие иммунопатогенетические механизмы в развитии заболевания.

Иммуноглобулину класса Е при псориатической болезни посвящено небольшое количество работ, т.к. его содержание исследуют в основном при различных аллергических состояниях. Между тем, в исследованиях Н. Н. Филимонковой, И. А. Тузанкиной (2002) выявлены разные концентрации иммуноглобулина класса Е при различных клинических формах псориаза, особенно высокие значения определялись при псориатической эритродермии и псориатическом артрите. Этот факт позволил сделать предположение о возможном реактивном типе развития иммунных реакций при псориазе.

При исследовании чешуек больных псориазом (Csato M. et al. 1989) обнаружены антигенные комплексы, а в сыворотке крови – аутоантитела к ним, чего не наблюдалось у здоровых лиц.

Современное представление об иммунопатогенезе псориаза предполагает постоянную стимуляцию клеток, которая ведет к нарушению пролиферации и дифференциации кератиноцитов – это результат аутоиммунных, антиген-зависимых механизмов (Ortonne J.P., 1999).

Известно, что кератиноциты составляют 90 % эпидермальных клеток, представляя постоянно обновляющуюся ткань с базальной пролиферацией и периферическим шелушением (Niedecken H.W., Bauer R., 1991). В настоящее время общепризнан тот факт, что кератиноциты являются основными клетками эпидермиса, функциональная активность которых, кооперативное взаимодействие с другими клетками, в том числе иммунокомпетентными, с продуктами их деятельности, определяют иммунопатологическое состояние кожи, возможность развития патологического процесса (Сергеев А. Ю., Караулов А. В., Сергеев Ю. В., 2003).

Также известно, что кератиноциты и сами являются иммунокомпетентными клетками, участвующими в реализации иммунного ответа (Ярилин А. А. 1997, Barker J.N.N.N., 1992). При псориазе рядом авторов наблюдалась гиперпродукция кератиноцитами биологических активных веществ, в том числе интерлейкинов, факторов роста (Saunders D. N. et al, 1991; Luger T.A., 1989).

По мнению H.Valdimarsson et al. (1986) и K.Kragbale (1987), псориаз – антиген-индуцированная патология, при которой пролиферация кератиноцитов стимулируется цитокинами. Кератиноциты являются продуцентами многих биологических веществ, в частности цитокинов (Luger T. T., 1981).

Гиперпролиферация кератиноцитов может быть обусловлена наличием внешних аномальных сигналов пролиферации либо, внутрикератиноцитарными причинами (предполагаются медиаторы, цитокины, гормоны) (Guilhou J. J., 1991).

Субпопуляции CD4+ лимфоцитов (Th 1 и Th 2) играют доминирующую роль в определении направленности иммунитета. Признано, что типы иммунного ответа связаны с тем или иным вариантом активации лимфоцитов с преимущественным участием клонов Т- лимфоцитов первого или второго типов (Симбирцев А. С., 1998; Полевщиков А. В. 2002). Реакция клеточного иммунного ответа (Th1), протекающая по механизму хронического воспаления (старое наименование «реакция гиперчувствительности замедленного типа»), и реакция гуморального ответа, связанного с выработкой антител (Th 2). Th 1 и Th 2 различаются по спектру секретируемых цитокинов (Полевщиков А. В., 2002).

Анализ опубликованных работ, посвященных изучению Т- и В-лимфоцитов крови больных псориазом, не позволил сделать однозначный вывод. Часть авторов описывают взаимодействия кератиноцитов и проникших в эпидермис лимфоцитов: Т-лимфоциты, клонированные из бляшек, побуждают невовлеченные стволовые кератиноциты к пролиферации под действием определенных факторов (Bata-Csorgo I., Voorhees J. J., Cooper H. D.,

1995). Вопрос о том, какие именно популяции лимфоцитов играют ведущую роль в патогенезе псориаза, до сих пор остается неизученным (Prinz J. C., 1995).

Наиболее популярной является теория о ведущей роли CD4+лимфоцитов I типа и CD8+лимфоцитов в иммунологических процессах при псориазе (Ortonne J. P., 1999). Известно, что реакция клеточного ответа протекает по Th1 типу. Этот факт объясняет редкие при псориазе, но частые при Th2-ассоциированных дерматозах, инфекции кожи (Austin L. M., Coven T. R., Bhardwaj N., 1998; Yamamoto T., Katayama I., 1998). Не выяснен и путь иммунных нарушений от антиген-представляющих клеток (CD4+) и от кератиноцитов (CD8+). В. J. Nickoloff в 1999 году выделил несколько типов T-клеточной активации в зависимости от клинической формы псориаза:

I тип - каплевидный острый (инфекционный триггер), при котором наблюдалась поликлональная активация под влиянием бактериальных супер-агентов;

II тип - бляшечный хронический – с селективным и клональным типами активации клеток (эндогенные и экзогенные триггеры).

Нарушение дифференцировки при псориазе и гиперпролиферация отличаются от обычных гиперпластических процессов, несмотря на частую иммуносупрессивную терапию, при использовании УФО-облучения трансформация в плоскоклеточной рак при этом происходит редко. В. J. Nickoloff (2001) предполагал, что псориазные кератиноциты устойчивы к злокачественной трансформации.

S. K. Bromley в 2001 году вводит понятие иммунологический синапс, когда ведет речь об иммунопатогенезе псориаза. Иммунологический синапс (TCR) – это обособленная группа молекул между T-клеткой и антиген-представляющей клеткой, которая обеспечивает взаимодействие всех иммунных клеток. Кольцо адгезионных молекул (LFA-1) вокруг TCR играет важную роль при псориазе, что подтверждается следующим: разработан лекарственный препарат (антитела-LFA-1; эфализумаб), блокирующий эту адгезив-

ную связь, что приводило к купированию обострения псориаза (Lebwohl M. et al., 2003).

Объединяющей гипотезой патофизиологии псориаза, которая вобрала в себя многообразие клеточных типов и избытие медиаторов, была модель цитокиновой сети (Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., 1998; Самцов А. В., Косинец В. Н., 1997; Шегай М. М. и соавт., 1990; Nickoloff B. J., 1991). В настоящее время известно уже более 100 веществ, относящихся к семейству цитокинов (Симбирцев А. С., 2002). Современная иммунология и молекулярная биология указывают на высокую значимость интерлейкинов в поддержании иммунобиохимического гомеостаза в организме. Нарушение баланса в цитокиновой сети имеет патогенетическую значимость в возникновении любого пролиферативного процесса, в том числе и онкологического (Бережная Н. М., 1988, 2000).

Цитокины играют ведущую роль во всех физиологических процессах (Медуницын Н. В. и др., 1999), регулируют пролиферацию, дифференцировку, активное функциональное состояние многих видов клеток. Связывание цитокина с соответствующим клеточным рецептором обеспечивает трансмембранное проведение сигнала в клетку, что в свою очередь приводит к активации цитоплазматических ферментов (Кашкин К. П., 1998; Кетлинский С. А., 1999). Цитокиновый каскад приводит к воспалительной реакции ткани. Их продуцируют Т-клетки, имеющие регуляторные и эффекторные функции, которые действуют через секрецию растворимых медиаторов согласно цели иммунного ответа. Особая цитокиновая комбинация формируется при первичном контакте с антигеном, что сохраняется во вторичной памяти Т-клеточных ответов (Okubo Y., Koda M., 1998; Robert C., Kupper T. S. 1999; Delves P. J., Roitt I.M. 2000).

Цитокины, связываясь со специфическими рецепторами на цитоплазматической мембране индуцируют вступление клетки в цикл деления - пролиферацию, поэтому нарушения в системе интерлейкинов могут привести к изменению пролиферативной активности Т-клеток. При различных патоло-

гических состояниях выделили набор цитокинов, наиболее тесно связанных с течением многих заболеваний. (Рыбакина Е. Г., 1998).

Синтез цитокинов является индуцибельным процессом. Большинство цитокинов не синтезируются клетками вне воспаления и иммунного ответа, хотя их можно обнаружить в небольшом количестве и в норме, как один из показателей гомеостаза. Цитокины оказывают местное действие, они редко поступают в общий кровоток. Лишь при очень большой антигенной нагрузке некоторые из них появляются и регистрируются в крови, в частности, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α (Медуницын Н. В. 1999).

Часть цитокинов стимулирует воспаление (ИЛ-1 α и β , -8, -11), другая часть подавляет (ИЛ-6, -4, -10, -13), их до недавнего времени называли провоспалительными цитокинами. ИЛ-1 и ФНО- α были открыты как посредники межклеточных взаимодействий. Например, при инфекционных заболеваниях ИЛ-1 и ФНО- α опосредуют все проявления продромального синдрома заболеваний (Симбирцев А. С., 2002).

В некоторых тканях ИЛ-1 может продуцироваться конститутивно и поэтому в значительных количествах этот цитокин определяется в коже, моче и потовых выделениях (Котов А. Ю., 2002). ИЛ-1 повторяет все биологические эффекты липополисахаридов как на местном, так и на системном уровнях, недаром его вначале называли эндогенным пирогеналом. У ИЛ-1 существует не менее 50 биологических функций, мишенями служат клетки практически всех органов и тканей. Одна сравнительно небольшая молекула стимулирует комплекс защитных реакций организма, направленных на элиминацию возбудителя, ограничение зоны поражения и восстановление целостности ткани (Варюшина Е.А., Конусова В. Г., 2000; Симбирцев А. С., 2002; Lundqvist E. N. et al., 1997).

Источником ИЛ-1 являются активированные моноциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, кератиноциты и другие клетки (Симбирцев А. С. 1998). В настоящее время выделены ИЛ- 1 β и ИЛ-1 α . У чувствительных к ИЛ-1 клеток описано два типа рецепторов. При связывании с рецепторами I типа

клетка получает активирующий сигнал. Через рецепторы II типа сигнал в клетку не проводится, а сам рецептор в избытке сбрасывается клетками в окружающую среду. Биологический эффект возможен при воздействии 2 % рецепторов (25-8000 на одну клетку). Известны ингибиторы ИЛ-1 и индукторы ИЛ1-га, продуцируемые периферическими моноцитами сыворотки крови - трансформирующий фактор (TGFB) и ИЛ-10 (Phillips W. G. et al 1994).

Известна значимая роль системы ИЛ-1 в физиологии кожи, при ее дисрегуляции может провоцироваться развитие воспаления (Федоров С. М., Самсонов В. А., 1997; Саруханова А. Г., 2003; Groves R.W. et al. 1994; Terui T, Hirao T., Sato Y., 1998). При хронических аутоиммунных воспалениях, например, ревматоидном артрите, наблюдается повышенный синтез ИЛ-1. В этом случае в терапии может быть эффективен антагонист рецептора ИЛ-1 (Симбирцев А. С., 2002). Антагонист рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1-га), взаимодействует с тем же рецептором, что и сам ИЛ-1, но сигнал внутри клетки не проводит. Существует секретируемая форма, продуцируемая моноцитами, макрофагами и другими клетками, внутриклеточная форма, которая остается в цитоплазме кератиноцитов и других эпителиальных клеток (Eisenberg S. P., 1990; Haskill S., 1991; Gallay P., Mach J.P., 1991). Гепатоциты продуцируют большую часть секретируемой формы антагониста рецептора ИЛ-1 (Gabay C., 1997). Роль ИЛ-1га остается загадочной в нормальной физиологии, хотя исследования показывают роль естественного противовоспалительного агента при заболеваниях человека (Teitelbaum S. L., 2000). Определение концентрации рецепторного антагониста ИЛ-1 в крови человека может иметь диагностическое и прогностическое значение не только при псориазе, но и при ревматоидном артрите, астме, ряде воспалительных заболеваний.

Ростовой фактор ФНО- α продуцируется кератиноцитами, моноцитами, макрофагами (Клименко В. М., Зубарева О. Е., 2002). Установлено, что ФНО- α стимулирует ангиогенез и инвазивную миграцию нормальных фибробластов (Ettehad P., Greaves M. N. et al., 1993; Feiken E., Romer J., Eriksen J. et al., 1995). При псориазе этому цитокину отводят одну из основных ролей в раз-

витии воспалительной реакции (Маркушева Л. И., Фомина Е. Е., 1996; Кашутин С. Л., 2002).

ФНО- α цитотоксичен для трансформированных и вирусинфицированных клеток, он стимулирует лимфоциты, нейтрофилы, а также продукцию ИЛ-1 и ИЛ-6. ФНО- α и ИЛ-1 обладают широким спектром физиологических и патофизиологических эффектов (Маянский А. Н., 1995). Повышение спонтанной продукции ФНО- α характеризует как процессы воспаления, так и процессы элиминации клеток путем прямой цитотоксичности или апоптоза (Steed P. M., 2003). Индуцированная продукция ФНО- α и ИЛ-1 β позволяет оценить состояние клеток иммунной системы, отражает тяжесть патологического процесса (Калинина Н. М., 2002).

Синтез ФНО- α запускается в зоне D антигенного комплекса гистосовместимости I класса (Федоров С. М., 1997). ФНО- α найден в повышенной концентрации в псориазных очагах, а также в синовиальных оболочках больных псориазом. ФНО- α увеличивает T-клеточную инфильтрацию в коже, стимулирует кератиноцитарную пролиферацию, а также усиливает эффект острофазовых белков (Архипенкова А. А., 2003; Mizutani H. et al., 1997).

В дерматологии исследуются эндокринные свойства цитокинов (по аналогии с гормонами) – дистантное действие на клетки, в частности, кожи и других тканей организма. Цитокины влияют на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток-мишеней (Зими́на И. В., 1994).

Однако, в настоящее время известно, что провоспалительные и противовоспалительные цитокины обладают большим спектром действия и могут быть взаимозаменяемы, поэтому столь строгое разделение на две группы не совсем правомочно (Симбирцев А. С., 2002; Тузанкина И. А., 2000).

В течение последнего десятилетия множество исследований выявили дополнительные подробности, касающиеся цитокиновой сети в псориазных бляшках, включая данные о хемокинах, факторах роста и сигнальных путях. С приходом высокопроизводительного микроанализа на базе ДНК,

этот список стал стремительно расти (Oestreicher J. L. et al., 2001; Bowcock A. M. et al 2001).

Характеристика цитокинового профиля имеет важное клиническое и диагностическое значение, поскольку необходима для комплексной оценки патологических процессов и имеет большие перспективы в связи с широким использованием цитокинов в клинической практике. Особенности цитокинового статуса, вероятно, могут быть обусловлены комплексом экологических факторов, воздействующих на человека в данном регионе.

1.3. Псориазная болезнь – системное аутоиммунное заболевание

При изучении псориаза не всегда должным образом уделялось внимание организму в целом, поражению и степени вовлечения внутренних органов в общий воспалительный процесс. За последнее десятилетие значительно расширились представления исследователей о псориазной болезни как системном заболевании, в патогенезе которого значимую роль играют иммунологические нарушения (Довжанский С. И., Утц С. Р., 1992; Кунгуров Н. В., Филимонкова Н. Н., Тузанкина И. А., 2002; Милевская С. Г., Суколин Г. И., Куклин В. Т., Торбина О. В., 1997; Guilhou J., 1998; Nickoloff B. J., 1999.).

В. Н. Мордовцев и соавт. (1991) отметили различные нарушения липидного, углеводного обмена, микроциркуляции, гомеостаза в патогенезе заболевания.

Выявлена повышенная склонность больных псориазом к сердечно-сосудистой патологии (Кактурский Л. В. и соавт., 2004). Среди них также довольно высокий процент заболеваний сердечно-сосудистой сферы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и др.). Электрокардиографические изменения свидетельствовали о нарушении метаболизма в сердечной мышце. И. Я. Шахмейстер и соавт. (1999) рассматривают патологию сердечно-сосудистой системы при псориазе, как «одно из проявлений полиморфного симптомокомплекса».

Еще в 50-х годах XX века описаны псориазные высыпания на слизистой прямой кишки, функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы (Аковбян В.А. с соавт., 1986; Владимиров В.В., 1985; Филимонкова Н.Н., 1992). Многие авторы в своих исследованиях подтвердили отягощающее влияние патологии печени, паразитарных инвазий, в частности, хронического описторхоза, на течение псориаза (Довжанский С.И., Утц С. Р., 1992; Хардикова С.А., 2003).

В 1958 году А.Ф. Ухин выявил гиперемию, отек и единичные папулы на слизистой уретры у больных с распространенным псориазом. И.Я.Шахтмейстер и соавт. (1999) одним из ведущих висцеральных поражений при псориазе считают патологию почек – псориазную нефропатию.

С.И. Довжанский и соавт.(1992) выявили функциональные нарушения коры головного мозга в виде психозов, неврозов у 22 -32 % пациентов. В 7,2% случаев М.А. Gupta, А.К.Gupta (2000) констатировали склонность к суицидальному поведению больных с псориазом.

В 10 % случаев установлена ассоциация псориаза с поражением органа зрения, включая наиболее частый блефарит, также конъюнктивит, поверхностный каплевидный кератит, трихиаз, фликтеноподобные и другие поражения, осложняющие течение псориаза (Златков Н.Б., 1984; Довжанский С.И. и соавт., 1992).

Несомненно участие эндокринной системы в дебюте, а в дальнейшем в обострениях псориаза, недаром обострение и начало заболевания нередко сопряжено с пубертатным, климактерическим и послеродовым периодами, когда органы эндокринной системы испытывают наибольшее напряжение (Абрамов В.В., 1999; Терешин К.Я., 2004).

О.С. Петренко (2004) в своих исследованиях показывает степень тяжести течения псориаза (склонность к экссудативному процессу) на фоне метаболического синдрома, который, в первую очередь, характеризуется комплексом метаболических нарушений, включая инсулинорезистентность.

Таким образом, признавая висцеральное экстрадермальное псориатическое воспаление, ученые и практические врачи на деле предпочитают по-прежнему рассматривать псориатическую болезнь, ограничиваясь поражением кожи.

Решение проблемы, вероятно, состоит в объединении знаний о псориазе смежными специалистами с учетом мультифакториальности развития заболевания.

1.4. Методы терапии псориатической болезни

В прошлом врачи использовали множество средств в терапии больных псориазом и обнаружили несколько препаратов, эффективных в лечении псориаза, включая мышьяк (раствор Фаулера) и аммонизированную ртуть (Kruger J.G. 2002).

Однако и сегодня нет ни одного абсолютно эффективного метода лечения псориаза. Это, по-видимому, связано с отсутствием единой концепции об этиологии и патогенезе заболевания. При псориазе в 20 -40 % случаев могут наступать спонтанные ремиссии, что затрудняет оценку эффективности лечения (Златков Н.Б., 1984).

Традиционная стратегия лечения псориаза в настоящее время определяется типом, локализацией процесса. Довольно значимую роль при проведении лечения играют финансовые возможности пациентов. При выборе метода лечения учитывается возраст, сопутствующие заболевания и эффективность предыдущих методов лечения.

Терапия направлена на основные патогенетические процессы: устранение воспаления, подавление пролиферации эпителиоцитов, нормализацию нарушений дифференцировки клеток (Мордовцев В.Н., 1996).

Традиционная терапия обычно включает дезинтоксикационную терапию, энтеральную сорбцию, коррекцию обменных нарушений (препараты кальция, натрия, витамины, микроэлементы), антигистаминные средства,

препараты, влияющие на микроциркуляцию, коррекцию психогенных нарушений, средства наружной терапии.

В настоящее время наиболее эффективными признаны следующие методы: комплексная фотохимиотерапия; применение ароматических ретиноидов; терапия иммуносупрессорами; препараты витамина Д₃; другие препараты иммуностропной направленности (Бабаянц Р. С., 1983; Шахмейстер И. Я. и др., 1984; Кочергин Н. Г., 1992; Кубанова А. А. и др., 1994; Заерко В. В., 1994; Витряк А. А. и др., 1994; Скрипкин Ю. К. и соавт. 1995; Мордовцев В. Н. и соавт. 1996; Владимиров В. В. и соавт. 1998; Grossier D. S. et al., 1991; Kerkhof van de P.C.M., 1997; Youn S.-M., 1997; Kawara S., Hatta N., 1997; Griffiths C. E. M., 1998; Voorhees J. J., 1998; Wolff K., 1998 и др.).

Наибольшее распространение во всем мире получила комбинация ультрафиолетового длинноволнового излучения и фотосенсибилизатора, как один из результативных методов лечения. Данный метод имеет целый ряд хорошо известных противопоказаний, но один из его основоположников Wolff K. (1998) считает неправомерным отказываться от лечения методом ФХТ и настоятельно рекомендует более тщательный сбор анамнеза.

Канцерогенный эффект средневолновых и длинноволновых ультрафиолетовых лучей отмечается многими исследователями (Владимиров В.В., 1998; Достанич И., 1992; Papp K., Morison W.L. et al., 1998). Известна дозозависимость кожного рака от светового излучения, что предполагает уменьшение количества процедур и дозы фотосенсибилизатора. R.S. Stern et al (1998) на основании проанализированных 150 карт пациентов, получавших ФХТ с 1984 по 1998 г., сделали вывод об увеличении риска возникновения сквамозно-клеточной карциномы при высокой дозе экспозиции ультрафиолетовых лучей (УФА). Однако при использовании ФХТ в сроке от 8,6 до 13 лет и при низких уровнях экспозиции УФА данное осложнение не возникало.

Исследована цитокиновая экспрессия в псориатических очагах на фоне ФХТ. Клинический эффект сопровождался отчетливым снижением концен-

трации цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-2,-6,-8,10) (А.К. Olaniran et al., 1996).

Большинство исследователей считает наиболее перспективным комбинации терапевтических методов. N. Onsun (1997) была предложена комбинированная терапия больных псориазом третионином и кальципотриолом; монотерапия кальципотриолом и его комбинация с ФТХ, селективной фототерапией, ретиноидами, циклоспоринами. Комбинация методов позволила уменьшить побочные действия отдельных терапевтических методов за счет снижения лечебной дозы препаратов, при этом был получен выраженный клинический эффект (Скрипкин Ю. К. и соавт.,1997; Родионов А. Н. 1998; Кунгуров Н. В., Филимонкова Н. Н., Герасимова Н. М., 2000; Darley С. R. 1998; Kerkhof P.C.M. van de.,1997; Molin L., 1997).

Лечение ароматическими ретиноидами (ацитретин – неотигозон), несмотря на ряд побочных его свойств, по-прежнему является одним из эффективных методов лечения псориаза. Механизм действия витамина А и его производных не совсем изучен. Помимо его фотосенсибилизирующего действия, имеет место регуляция процессов пролиферации и дифференциации эпителия, стабилизация клеточных мембран, увеличение синтеза Ig E и IgM, стимуляция образования В- и Т-лимфоцитов, Т- киллеров, интерферона. Наибольшая эффективность неотигозона отмечена при лечении тяжелых форм псориаза: пустулезного и эритродермии (Шахмейстер И.Я., 1992; Жалова М.Б., 2000; Gollnick H., 1993 и др.). В комбинации с ФХТ и другими препаратами достигается стойкая и продолжительная ремиссия (Мордовцев В.Н. и соавт.,1996; Griffiths С.Е.М., 1998; Guihou J.J., 1998 и др.).

Для местного лечения хорошо себя зарекомендовал новый ретиноид местного применения – 0,05% и 0,1% тазаротен-гель (R. Marks, 1999). D. Нескер et al. (1999), который наносили на псориазные очаги перед UVA или UVB-терапией и отметили положительный клинический эффект.

Витамин D в дерматологии известен с 30-х годов прошлого столетия. В те времена его не так часто применяли ввиду многочисленных побочных эф-

фффектов больших доз препарата (Nonpoint S. et al., 1991). Способность производных витамина Д влиять на процессы пролиферации оказалась решающей в применении его в дерматологии, а токсическое действие ослаблялось назначением витамина А (Смирнов М.И., 1974).

Синтетический аналог активного метаболита Д₃ – кальцитриол начал применяться местно в виде 0,005% мази. Утверждается, что кальцитриол в мазевой форме оказывает меньшее воздействие на фосфорно-кальциевый метаболизм, уменьшая при этом развитие системных побочных эффектов. Его основные свойства заключаются в уменьшении воспалительных явлений в коже, торможении пролиферации эпителиоцитов, стимуляции дифференцировки эпидермальных кератиноцитов; супрессии иммунных ответов, подавлении активности фактора роста в псориатическом эпидермисе, ингибировании Т-лимфоцитов при активизирующем влиянии ИЛ-1, снижении производства интерлейкинов-2, -6, иммуноглобулинов (Кубанова А.А. и соавт., 1993; Katayama I. et al., 1997; Kawara S. et al., 1997). Применение наружных форм витамина Д₃ представляет все больший интерес клиницистов. В настоящее время существует три наружных формы витамина Д₃ – в виде лосьона, крема и мази «Дайвонекс» (Leo. Дания).

Исследователи предлагают новые аналоги витамина Д₃, обладающие большей антипролиферативной активностью на псориатические кератиноциты – это витамин Д-22ОСТ и максакальцитол (Nakagawa H. et al., 1998; Barker J. et al., 1999).

Современные терапевтические технологии включают фототерапию с новыми световыми источниками, фотосенсибилизаторами, фотодинамическую терапию (Griffiths С. Е. М., 1998; Luger Т. А., 1997; Fritsch С., Goerz G., 1998).

В настоящее время по-прежнему эффективными остаются метотрексат, циклоспорин (Кубанова А.А. и соавт., 1994; Шахмейстер И.Я. и соавт., 1994). С.Н. Ellis (1999) использовал в лечении псориаза новый селективный иммуносупрессивный препарат неорал (сандиммун). Он уменьшает синтез ИЛ-2,

других лимфокинов активированными Т-хелперами, подавляет пролиферацию кератиноцитов, не оказывая подавляющего влияния на неспецифические факторы защиты, обладает дозозависимой иммуносупрессией.

Решение вопросов иммунопатогенеза псориатической болезни может способствовать созданию патогенетических методов лечения дерматоза, совершенствованию прогноза его течения, поиску новых иммулотропных лекарственных средств и их применению при псориазе.

Известна основополагающая роль иммунопатологических реакций в развитии пролиферативных заболеваний. Это позволяет предполагать наличие терапевтического эффекта иммулотропных препаратов с иммуномодулирующей активностью при псориатической болезни. К группе препаратов, прошедших клинические испытания и соответствующих требованиям Фармакологического государственного комитета России, предъявляемым к иммулотропным лекарственным средствам, относится ряд фармацевтических препаратов.

Значительный интерес представляет антицитокиновая терапия посредством цитокиновых антител. Проводится дальнейший поиск фармакологических средств, подавляющих синтез цитокинов (Косинец В.Н., 1997; Курдина М. И., 2004). Продукцию цитокинов блокируют кортикостероиды, что объясняет их противовоспалительную активность (Маянский А. Н., 1995).

А.С. Симбирцев (1998) предлагает высокоактивные гено-инженерные препараты ИЛ-1 α и ИЛ-1 β для регуляции и стимуляции защитных свойств организма, к которым относится РАИЛ (рецепторный антагонист ИЛ-1), как специфический блокатор воспалительной реакции и острофазового ответа при гиперпродукции ИЛ-1.

На сегодняшний день создано два новых селективных препарата, влияющих на Т-клеточное звено, и одобренных FDA. Алефацепт является синтетическим иммуноглобулином LFA-3, а эфализумаб является анти-LFA-антителом, которое влияет на взаимодействие между LFA-1 и ICAM-1, что также способствует ликвидации псориатического процесса (Kruger J.G.,

2002). Еще одним ингибитором кальцинеурина является такролимус, который в 50-100 раз эффективнее циклоспорина А (Reynolds N.J., Al-Daraji W.I., 2002). Другими иммуносупрессорами, блокирующими выброс цитокинов и доказавшими свою эффективность при псориазе, являются сиролимус (рапамуцин) и пимекролимус (ASM981) (Rappersberger K., 2002).

Другие два биотехнологических подхода включают попытки нейтрализации цитокинов после их продукции. Ряд препаратов действуют на ФНО- α , хотя существует и множество других изучаемых в настоящее время селективных средств, действующих на такие цитокины, как IFN- γ и субъединицу р40, характерную как для ИЛ-12, так и для ИЛ-23. Один из указанных биотехнологических подходов включает использование рекомбинантных антител, которые связывают ФНО- α , предотвращая его взаимодействие с поверхностными рецепторами. Другой биотехнологический подход включает синтез рекомбинантных цитокинов Th2-типа с целью нейтрализации ими цитокинов Th1-типа. Примерами этого подхода являются синтетические ИЛ-10, ИЛ-11 и ИЛ-4 (Antoni C., Manger B., 2002; Scheinfeld N., 2003).

Следующим поколением селективной терапии может стать применение статинов, которые влияют на LFA-1 (Weitz-Schmidr G. et al., 2001, Kumar S. et al., 2003), также создание новейших низкомолекулярных препаратов, которые могут влиять на воспалительный ответ путем имитации сигнальных путей р38, влияя на цитокиновые рецепторы (Changelian P.S., 2003), а также мощных селективных антагонистов рецепторов ФНО- α , которые будут оказывать прямо противоположное по сравнению с ФНО- α действие (Steed P.M., 2003).

При псориазической болезни известно применение иммуномодулирующих средств: ликопида, тактивина и др. В отечественной литературе все чаще публикуются результаты исследований и лечения синтетическим иммуномодулятором – полиоксидонием, который обладает еще и выраженными детоксикационными и антиоксидантными свойствами (Некрасов А. В., 1996;

Пинегин Б. В. и соавт.. 1999; Сараф А. С., 2000, Петров Р. В., Хаитов Р. М. и соавт. 2000; Кунгуров Н. В., Филимонкова Н. Н., Тузанкина И. А., 2002 и др.)

Полиоксидоний (ПО), представляющий собой физиологически активное высокомолекулярное соединение с выраженной иммуномодулирующей активностью, является препаратом первоначального выбора в терапии и профилактике заболеваний с нарушениями иммунной системы. Кроме того, ПО обладает значительной антиоксидантной активностью, опосредованной активацией иммунных и неиммунных механизмов, антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами. Он хорошо сочетается с антибиотиками, антигистаминными препаратами, кортикостероидами и другими препаратами, что, в целом, и повлияло на наше решение о выборе препарата иммуномодулирующего действия исследуемой категории больных (Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А., 2002). Возможно, что новые данные, полученные из предыдущих исследований иммунопатогенеза псориаза, внесут свой вклад в лечение пациентов с другими цитокин-опосредованными воспалительными аутоиммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку и воспалительные заболевания кишечника (Насонова В.А., 1997; Nestle F.O., 2004).

Таким образом, во всем мире продолжается поиск новых технологий по лечению псориаза. Активизация изучения иммуномодулирующих препаратов, антицитокиновых средств во многом способствует созданию новых эффективных комплексных и модифицированных прежних методов терапии больных псориатической болезнью.

Разнообразие клинических проявлений псориаза, тяжелое течение, нередко развитие инвалидизирующих форм, частота висцеральных проявлений требует систематизации знаний по данной проблеме разных специалистов, что поможет поиску новых методов лечения псориатической болезни.

Глава 2. Материалы и методы исследования

Комплексное клинико-лабораторное исследование больных с псориатической болезнью проводилось на базе дерматологического отделения Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии.

2.1. Общая характеристика клинических групп.

С целью изучения анамнестических, клинических, иммунологических особенностей вульгарного псориаза без выявленной в анамнезе наследственной предрасположенности и оценки эффективности различных методов лечения, в том числе традиционно применяющихся схем терапии больных псориатической болезнью, проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование, а также ретроспективный анализ историй болезни.

В клинике Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии в период с 2001 по 2003 год проведено клинико-анамнестическое и комплексное лабораторное обследование 174 человек возрасте от 15 до 65 лет, страдающие распространенным или ограниченным вульгарным псориазом, протекающего без осложнений, таких как эритродермия, экссудативная и пустулезная формы, псориатическая артропатия. Группа с псориазом II типа (при составлении родословной не выявлено наследственной отягощенности по псориазу) составила 129 человек, из них 68 мужчин (52,7%) и 61 женщина (47,3%). Средний возраст больных в этой группе составил $37,89 \pm 1,07$ года. 45 человек составила группа больных с псориазом I типа (при составлении родословной выявлен семейный анамнез по псориазу), в том числе 26 мужчин и 19 женщин (57,8% и 42,2% соответственно), средний возраст в указанной группе составил $33,78 \pm 1,61$ года. Таким образом средний возраст достоверно отличался в обеих группах ($p < 0,05$)

Группа сравнения состояла из 30 относительно здоровых лиц репродуктивного возраста с отсутствием проявлений псориатической болезни в анамнезе. На каждого больного заполнялась стандартизованная карта, учитывающая анамнестические данные, наследственные, клинические, лабораторные, инструментально-диагностические данные истории болезни и амбулаторной карты (приложение № 1).

Выявлялись клиничко-анамнестические особенности развития псориатической болезни у наблюдаемых больных, а именно, спектр и значение определенных факторов дебюта, частота и характер обострений заболевания, выраженность и патоморфоз клинических признаков псориатической болезни. Важное место занимал анализ срока первичной инициации псориатического процесса (возраст при первичной атаке).

В группе псориаза I типа мужчин было 26 человек, женщин 19 человек, что составило 57,8% и 42,2% соответственно. В группе II типа мужчин - 68 человек (52,7%), женщин - 61 человек (47,3%). В своих исследованиях мы рассматривали вульгарный (папулезный, монетовидный, бляшечный) псориаз в прогрессирующей или стационарной стадиях. Следует отметить, что мы изначально привлекали к обследованию больных с неосложненным течением псориатического процесса.

С целью выяснения относительного соотношения больных с псориатической болезнью I и II типов, получивших стационарное лечение в УрНИИДВиИ, ретроспективно проанализировано 687 историй болезни больных псориатической болезнью обоих типов с 1993 по 2002 год (за 10 лет).

В ходе наших исследований был применен метод клинической генетики - генеалогический, заключающийся в анализе родословных посредством описательных приемов. Был проведен тщательный отбор сведений о заболеваниях обследуемого больного и его родственников по восходящей линии в 4-х поколениях, с неоднократным уточнением.

Всего проанализировано 223 родословных больных псориатической болезнью. Из них 80 человек с псориазом I типа, мужчин 61,3 %, женщин

38,7 %, 143 человека с псориазом II типа, мужчин 54,55 %, женщин 45,45 %. При обследовании больных псориазом и их родственников были выявлены заболевания различных органов и систем, в развитии которых имеют значение наследственные факторы.

Учитывая результаты предыдущих исследований, нами определялись следующие цитокины в сыворотке крови больных: IL-1 β , TNF- α , IL-1 γ . Для выполнения поставленной задачи было сформировано две группы. Первая – больные спорадическим псориазом (псориаз II типа), состоящая из 50 человек (28 мужчин и 22 женщин) и вторая группа больных наследственно-обусловленным (псориаз I типа) - 43 человека, в том числе 26 мужчин и 17 женщин. Все больные имели вульгарную форму псориаза, протекающую без осложнений. Длительность заболевания от 10 до 15 лет.

Сравнительный анализ эффективности терапии проводился у 28 больных с вульгарным псориазом II типа. Эти пациенты составили две группы по 14 человек в каждой, с равным соотношением мужчин и женщин, в возрасте от 25 до 45 лет. Комплекс лечения больных псориазической болезнью включал стандартную терапию в пределах медико-экономических стандартов по дерматологии, принятых правительством Свердловской области, и оригинальный метод, являющийся авторской разработкой, подробно представленной в главе 5: Сравнительная характеристика методов терапии спорадического варианта псориазической болезни.

Эффективность терапии оценивалась по следующим критериям:

- 1) Индекс PASI;
- 2) Динамика иммунологических параметров (через 4 недели от начала лечения);
- 3) Сокращение дней нетрудоспособности;
- 4) Наличие рецидивов заболевания;
- 5) Сроки ремиссии;
- 6) Случаи инвалидизации в период после проведенного лечения.

2.2. Клиническая оценка кожного процесса

Для динамической оценки клинической картины кожного процесса при проведении терапии был использован стандартизованный индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – интегральный индекс площади псориатических поражений и тяжести процесса (Fredriksson T. Et al., 1978).

Условные обозначения:

Пт – площадь тела;

Пв – площадь верхних конечностей;

Пн – площадь нижних конечностей;

Пг – площадь головы и шеи.

Оценка производилась в баллах: 0 – поражение отсутствует; 1 – поражение менее 10 % кожного покрова, 2 – поражение 10 – 25 %, 3 – поражение 25-50 %, 4 – поражение 50-75 %, 5 - поражение 75-90 %. 6 – поражение 90-100 % кожи. По 4-х бальной системе оценивались симптомы местного псориатического процесса.

Шелушение (Ш): 0 – отсутствует, 1 – слабое, 2 – умеренное, 3 – сильное. Инфильтрация (И): 0 – отсутствует, 1 – слабая, 2 – ощутимая без возвышения очагов, 3 – очаги возвышаются над окружающей кожей. Эритема (Э): 0 – отсутствует, 1 – розовая, 2 - ярко-розовая. 3 – огненно-красная.

Кроме того, учитывалось условное разделение тела человека на 4 региона: туловище (Т), верхние (В), нижние (Н) конечности, голова и шея (Г), что составляет 30, 20, 40, 10% площади кожного процесса соответственно.

Формула расчета индекса PASI: $0,3 \cdot (Шт + Ит + Эт) \cdot Пт + 0,2 \cdot (Шв + Ив + Эв) \cdot Пв + 0,4 \cdot (Шн + Ин + Эн) \cdot Пн + 0,1 \cdot (Шг + Иг + Эг) \cdot Пг$.

2.3. Методы лабораторного обследования

Диагностические и лабораторные исследования проводились на базе экспериментально-лабораторного (клинико-диагностические, биохимиче-

ские, иммунологические, паразитологические), а также в иммунологическом центре Областной детской клинической больницы №1 г. Екатеринбурга.

Комплекс лабораторных исследований был проведен всем больным, находящимся под наблюдением в клинике УрНИИДВиИ, который включал общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на яйца глистов и цисты лямблий, биохимические исследования крови, классические серологические реакции, комплекс иммунологических тестов. Данные исследования проводились по унифицированным стандартным методикам, утвержденным Российским Методическим центром по лабораторному делу (М., 1987), а также на основе комплекса стандартизованных тестов, рекомендованных Институтом иммунологии Минздрава России (Петров Р.В. и соавт., 1992), использовались некоторые авторские методики, защищенные патентами России.

Состояние иммунной системы больных оценивалось на основе комплекса стандартизованных тестов, рекомендованных Институтом иммунологии Минздрава России (Петров Р.В. и соавт., 1992). Количественные соотношения популяций и субпопуляций лимфоидных клеток определяли методом иммунофенотипирования с использованием панели ФИТЦ- меченных моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам (Sor bent LTD, Москва), включенных в регистр и аттестованных в рамках V Международного рабочего совещания по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека (Boston, USA, 1993). Использовались моноклональные антитела к соответствующим антигенам: LT3 (CD3) – Т – общие зрелые лимфоциты, LT4(CD4) – Т – хелперы/индукторы, LT8(CD8) – Т-цитотоксические лимфоциты, LNK16(CD16) – NK – клетки – идентифицирующие натуральные киллеры, LT19(CD19) – В-клетки.

Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al.(1965), с использованием моноспецифических и стандартных сывороток производства АО «БИОМЕД» им. Мечникова.

Концентрация общего иммуноглобулина Е определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск).

Резервные возможности защиты клеток определялись путем оценки показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, которая производилась в тестах спонтанного и стимулированного микробными полисахаридами (зимозаном) фагоцитоза. Определялась поглотительная способность нейтрофилов с подсчетом фагоцитарного показателя, т.е. % и абсолютного числа фагоцитирующих нейтрофилов, подсчитывался фагоцитарный индекс или фагоцитарное число, т.е. среднее число частиц, поглощенных одним нейтрофилом.

Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) оценивалась в тесте с суточной культурой золотистого стафилококка, штамм 209 (Маянский Д.И., 1985).

Концентрацию лизоцима определяли методом диффузии в агаровом геле с использованием в качестве индикатора культуры *Micrococcus lisodeiceticus* (под редакцией Биргера М.О., 1982).

Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводилось в сыворотке крови больных методом нефелометрии, основанный на различной растворимости мономеров иммуноглобулинов в составе иммунных комплексов, при наличии в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ – 6000).

Функциональная активность компонентов комплемента (С1, С2, С3, С4, С5) в сыворотке и плазме крови определялась методом гемолитического титрования. Использовались реагенты производства Кировского НИИ гематологии и переливания крови МЗ РФ.

В Центре клинической иммунологии областной детской клинической больницы №1 проводились исследования, подтверждающие аутоиммунный характер псориазической болезни, а также уровень некоторых интерлейкинов в сыворотке крови.

Выявление в сыворотке крови антител к нативной и денатурированной ДНК проводилось методом иммуноферментного анализа на твердофазном носителе. Использовались тест-системы производства ТОО «Навина» института вакцин и сывороток им. Мечникова.

Для оценки распространенности и направленности аутоиммунного процесса определялись органоспецифические аутоантитела к антигенам тканей сердца, печени, а также к органонеспецифическим антигенам – эластину и коллагену. Использовался метод твердофазного анализа, при котором происходило специфическое воздействие антигенов, сорбированных на пластинах, с антителами к ним, содержащимися в исследуемых сыворотках.

Определялось содержание интерлейкинов (ИЛ) в сыворотке крови, свидетельствующее о функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Количественное определение ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , фактора некроза опухолей (ФНО) – альфа человека в сыворотке крови производилось с помощью тест-систем PRO CON ИЛ-1 β , ИЛ-1 α – рецепторный антагонист, ФНО- α на основе твердофазного иммуноферментного метода («Протеиновый контур», Санкт-Петербург)

Данные о проведенных лабораторных исследованиях отражены в таблице 1.

Проведенные лабораторные исследования

№	Наименование исследований	Число больных	Число лабораторных тестов
1.	Общеклинические методы исследования		
	Общий анализ крови	174	522
	Общий анализ мочи	174	522
	Анализ кала на глистно-протозойную инвазию	174	348
2.	Биохимические исследования крови	174	174
3.	Иммунологическое обследование:		
	- Подсчет числа лейкоцитов	128	256
	- Определение числа популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток	110	1100
	- Определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови	174	348
	- Определение концентрации иммуноглобулина Е общего в сыворотке крови	133	266
	- Тесты спонтанного и стимулированного фагоцитоза нейтрофилов	66	132
	- Фагоцитарная активность нейтрофилов	104	208
	- Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови	64	128
	- Выявление антител к нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови	107	214
	- выявление органонеспецифических антител (к коллагену и эластину)	107	214
	- выявление органоспецифических антител: к миокарду	107	214
	к печени	107	214
	- определение фракций комплемента	57	114
	- определение концентрации IL-1 β в сыворотке крови методом ИФА	93	186
	- определение концентрации IL-1 α в сыворотке крови	49	98
	- определение концентрации TNF- α в сыворотке крови	93	186
4.	Генеалогическое исследование	223	
5.	Ретроспективный анализ историй болезни	687	
	Всего		5444

2.3. Статистическая обработка

Обработка результатов проводилась в соответствии с методами вариационной статистики на персональном компьютере Pentium-IV в операционной системе Microsoft Windows XP с использованием пакета прикладных программ Biostat.

На втором этапе была проведена проверка данных на полноту и безошибочность ввода в электронную таблицу методами описательной статистики и графического предварительного анализа данных (коробочные графики с диапазонами для выявления «выпадающих» значений). После исправления ошибок ввода и повторной проверки все данные были описаны следующим образом: для количественных признаков были рассчитаны среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), стандартное (среднеквадратичное) отклонение (s), 95% доверительный интервал для среднего и медианы; для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (в виде количества обследуемых) и относительная частота проявления признака (в %).

Все количественные данные были проверены на соответствие распределения нормальному (Гаусса-Лапласа) с помощью критерия согласия Шапиро-Уилка. В связи с тем, что для большинства данных гипотеза о нормальности была отвергнута (что связано с относительно небольшим объемом каждой подгруппы), для последующего анализа были использованы непараметрические критерии, не требующие нормальности распределения.

На третьем этапе проведен собственно статистический анализ данных для проверки гипотез, выдвинутых в ходе формулирования задач работы. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения нескольких независимых групп по количественному признаку использован непараметрический дисперсионный анализ по Крускалу-Уоллису с последующим применением критерия множественных сравнений Z Крускала-Уоллиса. Для срав-

нения групп «до-после» (эффект лечения) по количественному признаку был использован непараметрический парный критерий Вилкоксона.

Для сравнения двух групп по качественному признаку в зависимости от количества наблюдений использовался либо критерий χ^2 (в случае, когда число наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности было больше 5), либо точный критерий Фишера (в случае небольшого числа наблюдений).

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.

Глава 3. Клинико-anamнестические, генеалогические аспекты вульгарного псориаза II типа (без наследственной отягощенности, спорадического)

3.1. Клинико-anamнестические особенности вульгарного псориаза II типа

В настоящее время не вызывает сомнения то, что псориаз – это заболевание, в значительной степени генетически обусловленное (Мошкалов А.В., Имянитов Е.Н., 1995; Groves R.W. et al., 1992; Elder J.T. et al., 1994 и др.).

В ходе наших исследований мы определили особенности клинического течения спорадического псориаза (без выявленной наследственной обусловленности) по 22 критериям стандартизованной карты, основанной на результатах беседы с пациентом, а также данных истории болезни и амбулаторной карты.

В исследуемую группу вошли 174 человека с вульгарным псориазом, из них 129 человек с псориазом II типа (без выявленной наследственной обусловленности) и 45 человек с псориазом I типа (наследственно обусловленный). В группе больных псориазом II типа мужчин было 68 человек (52,7%), женщин – 61 человек (47,3%). В группе больных псориазом I типа, которая была сформирована для проведения сравнительного анализа параметров больных с псориазом II типа, мужчин было 26 человек, женщин 19 человек, что составило 57,8% и 42,2% соответственно. Следует отметить, что в обеих группах псориаз протекал без осложнений, таких как: эритродермия, псориатический артрит, пустулизация. В своих исследованиях мы оценивали вульгарный (папулезный, монетовидный, бляшечный) псориаз в прогрессирующей или стационарной стадии. Возраст обследуемых больных составлял от 15 до 65 лет. Распределение пациентов по возрастной структуре представлено в таблице 2.

Распределение пациентов по возрастной структуре

Возраст	Псориаз II (спорадический), n=129		Псориаз I (наследственно обусловленный), n=45	
	%	абс.	%	абс.
15 лет	1,6	2	2,2	1
16-20 лет	8,5	11	13,3	6
21-25 лет	4,7	6	17,8	8
26-30 лет	12,4	16	17,8	8
31-35 лет	18,6	24	15,6	7
36-40 лет	11,6	15	11,1	5
41-45 лет	14,7	19	8,9	4
46-50 лет	10,8	14	4,4	2
51-55 лет	5,4	7	4,4	2
56-60 лет	4,7	6	2,2	1
61-65 лет	7,0	9	2,2	1
Всего	100	129	100	45

Выявлены статистически значимые различия по возрастной структуре между группами больных, страдающих псориазом I и II типов ($p = 0,02$).

Наиболее часто в клинике наблюдались пациенты в возрасте от 16 до 50 лет. Псориаз II типа составил 81,4% ($n=105$), а псориаз I типа – 88,9% ($n=40$) в этих возрастных группах. Спорадический псориаз встречался у двух пациентов в 15 лет (1,6 %), 40 пациентов (30,8%) наблюдались в клинике в возрасте от 25 лет до 35 лет, достаточно равномерно наблюдался в последующих возрастных группах лиц в возрасте от 51 года до 65 лет (5,4 % ($n=7$)). У лиц 65 лет данный тип псориаза регистрировался в единичных (1,6 % ($n=2$)) случаях, а наследственно обусловленный псориаз не встречался совсем.

По данным зарубежной литературы, дебют псориатической болезни без указания на наследственность приходится на более старший возраст, от 40 лет и старше (Zhang X., Wang H., Te-Shao H. et al, 2002; Pyo C.W., Hur S.S., Kim Y.K. et al, 2003; Myers A., Lakey R., Cawston T.E. et al., 2004). Однако, в нашем исследовании, выявлены более ранние сроки дебюта спорадического псориаза. Результаты обследования представлены в таблице 3.

Таблица 3

Распределение пациентов по возрасту начала заболевания

<i>Возраст дебюта</i>	<i>Псориаз II (спорадический), n=129</i>		<i>Псориаз I (наследственно обусловленный), n=45</i>	
	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>
0-5 лет	0,8%	1	4,1%	2
6-10 лет	6,2%	8	6,1%	3
11-15 лет	12,4%	16	16,3%	8
16-20 лет	17,1%	22	32,7%	16
21-25 лет	17,8%	23	16,3%	8
26-30 лет	11,6%	15	16,3%	8
31-35 лет	11,6%	15	2,0%	1
36-40 лет	7,8%	10	2,0%	1
41-45 лет	3,1%	4	2,0%	1
46-50 лет	2,3%	3	2,0%	1
51-55 лет	3,1%	4	0,0%	0
56-60 лет	3,9%	5	0,0%	0
61-65 лет	2,3%	3	0,0%	0
Всего	100	129	100	45

До 5 летнего возраста спорадический псориаз дебютировал в 0,8 % (n=1) случаев, с 6 до 10 лет – в 6,2 % (n=8) случаев, в возрасте с 11 до 35 лет дебют заболевания наблюдался, примерно в 70,5 % (n=91) случаев. Псориаз I типа также начинался с раннего возраста и в 83,7 % (n=41) случаев дебютировал с 11 до 35 лет (различия по распределению возраста дебюта псориаза статистически значимы, $p=0,003$).

Продолжительность заболевания также была различной. Количество пациентов, страдающих вульгарным псориазом длительностью 6-10 лет было практически одинаково при обоих типах псориаза (19,4 % (n=25) и 18,4% (n=9) соответственно). С давностью заболевания от нескольких месяцев до 5 лет с наследственно-обусловленным псориазом наблюдались 28,6 % (n=33) больных и 25,6 % (n=14) пациентов с псориазом II типа.

Результаты распределения пациентов по длительности заболевания представлены на таблице 4.

Таблица 4

Распределение пациентов по длительности заболевания

Длительность заболевания	Псориаз II (спора- дический), n=129		Псориаз I (наследственно обусловленный), n=45	
	%	абс.	%	абс.
1-5 лет	25,6%	33	28,6%	14
6-10 лет	19,4%	25	18,4%	9
11-15 лет	21,7%	28	16,3%	8
16-20 лет	12,4%	16	18,4%	9
21-25 лет	11,6%	15	8,2%	4
26-30 лет	7,0%	9	8,2%	4
31-35 лет	2,3%	3	2,0%	1
Всего	100	129	100	45

Таким образом, с длительностью заболевания от одного года до 25 лет обследовалось преобладающее большинство больных с обоими типами псориаза: 90,7 % (n=117) псориазом II типа и 89,8% (n=44) псориазом I типа.

Далее выявлялись особенности анамнеза и клиники псориаза II типа (спорадического) по известным критериям, которые, в целом, характеризуют псориаз. Исследования, посвященные сравнению клинико-анамнестических параметров у больных семейным и спорадическим псориазом проводятся начиная с 80-ых годов, при этом до сих пор различий выявлено не было (Мордовцев В.Н., 1977; Иванов В., 1986; Henseler T., Christophers E., 1985; Groth-Tittmann J. et al., 1989; Stuart P., Malick F. et al., 2002), и только исследователями P. Rahman с соавторами в 2000 году выявили достоверные различия по возрасту начала и проявлениями псориазической артропатии.

Среди 129 обследованных больных вульгарным псориазом без выявленной наследственной обусловленности, проходивших лечение в нашей клинике, преобладали жители областного центра, городов области, жители северных районов (Тюмень, Сургут и др.), что составило 86,8 % (n=112).

На рисунке 1 представлена социальная структура обследованных нами больных спорадическим псориазом. По социальной принадлежности это были, в основном, рабочие (31,0 % (n=40)) и служащие (34,9 % (n=45)), практи-

чески равное количество учащихся, предпринимателей и пенсионеров (8,5% (n=11); 9,3 % (n=12) и 10,9 % (n=14) соответственно).

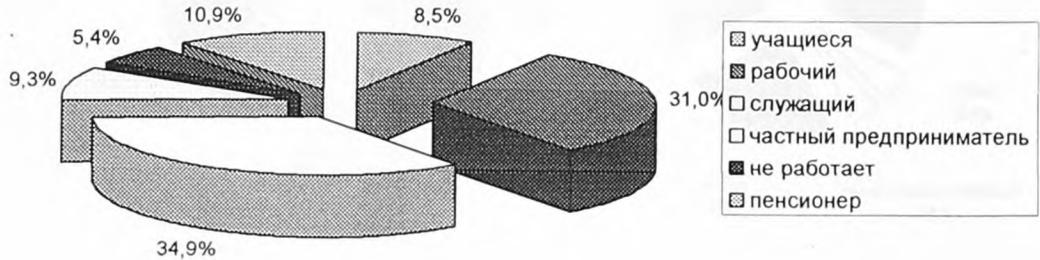


Рис. 1. Распределение пациентов по социальному статусу (II тип)

В дерматологическом отделении клиники находились пациенты, в основном, с распространенным псориазическим процессом, что составило 96,1% (n=124) случаев, лишь в 3,9 % (n=4) случаев кожный процесс носил ограниченный характер.

Известно, что высыпания при псориазе носят мономорфный характер. Вульгарный каплевидный папулезный псориаз составил 5,4 % (n=7), монето-видный - 76,0 % (n=98), крупнобляшечный - 18,6 % (n=24) случаев.

В группе обследования были больные в острой прогрессирующей стадии в 78,3 % (n=101) случаях, и в 21,7 % (n=28) случаев заболевание находилось в стадии стационарной.

При анализе анамнестических данных выявлены факторы, которые, по мнению больных, могли бы быть пусковыми в дебюте заболевания, представлены на рисунке 2.

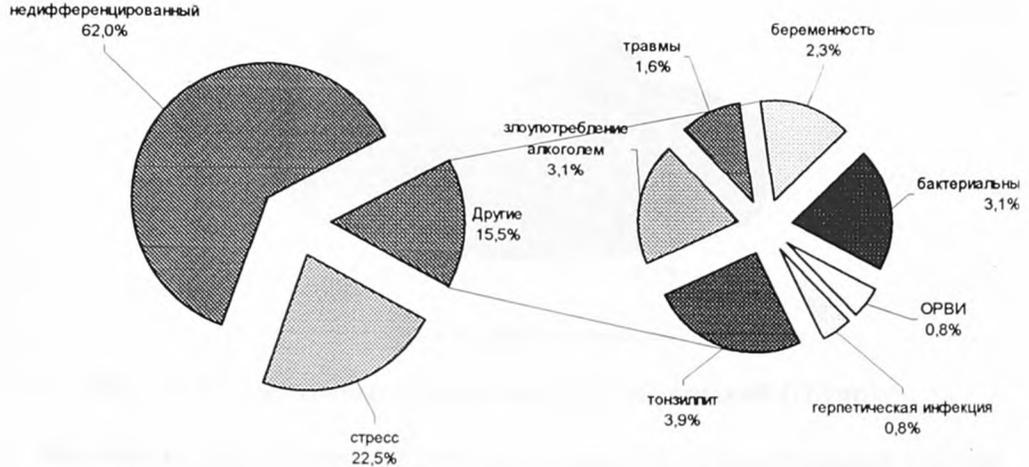


Рис. 2. Структура провоцирующих факторов у исследуемой группы больных псориазом II типа

Большое значение в развитии псориазической болезни имеют пусковые факторы. Анализируя триггеры заболевания, следует отметить, что 62,0 % (n=80) больных не смогли указать на провоцирующий фактор. Наряду с этим 22,5 % (n=29) пациента расценивали психо-эмоциональный стресс (смерть близких людей, развод, увольнение с работы и др.) в качестве возможной причины дебюта заболевания. Беременность спровоцировала заболевание у 2,3 % (n=3) женщин. С употреблением алкоголя начало заболевания связывает 3,1 % (n=4) больных (рис. 2).

При поступлении в стационар больные вульгарным псориазом II типа предъявляли субъективные жалобы на фоне имеющихся высыпаний, что представлено на рисунке 3.

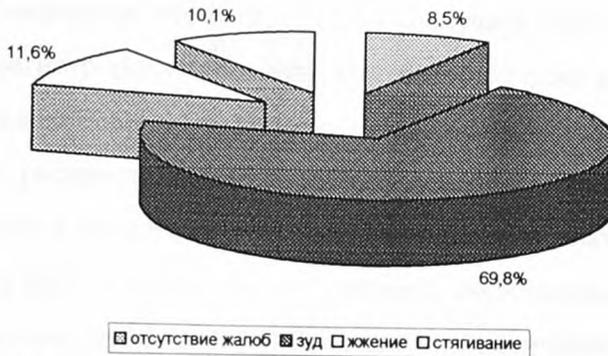


Рис. 3. Субъективные жалобы на фоне высыпаний (II тип)

Жалобы на высыпания, не сопровождавшиеся субъективными ощущениями, встречались лишь у 8,5 % (n=11) больных, тогда как выраженный зуд беспокоил преобладающее число больных в 69,8 % (n=90) случаев. Стягивание и жжение кожных покровов наблюдалось у 10,1 % (n=13) и 11,6 % (n=15) больных соответственно (рис. 3).

Известно, что течение псориазической болезни отличается сезонностью, чаще обострения приходятся на холодное время года (таблица 5).

Таблица 5

Распределение больных псориазом II типа по сезону обострений заболевания

Сезон обострений	n	%
весна	16	12,4
лето	13	10,1
осень	80	62,0
зима	20	15,5
Всего	129	100,0

В нашем исследовании обострения вульгарного неосложненного псориаза приходились преимущественно на осенний период, что составило 62 % (n=80) случаев, когда, вероятно, имело место обострение соматических забо-

леваний, очагов хронических инфекций, ОРВИ и других заболеваний. Обращает на себя внимание, что в 10,1 % (n=13) случаев обострения псориазической болезни регистрировались в летнее время, этот факт в значительной степени ограничивает возможности терапии заболевания.

Степень распространенности кожного процесса и его преимущественная локализация в момент дебюта заболевания может быть различной. Наиболее часто (в 48,8 % (n=63) случаев) псориаз дебютировал на коже волосистой части головы, у 2,3 % (n=3) больных псориазическая болезнь началась на коже лица, что является нетипичным началом данного дерматоза. Достаточно традиционно псориаз дебютировал на коже туловища и верхних конечностей в 16,3% (n=21) и 21,7 % (n=28) случаях соответственно, результаты представлены на таблице 6.

Таблица 6

Локализация первичных высыпаний у больных вульгарным псориазом II типа

Анатомическая область	п	%
волосистая часть головы	63	48,8
лицо	3	2,3
туловище	21	16,3
верхние конечности	28	21,7
нижние конечности	10	7,8
верхние и нижние конечности	4	3,1
Всего	129	100,0

Темп распространения кожного процесса у больных вульгарным псориазом II типа был различным. В течение 1 месяца заболевание распространилось на весь кожный покров в 25,6 % (n=33) случаев, более чем за 1 год – в 38,0% (n=49) случаев, примерно в течение года – у 21,7 % (n=28) пациентов.

Течение псориаза отличает рецидивирование. Результаты обследования по этому критерию представлены на рисунке 4.

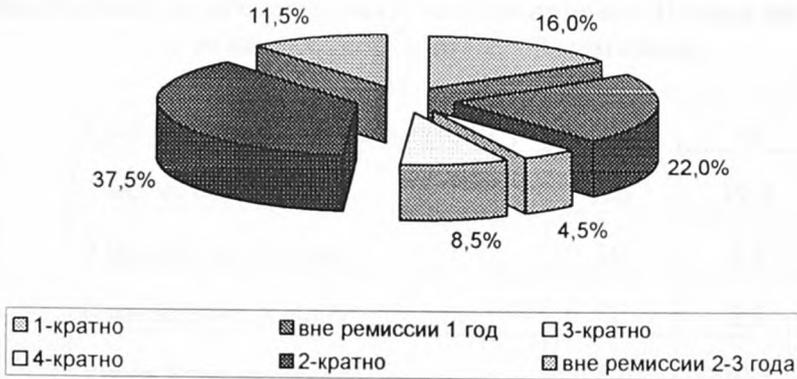


Рис. 4. Распределение пациентов по частоте рецидивирования (II тип)

Рецидивы в 37,5 % случаев регистрировались 2 раза в год, у 16,0% больных – 1 раз в год (рис. 4). Отсутствие ремиссии заболевания в течение 1 года у 22,0 % и 2-3 года у 11,5 % случаев свидетельствовало об упорном тяжелом течении кожного процесса у достаточно большого количества больных с псориазом II типа, что требует более пристального внимания и углубленного иммунологического обследования.

В 79,8 % (n=103) случаев больные обратились к врачу сразу с момента начала заболевания. Этот факт, вероятно, связан с преобладанием числа городских жителей среди обследованных больных и наличием большей возможности получить специализированную помощь. Наряду с этим, отмечалось достаточно большое количество больных (10,1 % (n=13)), обратившихся к врачу поздно – спустя 1 год от начала заболевания.

Сведения о сроках обращения к врачу от начала заболевания представлены на таблице 7.

Таблица 7

Распределение пациентов вульгарным псориазом II типа по срокам обращения за медицинской помощью

Сроки обращения к дерматологу	n	%
1 месяц от начала	103	79,8
3 месяца от начала	10	7,8
6 месяцев от начала	3	2,3
через 1 год от начала	13	10,1
Всего	129	100,0

Обострения псориазической болезни не всегда возможно купировать в амбулаторных условиях, что подтвердили результаты обследования наших больных (рисунок 5).

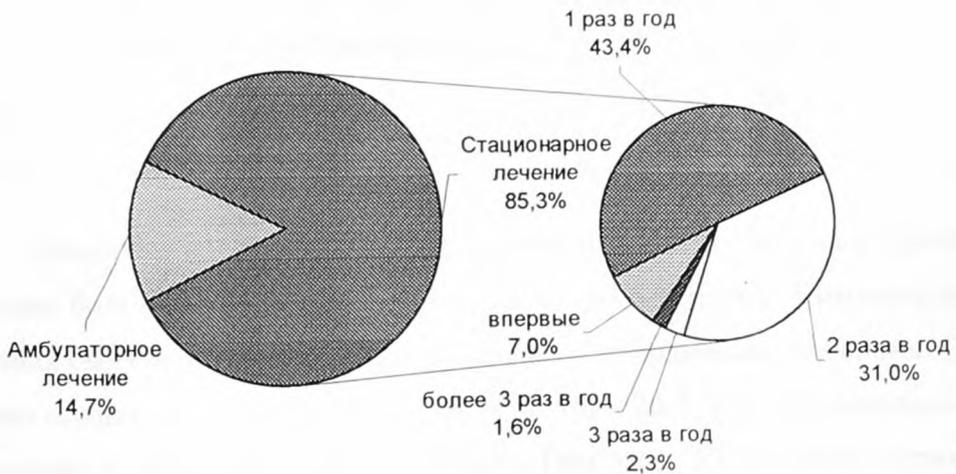


Рис. 5. Распределение пациентов по объему медицинской помощи (II тип)

Как следует из рисунка 5, амбулаторное лечение получали лишь 14,7% (n=19) больных. Стационарно обследовалось и лечилось преобладающее количество больных, что составило 85,3 % (n=110) всех обследованных, причем из них 43,4 % (n=56) находились на стационарном лечении 1 раз в год,

31,0% (n=40) – 2 раза в год. Стационарное лечение впервые получили 7,0 % (n=9) больных исследуемой группы (рис. 5).

При выборе метода лечения учитывается возраст, сопутствующие заболевания и эффективность предыдущих методов. Довольно значимую роль при проведении лечения играют финансовые возможности пациентов. В группе обследованных больных псориазом II типа применялись различные методы терапии, перечень которых указан на таблице 8.

Таблица 8

Распределение больных вульгарным псориазом II типа по виду стационарной терапии

Методы терапии	n	%
Традиционная терапия	82	63,6
Фотохимиотерапия	26	20,2
Препараты цитостатического действия	9	7,0
Ароматические ретиноиды	3	2,3
Иммунотропная терапия	8	6,2
Плазмаферез	1	0,8
Всего	129	100,0

Находясь в стационаре, традиционную терапию получало преобладающее большинство больных, что составило 63,6 % (n=82). Иммунотропная терапия была проведена в 6,2 % (n=8) случаях спорадического псориаза. Примерно одинаковое число больных 7,0 % (n=14) и 20,2 % (n=26) получали цитостатики и фотохимиотерапию (табл.9). При этом 2/3 больных сохраняли ремиссию до 5-6 месяцев, у 4,7 % (n=6) период ремиссий не наступал с момента начала заболевания и до настоящего исследования.

В 66,7 % (n=86) случаев больные вульгарным псориазом на момент обращения находились в стадии обострения более 2 месяцев, 2 месяца – 17,8% (n=23) пациентов, примерно 1 месяц – 15,5 % (n=20) больных.

Соматическая патология у больных псориазической болезнью играет важную роль в дебюте и дальнейших обострениях хронического дерматоза. В связи с этим мы провели анализ имеющихся заболеваний у больных вульгарным псориазом II типа на момент обследования. Результаты выявленной соматической патологии в группе обследованных больных псориазом II типа представлена на рисунке 6.

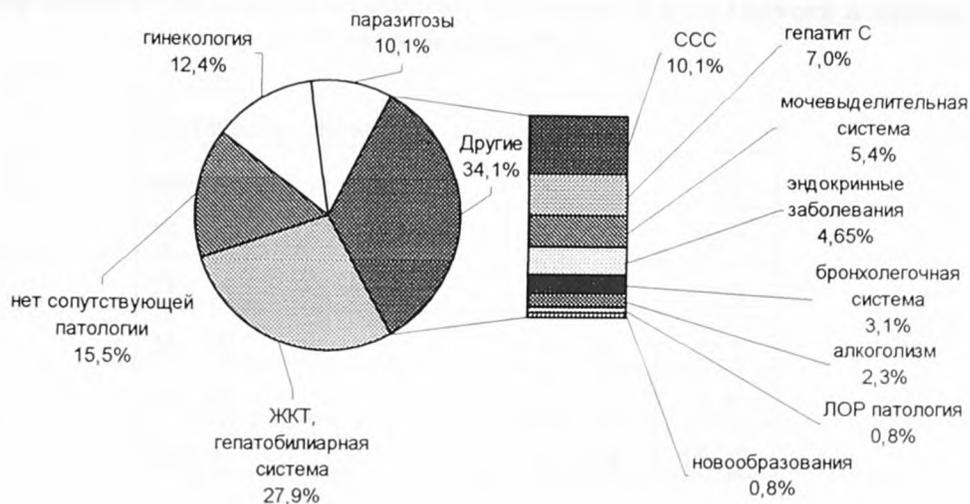


Рис. 6. Распределение пациентов по спектру сопутствующей патологии (II тип)

Была выявлена следующая соматическая патология: в 27,9 % (n=36) случаев больные имели заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, колит и др.); 10,1 % (n=13) страдали различными паразитозами (в основном, хроническим описторхозом); гепатит С выявлен у 7,0 % (n=9) больных (рис. 13). У 15,5 % (n=20) больных сопутствующей патологии не выявлено, причем эту группу составил в основном лица молодого возраста (от 15 до 25 лет).

Некурящих среди обследованных больных было большинство, что составило 63,6 % (n=82), курили 36,4 % (n=47) больных.

Интегральный индекс PASI - это клиническая характеристика псориатической болезни, составляющими которого являются площадь псориатического поражения и тяжесть заболевания. Так как вульгарный псориаз II типа у большинства больных носил распространенный характер и находился в прогрессирующей стадии, индекс PASI распределился следующим образом (таблица 9).

Таблица 9

Распределение пациентов по степени активности вульгарного псориаза II типа (индекс PASI)

Интегральный индекс PASI	п	%
менее 15	18	14,0
15 - 20	30	23,3
21 - 25	36	27,9
26 - 30	38	29,5
31 - 35	7	5,4
Всего	129	100,0

Значения интегрального индекса PASI в группе спорадического вульгарного псориаза: от 15 до 20 баллов – 23,3 % (n=30), от 21 до 25 баллов – у 27,9 % (n=36), от 26 до 30 баллов – у 29,5 % (n=38), что подтверждает преимущественно среднюю степень тяжести кожного процесса в обследуемой группе.

Таким образом, в ходе проведенных исследований выявлены следующие клиничко-anamнестические особенности вульгарного псориаза II типа:

- раннее начало псориатической болезни (с момента рождения до 35 лет дебют псориаза регистрировался у 77,5% больных), что может быть особенностью данного хронического дерматоза у больных Уральского региона;
- 62,0% обследованных больных не смогли указать провоцирующий фактор заболевания, стресс явился триггером у 22,5% больных;
- выраженный зуд беспокоил преобладающее число больных в 69,8% случаев;

- данный тип псориаза отличало упорное течение, резистентность к проводимой терапии, о чем свидетельствовали следующие данные: практически у половины обследуемых больных (46,5 % случаев) были обострения дерматоза от 4 раз в год, либо с отсутствием ремиссии в течение 2-3 лет, 1/3 больных сохраняли ремиссию до 5-6 месяцев, у 4,7% больных период ремиссий не наступал с момента начала заболевания и до настоящего исследования, при этом стационарное лечение в активной стадии заболевания один раз в год получали 43,4% больных, два раза в год - 31,0 %.

3.2. Генеалогические особенности вульгарного псориаза II типа.

По данным исследователей, частота семейного псориаза колеблется от 8,40% до 33,00% (Довжанский С.И., Утц С.Р., 1992) в разных регионах.

Для выяснения соотношения вышеуказанных типов псориаза среди госпитализированных в дерматологическое отделение клиники нами был проведен ретроспективный анализ историй 687 болезни больных псориазической болезнью обоих типов с 1993 по 2002 год (за 10 лет). Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 10

Распределение относительной частоты псориаза по типам с 1993 по 2003 гг.

Календарный год	Псориаз II типа		Псориаз I типа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1993	64	69,6	28	30,4	92	100
1994	50	73,6	18	26,4	68	100
1995	35	60,4	23	39,6	58	100
1996	35	71,5	14	28,5	49	100
1997	39	60,0	26	40,0	65	100
1998	47	78,4	13	21,6	60	100
1999	19	27,2	51	72,8	70	100
2000	34	47,2	38	52,8	72	100
2001	41	51,2	39	48,8	80	100
2002	36	49,3	37	50,6	73	100

Как следует из табл. 10, доля спорадического псориаза значительно снизилась к 1999 году (27,2 %), а в последующие годы соотношение спорадического и наследственно-обусловленного псориаза уравнилось. Так, в период с 2000 по 2002 год доля спорадического псориаза составила 47,2 % и 49,3 % соответственно.

Комментируя полученные данные, следует отметить большую осведомленность обследованных нами больных по поводу наличия псориаза у родственников, что подтвердилось при генеалогическом исследовании. Семейные случаи псориаза интересовали исследователей еще в XIX веке. В наше время К. Н. Суворова приводит данные о более высокой частоте заболевания псориазом у родителей пробандов, чем в популяции. Правомерным будет отметить, что наследуется «готовность псориазных реакций», которая в дальнейшем зависит от разнообразных триггеров (Мордовцев В. Н. и соавт., 1991; Родионов А. Н., 1998; Christophers E., 1997; Kastelan M. et al., 2002). Тип наследования остается предметом спора ученых (Азарова В. Н., Хамаганова И. В., Поляков А. В., 2003; Ahnini R.T., 1999). В. Н. Мордовцев (1971) при обследовании родственников больных псориазом выявлял высокую частоту рака и сахарного диабета, гипертоническую болезнь в молодом возрасте, семейный инфаркт миокарда и другие заболевания, в развитии которых играют роль наследственные факторы.

В ходе наших исследований применен метод клинической генетики – генеалогический, заключающийся в анализе родословных посредством описательных приемов. Был проведен тщательный сбор сведений о заболеваниях обследуемого больного и его родственников по восходящей линии в 4-х поколениях, с неоднократным уточнением.

Всего проанализировано 223 родословных больных псориазной болезнью. Из них 143 человека – пациенты с псориазом II типа, мужчин 54,6%, женщин 45,4%, 80 человек больных с псориазом I типа, из них мужчин 61,3%, женщин 38,7 % (различия между группами по половому составу статистически незначимы). При обследовании больных псориазом и их род-

родственников выявлены заболевания различных органов и систем, в развитии которых имеют значение наследственные факторы (табл. 11).

Таблица 11

Анализ генеалогических данных по спектру заболеваний с наследственным компонентом

Показатель	Псориаз-1		Псориаз-2		<i>p</i>
	n=80	%	n=143	%	
Заболевания сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертензию (С)	31	38,8%	38	26,6%	0,06
Сахарный диабет (Э)	8	10,0%	13	9,1%	0,82
Бронхиальная астма (Д)	8	10,0%	12	8,4%	0,69
Цирроз печени (П)	2	2,5%	4	2,8%	0,90
Туберкулез (Т)	3	3,8%	5	3,5%	0,92
Психические заболевания, алкоголизм (Пс)	4	5,0%	5	3,5%	0,58
Кожные (экзема, нейродермит) (К)	6	7,5%	8	5,6%	0,58
Заболевания мочеполовой системы, включая гинекологическую патологию (М)	3	3,8%	1	0,7%	0,10
Онкологические заболевания всего, в т.ч. (О)	13	16,3%	41	28,7%	0,04*
желудочно-кишечного тракта (о.П)	8	10,0%	19	13,3%	0,47
мочеполовой системы (о. М)	1	1,3%	2	1,4%	0,67
бронхолегочной системы (о. Д)	1	1,3%	9	6,3%	0,08
кожи (о. К)	1	1,3%	1	0,7%	0,67
женской половой сферы (о. Г)	1	1,3%	9	6,3%	0,08
крови (о. Кр)	1	1,3%	1	0,7%	0,67

Примечание: *p* – уровень значимости для различий между группами псориаза-1 и псориаза-2.

* - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Наиболее разнообразный спектр сопутствующей патологии выявлен во II и III поколениях (родители, дедушки, бабушки пробандов). При анализе заболеваний у родственников особое внимание обращалось на патологию с аутоиммунным иммунопатогенезом и пролиферативными нарушениями. Следует отметить высокую частоту сердечно-сосудистой патологии у родственников больных псориазом обоих типов: 38,8 % ($n=31$) и 26,6 % ($n=38$) соответственно. При анализе частоты встречаемости пролиферативных заболеваний в нескольких поколениях родословных больных с псориазом I и II типов выявлены достоверные отличия между ними ($p < 0,05$). Количество слу-

чаев онкологической патологии у родственников больных псориазом II типа в 1,8 раз больше, чем при псориазе I типа, что достоверно отличало больных с разными типами псориаза, одинаково часто при обоих типах встречалась онкопатология органов желудочно-кишечного тракта: при наследственно-обусловленном псориазе 10,0% (n=8) и 13,3% (n=19) при псориазе без указаний в анамнезе на наследственность.

При этом отмечались различия на уровне тенденций по частоте встречаемости в родословных онкологических заболеваний бронхолегочной системы и женской половой сферы.

Таким образом, при псориазе II типа выявлена достоверно более высокая частота онкологических заболеваний в родословной по сравнению с данными при псориазе I типа. Наличие такой иммунопатологии как пролиферативные заболевания является одним из факторов риска развития аутоиммунной патологии в дальнейшем. Вероятно, у наших обследованных больных такой аутоиммунной патологией явился псориаз.

Примеры родословных

Больной Р., 28 лет (рис. 7), вульгарная форма псориаза с 20 лет, триггер - служба в ВС РФ. Выявлена сердечно-сосудистая патология у родственников во 2 и 3 поколениях, сахарный диабет и онкопатология кожи в 3 поколении, психическое заболевание у родного брата.

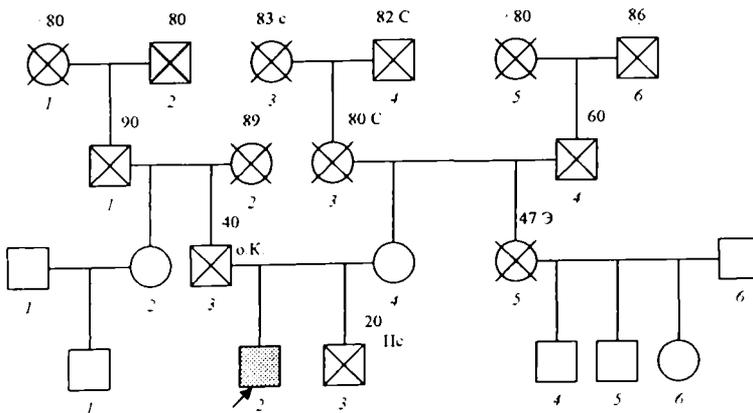


Рис. 7. Родословная больного Р., 28 лет с наследственно-обусловленным псориазом (I тип)

Больная Б., 38 лет (рис. 8), страдает псориазом 1 год. Процесс начался после проявления сахарного диабета. В течение 15 лет наблюдалась эндокринологом по поводу тиреотоксического зоба 4-ой степени. Бабушка по материнской линии страдала бронхиальной астмой. Дедушки по обеим линиям – сердечно-сосудистой патологией.

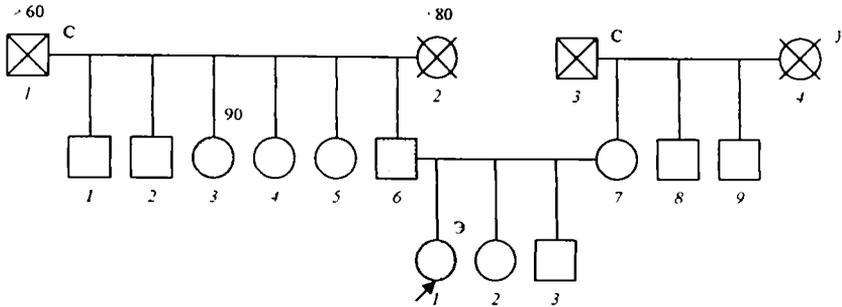


Рис. 8. Родословная больной Б., 38 лет с наследственно-обусловленным псориазом (I тип)

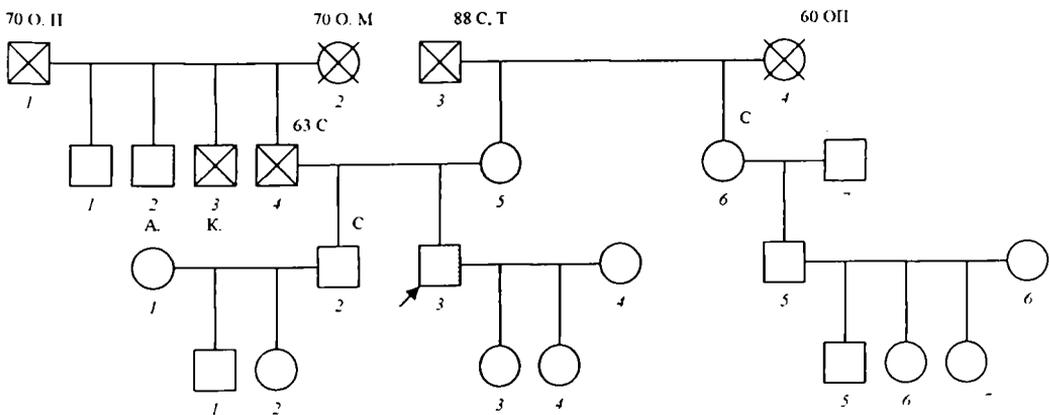


Рис. 9. Родословная больного Р., 47 лет со спорадическим псориазом (II тип)

Больной Р., 47 лет (рис. 9), страдает псориазом с 15 лет. Провоцирующий фактор дебюта заболевания указать не смог. Обращает внимание

онкопатологический процесс у трех родственников только в одном первом поколении. Во 2 и 3 поколениях сердечно-сосудистые заболевания и гипертоническая болезнь, кожное заболевание, алкоголизм.

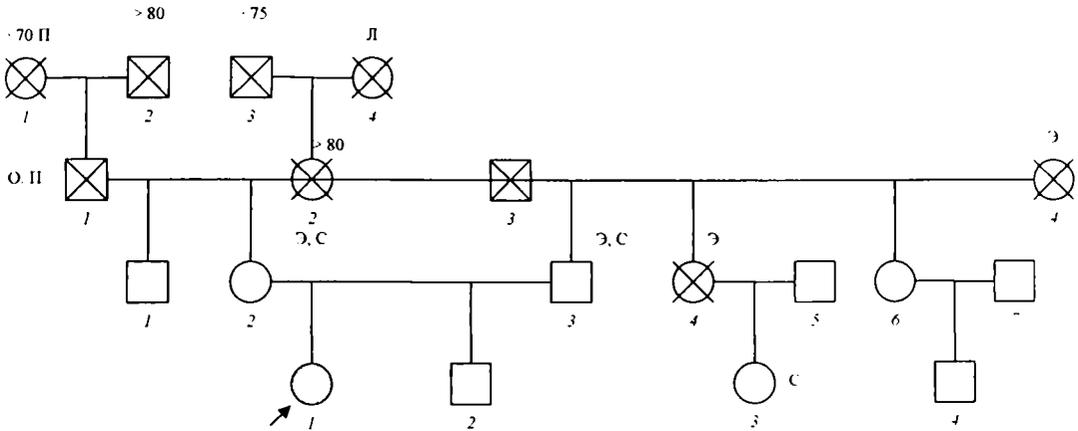


Рис. 10. Родословная больной К., 59 лет со спорадическим псориазом (II тип)

Больная К., 59 лет (рис.10), страдает псориазом примерно 9 лет. Провоцирующим фактором явился стресс (смерть родственника). В первом поколении по материнской линии выявлены неспецифический язвенный колит и бронхиальная астма. Во 2 и 3 поколениях сердечно-сосудистые заболевания, гипертоническая болезнь, онкопатология желудочно-кишечного тракта.

Глава 4. Иммунологическая характеристика вульгарного псориаза у больных без выявленной наследственной отягощенности (псориаз II типа – спорадический)

4.1. Клеточные и гуморальные параметры иммунитета у больных с вульгарным псориазом двух типов

Важным иммунологическим звеном в патогенезе псориаза являются Т-лимфоциты с их популяционным и субпопуляционным разнообразием. Различными исследователями были выявлены изменения их количества и соотношений субпопуляций, снижение их функциональной активности. (Довжанский С.И., Утц С.Р., 1992; Сергеев А.Ю., 2003; Uyemura K. et al., 1994, Schlaak J.F. et al., 1994; Gottlieb S.L. et al., 1995; Bagel J., et al., 1998).

Для оценки состояния иммунной системы у больных нами проведено комплексное иммунологическое обследование 174 человек с вульгарной формой псориазической болезни. Группа больных псориазом без наследственной обусловленности (псориаз II типа) составила 129 больных, из них мужчин – 68 человек (52,7%), женщин – 61 человек (47,3%) и 45 человек с наследственно обусловленным псориазом (псориаз I типа), в том числе 26 мужчин и 19 женщин, что составило 57,8% и 42,2% соответственно. Контрольная группа состояла из 30 относительно здоровых лиц репродуктивного возраста. При сравнении двух групп больных был выявлен широкий спектр достоверных отличий по иммунологическим параметрам. Иммунологическая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 12.

Таблица 12

Иммунологические параметры у исследуемых групп больных псориазом I и II типов в сравнении с группой относительно здоровых лиц

Показатель	Группа относительно здоровых лиц			Группа больных с наследственно обусловленной формой псориаза (I тип)			P ₀₋₁	Группа больных со спорадической формой псориаза (II тип)			P ₀₋₂	P ₁₋₂
	n	M	m	n	M	m		n	M	m		
Лейкоциты 10 ⁹ /л	30	6.94	0.06	33	6.73	0.37	0.59	95	7.50	0.21	0.14	0.07
Лимфоциты, абс.	30	2.43	0.03	11	2.47	0.19	0.75	57	2.37	0.10	0.68	0.34
CD3 %	30	48.6	0.4	19	48.68	3.37	0.97	91	58.79	1.37	< 0.0001*	0.01*
CD3 абс.	30	1.15	0.02	14	1.09	0.11	0.47	63	1.42	0.07	0.01*	0.04*
CD19 %	30	10.33	0.19	19	11.16	1.03	0.33	89	18.66	0.86	< 0.0001*	0.0002*
CD19 абс.	30	0.24	0.01	14	0.25	0.03	0.66	64	0.49	0.04	< 0.0001*	0.0002*
CD4 %	30	26.98	0.31	19	26.53	2.61	0.83	88	31.68	1.31	0.04*	0.14
CD4 абс.	30	0.61	0.01	14	0.56	0.06	0.27	60	0.78	0.07	0.07	0.08
CD8 %	30	23.31	0.26	19	22.53	2.07	0.64	89	29.25	1.04	0.001*	0.009*
CD8 абс.	30	0.58	0.01	14	0.55	0.06	0.46	61	0.72	0.05	0.04*	0.11
CD4/CD8	30	1.49	0.02	19	1.35	0.19	0.38	78	1.13	0.06	0.0002*	0.61
CD16 %	30	17.74	0.28	18	17.83	2.21	0.96	84	22.58	1.23	0.02*	0.11
CD16 абс.	30	0.43	0.01	12	0.38	0.08	0.34	60	0.66	0.07	0.03*	0.01*
ФАН%	30	88.41	0.29	19	84.47	2.62	0.09	85	91.01	0.97	0.12	0.009*
ФАН абс.	30	3.14	0.05	11	3.19	0.34	0.82	55	4.29	0.21	0.0001*	0.02*
сп. Фаг. %	30	65.36	1.48	30	72.9	2.88	0.02*	35	71.31	2.79	0.08	0.54
сп. Фаг. Ч.	30	3.85	0.31	30	8.28	0.24	< 0.0001*	36	8.21	0.19	< 0.0001*	0.77
сп. Фаг. Нейтр.	30	1.9	0.2	30	2.46	0.21	0.06	36	2.55	0.18	0.02*	0.65
ст. Фаг. %	30	84.7	1.89	30	75.47	2.79	0.008*	36	74.75	2.39	0.002*	0.72
ст. Фаг. Ч.	30	8.7	0.81	29	8.27	0.18	0.61	33	8.25	0.15	0.57	0.81
ст. Фаг. Нейтр.	30	2.31	0.25	30	2.58	0.22	0.42	35	2.73	0.22	0.29	0.65
ЦИК ед	30	18.5	0.87	28	77.68	6.57	0.0001*	36	80.08	5.69	0.0001*	0.62
C0 л.ед.	30	6.25	0.35	24	2.45	0.42	< 0.0001*	33	3.20	0.34	< 0.0001*	0.17
C1 л.ед.	30	6.25	0.35	24	2.53	0.43	< 0.0001*	33	4.01	0.37	< 0.0001*	0.01*
C2 л.ед.	30	6.25	0.35	24	3.31	0.38	< 0.0001*	33	3.95	0.31	< 0.0001*	0.19
C3 л.ед.	30	6.25	0.35	24	2.85	0.47	< 0.0001*	33	3.57	0.39	< 0.0001*	0.24
C4 л.ед.	30	6.25	0.35	24	2.50	0.47	< 0.0001*	33	3.56	0.39	< 0.0001*	0.08
C5 л.ед.	30	6.25	0.35	24	3.28	0.38	< 0.0001*	33	4.33	0.36	< 0.0001*	0.06

Примечания: P₀₋₁ – различия между нормативной группой и группой наследственно-обусловленного псориаза (1); P₀₋₂ – различия между нормативной группой и группой больных спорадическим псориазом (2); P₁₋₂ – различия между группой наследственно-обусловленного и группой спорадического псориаза; * - различия статистически значимы (p<0,05)

Отличия от нормативных значений популяций и субпопуляций лимфоцитов при спорадическом и семейном псориазе представлены на рисунке 11.

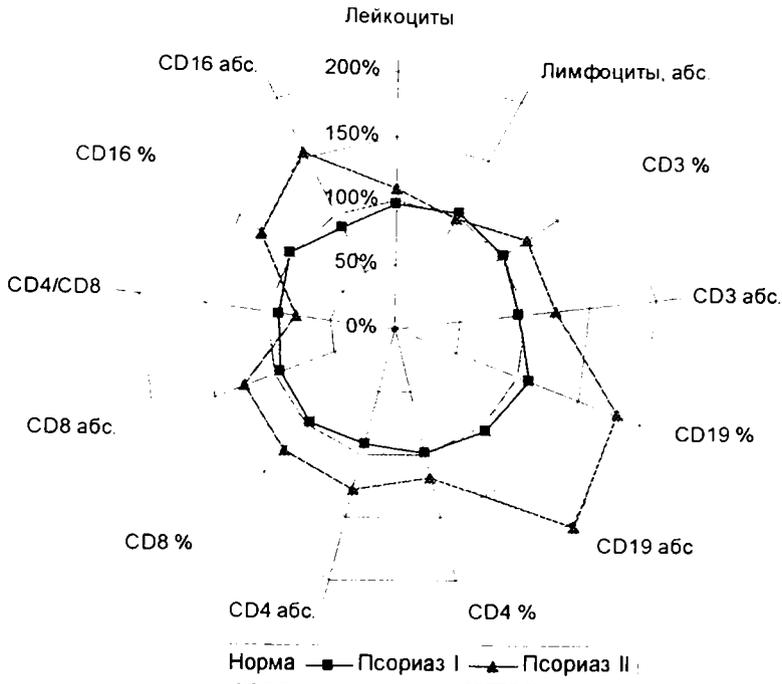


Рисунок 11. Значение показателей популяций и субпопуляций лимфоцитов относительно нормативных данных у больных обоими типами вульгарного псориаза.

Характеризуя иммунологические показатели клеточного звена иммунитета следует отметить, что у больных вульгарным псориазом II типа определялось увеличение числа иммунокомпетентных клеток: относительного содержания лимфоцитов в периферической крови, относительного и абсолютного количества CD3+ лимфоцитов, CD19+ лимфоцитов, CD6+ лимфоцитов, относительного содержания CD4+лимфоцитов, относительного и абсолютного количества CD8+ лимфоцитов относительно нормативных значений.

Высоко достоверным было снижение коэффициента CD 4+/ CD 8+ за счет преимущественного достоверного увеличения количества CD8+ лимфоцитов в отличие от группы больных с псориазом I типа, у которых снижение указанного коэффициента было не столь значительным, поскольку у них не отмечалось увеличения лимфоцитов в субпопуляциях.

Полученные данные характеризовали иммунологический профиль больных со спорадическим типом вульгарного псориаза, при этом были выявлены достоверные отличия этих больных от другой группы вульгарного псориаза – псориаза I типа (семейного). Так, для больных со II типом псориаза было характерно повышение CD3+лимфоцитов, CD19+лимфоцитов относительного и абсолютного числа, относительное значение CD8+лимфоцитов, при I типе псориаза эти изменения оставались в пределах нормативных значений. То же наблюдалось и в отношении абсолютного количества CD16+лимфоцитов.

В нашей работе мы также исследовали показатели фагоцитоза в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза (табл. 12). Характерными были изменения фагоцитарных функций при псориазе обоих типов в сравнении с нормативными данными и графически представлены на рисунке 12.

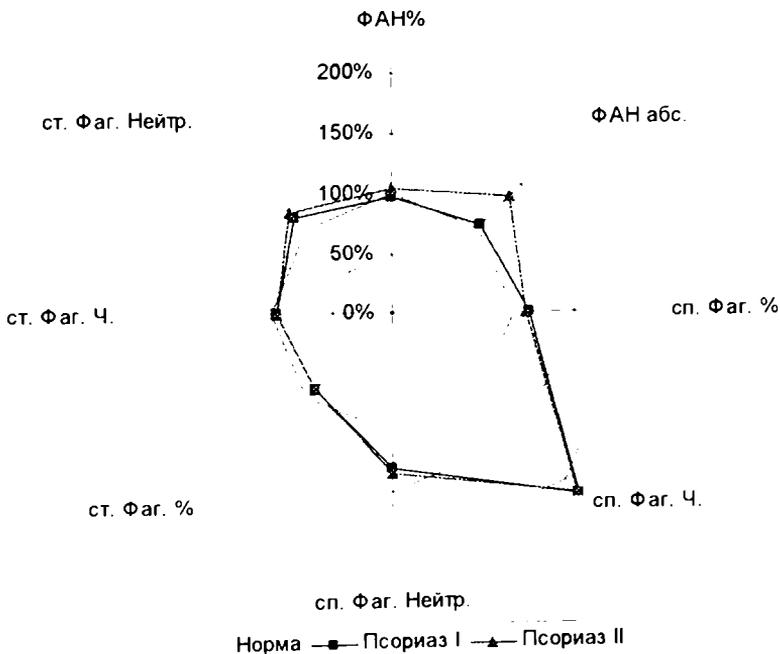


Рисунок 12. Показатели фагоцитоза у больных вульгарным псориазом обоих типов.

У больных спорадическим вульгарным псориазом выявлено увеличение количества и функциональной активности спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов, свидетельствующих об активации нейтрофильного фагоцитоза, поскольку было достоверно снижено относительное число нейтрофилов, участвующих в тестах стимулированного фагоцитоза.

Изменение функциональной активности фагоцитирующих нейтрофилов и отсутствие функционального резерва наблюдалось в обеих группах больных, однако в группе больных псориазом II типа наблюдалось увеличение числа спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов.

Анализируя иммунологические показатели гуморального звена иммунитета у больных вульгарным псориазом обоих типов в сравнении с группой относительно здоровых лиц, нужно отметить, что достоверных отличий по таким параметрам, как концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови, не выявлено. Результаты данного обследования представлены в таблице 13.

Таблица 13

Показатели гуморального звена иммунитета у исследуемых групп больных псориазом I и II типов в сравнении с группой относительно здоровых лиц

Показатель	Группа относительно здоровых лиц			Группа больных с наследственно-обусловленной формой псориаза (I тип)			p_{0-1}	Группа больных со спорадической формой псориаза (II тип)			p_{0-2}	p_{1-2}
	n	M	m	n	M	m		n	M	m		
IgA г/л	30	2.09	0.02	45	2.38	0.17	0.18	129	2.30	0.08	0.22	0.83
IgM г/л	30	1.74	0.02	45	1.56	0.09	0.1	129	1.59	0.06	0.2	0.94
IgG г/л	30	11.86	0.06	45	10.48	0.63	0.08	128	11.33	0.30	0.4	0.17
IgE ME/мл	30	62	11.1	31	175.03	44.77	0.02*	102	200.11	30.68	0.02*	0.55

Примечания: p_{0-1} – различия между нормативной группой и группой наследственно-обусловленного псориаза (1); p_{0-2} – различия между нормативной группой и группой больных спорадическим псориазом (2); p_{1-2} – различия между группой наследственно-обусловленного и группой спорадического псориаза; * - различия статистически значимы ($p < 0.05$)

Обращает на себя внимание повышение концентрации общего иммуноглобулина класса E в сыворотке крови при обоих типах вульгарного псориаза по сравнению с нормативными данными, но в большей степени при

спорадическом псориазе, что может указывать на определенную роль и реактивного механизма в развитии воспалительного процесса у больных с псориазической болезнью.

Нами выявлена следующая зависимость: чем больше была длительность заболевания у больных, тем выше у них определялась концентрация сывороточного иммуноглобулина класса А относительно нормативных значений, что происходит, вероятно, за счет включения компенсаторных механизмов в процессе длительного воспаления кожи и слизистых. Однако при анализе исследуемых групп во время активации процесса, достоверных отличий двух групп больных между собой выявлено не было, но отмечалась тенденция к повышению концентрации иммуноглобулина А в сыворотке крови больных с псориазом II типа (рис. 13).

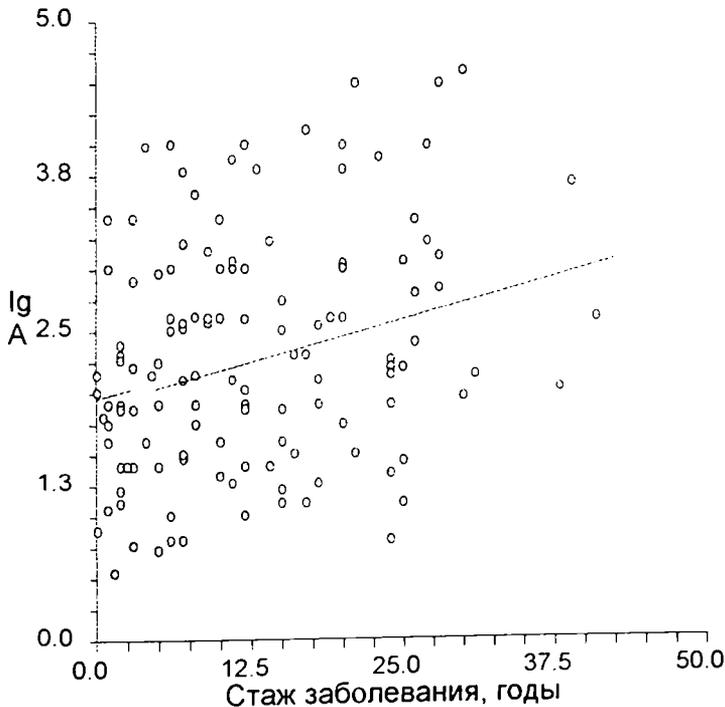


Рис. 13. Зависимость уровня иммуноглобулина класса А от длительности заболевания в группе с псориазом II типа

Концентрация иммуноглобулина М в обеих группах была на уровне тенденции. Также можно отметить, что чем старше были пациенты, тем

меньше значение иммуноглобулина М класса, что свидетельствует об истощении иммунных резервов организма (рис. 14).

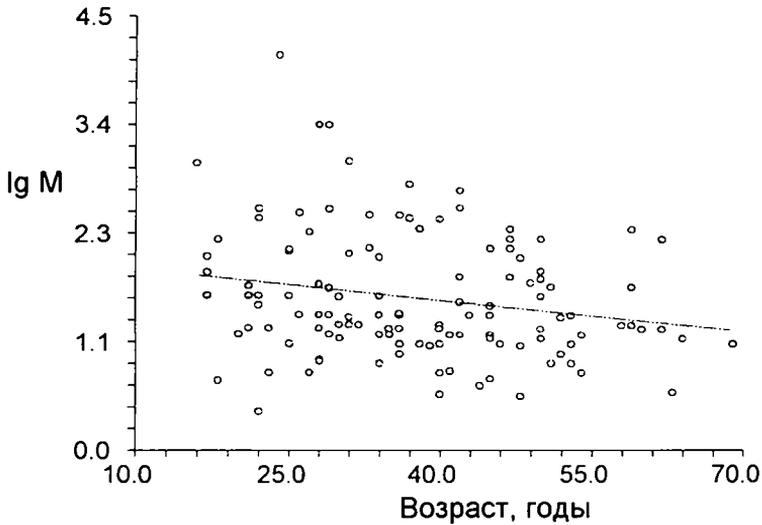


Рис. 14. Зависимость уровня иммуноглобулина класса М от возраста в группе с псориазом II типа

Также, чем больше была длительность заболевания, тем меньше концентрация иммуноглобулинов М класса (рис. 15).

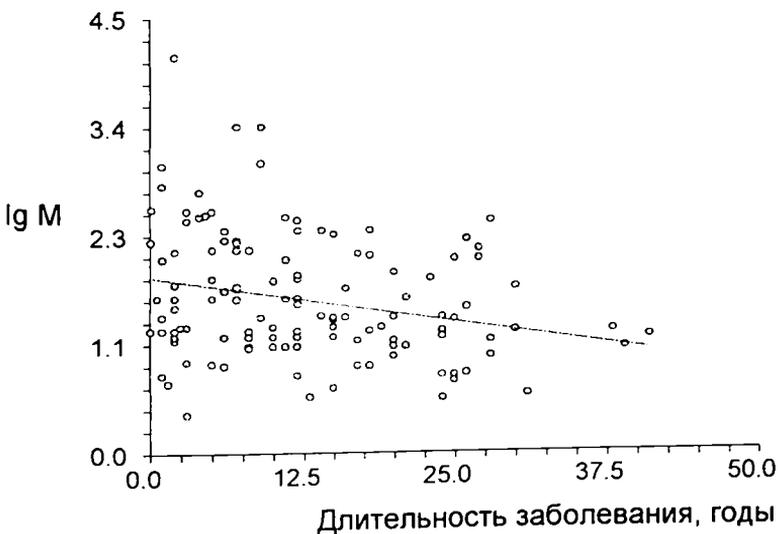


Рис. 15. Зависимость уровня иммуноглобулина класса М от длительности заболевания в группе с псориазом II типа

Концентрация иммуноглобулинов класса G оставалась в пределах нормативных значений у пациентов обоих типов псориаза, что, вероятно, говорит об отсутствии инфекционных процессов у обследуемых больных. Однако, при псориазе I типа отмечалось снижение его концентрации на уровне тенденции.

Таким образом, характерной особенностью больных со спорадическим типом вульгарного псориаза было увеличение числа иммунокомпетентных клеток в популяциях и субпопуляциях, числа фагоцитирующих нейтрофилов, а также более выраженное увеличение концентрации иммуноглобулина класса E в сыворотке крови, что не исключает наличие реактивного механизма в развитии данной патологии.

4.2. Значение аутоиммунных механизмов воспаления в развитии вульгарной спорадической формы псориатической болезни (II тип)

Для выявления наличия аутоиммунных механизмов воспаления при обоих типах псориатической болезни нами были проанализированы следующие иммунологические параметры:

- ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы);
- фракции комплемента;
- определение содержания CD16⁺ лимфоцитов (NK – клетки), CD8⁺-лимфоцитов (Т-цитотоксических) (табл.12);
- содержание органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, причем их спектр был несколько сужен, учитывая данные предшествующих исследований (Филимонкова Н.Н. 2002) (табл.14).

Резкое увеличение ЦИК в сравнении с нормативными значениями было выявлено при обоих типах псориаза.

В группе больных с псориазом I типа циркулирующие иммунные комплексы умеренно коррелировали с возрастом больных ($r = 0,48$) – чем старше был пациент, тем выше значения циркулирующих иммунных комплексов (рис. 16).

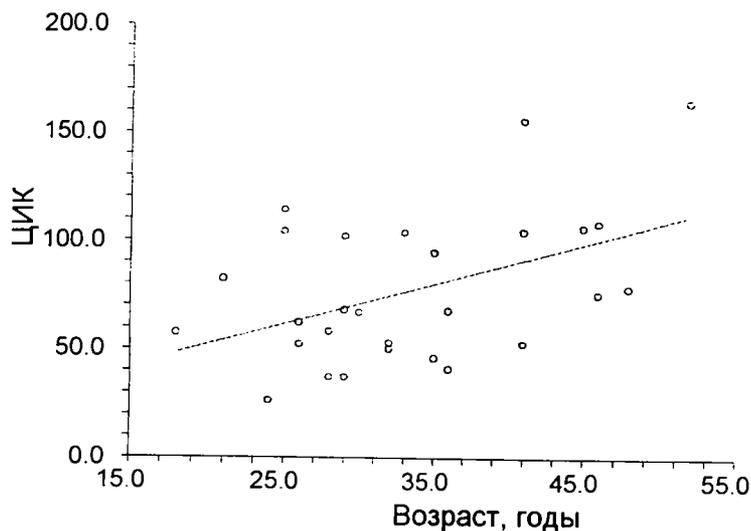


Рис. 16. Зависимость концентрации циркулирующих иммунных комплексов от возраста в группе с псориазом I типа

Анализ фракций комплемента выявил достоверные отличия между псориазом I и II по первой и пятой фракции ($p < 0,05$). При псориазе II типа количественное значение C1 фракции комплемента было достоверно выше ($p < 0,05$), чем при псориазе I типа. Сохранение высокой концентрации фракций комплемента у пациентов с псориазом II типа объясняет, отчасти, торпидное течение, резистентность к проводимой терапии за счет постоянного содержания аутоиммунного фона воспаления, поддерживающего активность патологического процесса.

Об активации цитотоксической активности Т-лимфоцитов свидетельствовало выявление у больных со спорадическим псориазом увеличения абсолютного и относительного количества CD8+лимфоцитов, а также достоверное увеличение CD16+лимфоцитов (NK- клеток) как в сравнении с нормативными значениями этого параметра, так и в отличие от больных с псориазом I типа. Т.е., в группе больных вульгарным псориазом II типа имела место

активация клеточной цитотоксической активности, чего не наблюдалось у больных, страдающих вульгарным псориазом I типа.

Следующие показатели, подтверждающие аутоиммунный патогенез вульгарного псориазического процесса – это наличие концентраций органоспецифических и органонеспецифических аутоантител: к коллагену, мышце сердца, ткани печени, а также к ДНК нативной и денатурированной. Выявление аутоантител проводилось у 107 пациентов с вульгарным псориазом, из них 62 человека с псориазом II типа и 45 человек – с псориазом I типа. Использовался метод ИФА (тест-системы ТОО «Навина», разработанные в институте вакцин и сывороток имени Мечникова И.И.)

В группе спорадического вульгарного псориаза также были выявлены свидетельства активации аутоиммунных механизмов, связанных с антителопродукцией. Результаты исследований представлены в таблице 14.

Таблица 14

Выявляемость тканевых и органных антител в группах с псориазом I и II типа

Тканевые и органные антителы	Псориаз I (n=45)		Псориаз II (n=62)		p-I-II*
	абс.	%	абс.	%	
ДНК нативная	1	2,6	16	25,8	0,001
ДНК денатурированная	0	0	7	11,2	0,02
Коллаген	2	5,3	3	4,82	0,99
Печень	4	7,9	7	11,2	0,76
Сердце	6	13,2	12	19,3	0,45

Примечание: * различия между группами рассчитаны с использованием точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Спектр выявляемости аутоантител при псориазе II типа значительно отличался от такового при псориазе I типа. Чаще всего в обеих группах выявлялись аутоантитела к антигенам сердечной мышцы, причем при псориазе II типа – в 19,3% случаев, что несколько больше, чем при псориазе I типа – 13,2% от группы. Обращало на себя внимание значительное число больных с диагностически значимыми концентрациями аутоантител в сыворотке крови к нативной ДНК в группе больных с псориазом II типа, что составило чет-

верть всех больных исследуемой группы (25,8 %), к денатурированной ДНК – 11,2 % , а также к антигенам ткани печени при псориазе II типа у каждого пятого больного (11,2 %) и в 7,9 % случаев при псориазе I типа. Данные результаты были получены у 22 больных псориазом II типа и у 8 человек, страдающих наследственно-обусловленным псориазом (35,48 % и 17,7 % - соответственно). Диагностически значимые концентрации по 1 или 2 аутоантителам выявлено в равной степени у больных псориазом I и II типов, одновременное выявление 3 и 4 аутоантител в 2,5 раза чаще в группе больных псориазом II типа (31,8 %) против аналогичных показателей в группе больных семейным псориазом (12,5 %). Обращает внимание одновременное опеределение диагностически значимых концентраций 4 аутоантител, а именно: к ДНК-нативной, ДНК-денатурированной, к тканям печени и миокарда у 4 больных (18,18%) со спорадическим псориазом и не было выявлено при псориазе I типа. Выявление органонеспецифических аутоантител к ДНК-нативной без органоспецифических аутоантител в группе больных псориазом II типа составило 22,7 %, при наследственно-обусловленном типе не обнаружено. Анализируя возрастной состав обследуемых больных, была выявлена высокая концентрация аутоантител к антигенам сердечной мышцы у больных трудоспособного возраста (от 20 до 50 лет) в подавляющем большинстве случаев (86,2 %). Однако, эти пациенты не предъявляли жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы.

Следует отметить, что течение псориатического процесса у пациентов с повышенными титрами аутоантител к различным органоспецифическим и органонеспецифическим антигенам (в нашем случае – это псориаз II типа) отличалось упорным вялотекущим характером, с практически отсутствующими ремиссиями и резистентностью к проводимой терапии.

Как известно, выработка небольшого количества аутоантител характерна и для здорового организма и может быть вариантом нормы, увеличение количества аутоантител выше нормативных, то этот факт может быть ранним диагностическим признаком патологии данного органа. Вероятно, при прове-

дении соответствующей терапии (иммунореабилитация как патогенетическое лечение) может снижаться риск развития заболевания в этом органе или системе.

Таким образом, в ходе проведенных нами исследований были выявлены достоверные отличия иммунологических параметров в группах больных с псориазом I и II типов как между собой, так относительно нормативных данных.

Получены доказательства выраженной аутоиммунной активности у больных с вульгарным псориазом II типа с участием как клеточных, так и гуморальных механизмов развития аутоиммунного воспаления.

Получены подтверждения того, что псориаз без наследственной отягощенности – это системное заболевание с аутоиммунным механизмом в иммунопатогенезе и поражением не только кожи, но и внутренних органов, что требует пристального внимания и наблюдения врачей смежных специальностей для предупреждения развития аутоиммунной патологии.

4.3. Особенности цитокинового профиля у пациентов с вульгарным псориазом II типа

Известно, что в норме цитокины в сыворотке крови не должны определяться. Появление их указывает на воспалительный процесс. В настоящее время граница между понятиями провоспалительные и противовоспалительные цитокины несколько стерта, поскольку в различных условиях одни и те же цитокины могут выполнять функции как провоспалительные, так и противовоспалительные (Симбирцев А.С., 2002).

Учитывая результаты предыдущих исследований и возможности антицитокиновой терапии, нами были определены следующие цитокины в сыворотке крови больных: ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-1га.

Для выполнения поставленной задачи было сформировано две группы. Первая – больные спорадическим псориазом (псориаз II типа), состоящая из

50 человек (28 мужчин и 22 женщины) и вторая группа больных наследственно-обусловленным (псориаз I типа), в ней обследовалось 43 человека, в том числе 26 мужчин и 17 женщин. Все больные имели вульгарную форму псориаза, протекающую без осложнений. Длительность заболевания от 10 до 15 лет.

ИЛ-1 β был выявлен в сыворотке крови у 44 больных в группе спорадического псориаза и у всех 43 человек из группы с наследственно-обусловленным псориазом, при этом превышение нормативного значения 40,5 пг/л наблюдалось у 50% больных с псориазом I типа и у 10% больных с псориазом II типа значительное превышение (из 5 человек: у двух больных уровень указанного цитокина составил 49 пг/л и 275 пг/мл - соответственно, у трех - более 1000 пг/мл) (рис. 17).

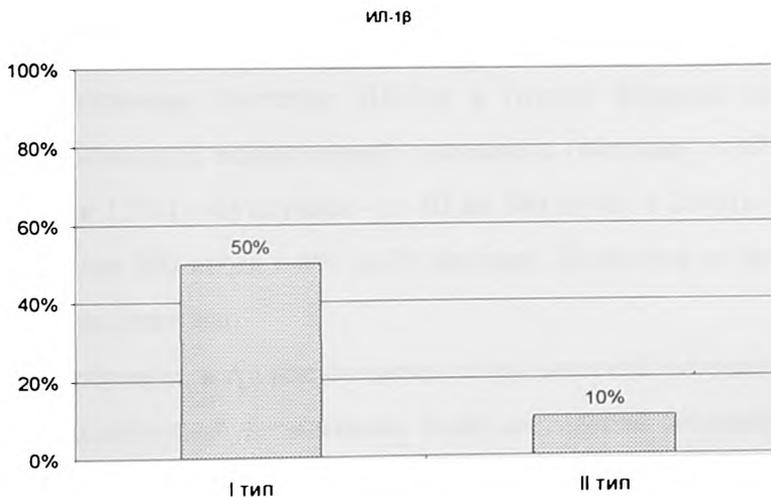


Рис. 17. Частота выявления концентраций ИЛ-1 β , превышающих нормативное значение в зависимости от типа псориаза

Уровень ФНО- α у пациентов в группе псориаза I типа превышал 50 пг/мл (нормативное значение) в 100% случаев. В группе псориаза без указания наследственности значение ФНО - α превышало лишь в одном случае (2%) (рис. 18).

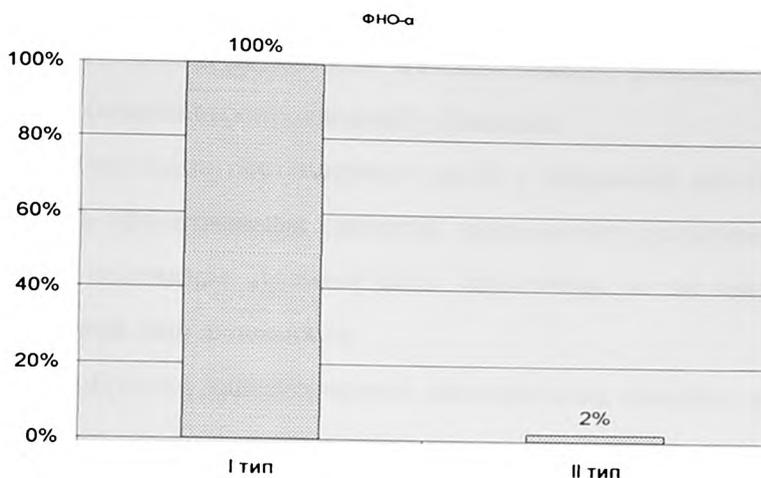


Рис. 18. Частота выявления концентраций ФНО-α, превышающих нормативное значение в зависимости от типа псориаза

В динамике данный показатель оставался без изменений в обеих группах.

Количественное значение ИЛ-1га в группе больных спорадическим псориазом превышало нормативный показатель (40 пг/мл) в 36% (n=18) случаев, причем в 12% (n=6) случаев - от 40 до 100 пг/мл, в 20% (n=10) от 100 до 500 пг/мл, более 500 пг/мл в 4% (n=2) случаев. Динамики на фоне применяемой терапии не отмечено.

Таким образом, в группе больных спорадической псориазом по сравнению с наследственно-обусловленным была достоверно снижена цитокиновая циркуляция в периферической крови, что может служить еще одним объяснением длительного воспалительного процесса, торпидного к традиционным терапевтическим мероприятиям. Этот факт может свидетельствовать о низкой функциональной активности клеток иммунной системы при псориазе II типа, что обуславливает необходимость иммуномодулирующих воздействий, задачами которых должны стать:

1. Повышение функциональной активности иммунокомпетентных клеток.
2. Снижение цитотоксической и киллерной активности лимфоцитов.

3. Повышение эффективности фагоцитарных функций нейтрофилов.
4. Повышение эффективности терапевтического комплекса, выражающегося в снижении активности воспалительного процесса и уменьшении интоксикационных проявлений у больных.

Для выполнения поставленных задач в указанной категории больных не могут быть эффективными средства, традиционно применяемые для лечения больных псориазом. Должны быть исключены, в том числе, и средства цитостатической направленности.

Таким образом, характеристика цитокинового профиля у исследуемых больных имеет важное клиническое и диагностическое значение, поскольку позволяет не только оценить характер патологических процессов у них, но и обосновать патогенетические терапевтические подходы у данной категории больных.

Глава 5. Сравнительная характеристика эффективности методов терапии больных вульгарным псориазом II типа.

Проблема лечения псориазической болезни до настоящего времени остается актуальной ввиду торпидности заболевания к терапии и необходимости индивидуального подхода к выбору терапевтической тактики, разработке новых эффективных методов. Существующие схемы лечения отличаются значительным разнообразием и недостаточной эффективностью.

В результате клинического, иммунологического, математического отбора нами была выделена группа из 28 человек. Возраст больных от 25 до 45 лет, в примерно равном соотношении мужчин и женщин. У всех больных был диагностирован распространенный вульгарный монетовидный псориаз. 7 (25,0%) больных и раньше получали традиционную терапию с хорошим эффектом, у 12 (42,8 %) больных она оказалась малоэффективной последние 2-3 года, у 8 человек (28,6 %) появилась соматическая патология, которая оказалась противопоказанием к проведению ведущих методов терапии. При обследовании больных данной группы выявлена следующая сопутствующая патология: гипертоническая болезнь у 6 (21,4%) больных, у 7 человек (25,0%) - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, у 6 (21,4 %) больных - патология малого таза (фибромиома матки, эндометриоз), заболевания щитовидной железы диагностирована у 2 (7,1 %) пациентов, у одного (3,6 %) больного выявлен хронический гепатит. Данные заболевания являются противопоказанием к назначению патогенетических методов терапии псориазической болезни, таких как фотохимиотерапия, лечение ароматическими ретиноидами и цитостатиками.

В наших исследованиях были использованы две терапевтические модели при лечении больных со sporadическим псориазом:

- 1) Комплекс традиционного лечения – 14 человек;

- 2) Курс иммуномодулирующего препарата полиоксидония в ректальных суппозиториях по 6 мг (всего 10 введений на курс) в составе традиционного комплекса – 14 человек.

Указанные лечебные программы включали как схемы, активно применяемые в настоящее время в терапии псориазической болезни, так и относительно новый метод иммуотропного воздействия. Используемые нами схемы включали лекарственные препараты, воздействующие на основные патологические процессы при псориазе: устранение воспаления, подавление пролиферативной активности эпителиоцитов, нормализацию нарушений их дифференцировки.

Традиционная терапия включала дезинтоксикационную терапию, энтеральную сорбцию, коррекцию обменных нарушений (препараты кальция, натрия, витамины, микроэлементы), антигистаминные средства, препараты, влияющие на микроциркуляцию, коррекцию психогенных нарушений, средства наружной терапии.

Учитывая выявленные иммунологические нарушения, характеризующие данный тип псориаза, и успешный опыт применения препарата полиоксидоний в предыдущих исследованиях (Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А., 2002), был проведен модифицированный курс лечения этим препаратом в ректальных суппозиториях по следующей схеме: первые пять дней ежедневно по одной свече в дозе 6 мг, затем по одной свече через день №5. Полиоксидоний является синтетическим препаратом, обладающим мягким иммуномодулирующим действием, в основе которого лежит прямая активация фагоцитоза и антителообразования, препарат обладает мембраностабилизирующим эффектом, его антитоксическое действие определяется полимерной природой препарата, а не результатом стимуляции иммунных клеток. Критериями эффективности методов терапии были:

- 1) Изменения клинических проявлений, оцениваемые с помощью индекса PASI;
- 2) Динамика иммунологических параметров в процессе терапии (через 3-4 недели от начала лечения);
- 3) Сокращение дней нетрудоспособности;

- 4) Количество последующих рецидивов в течение 2,5 лет;
- 5) Сроки ремиссии;
- 6) Случаи инвалидизации в период после проведенного лечения.

Клиническая оценка эффективности проведенной терапии проводилась по значению индекса PASI. Наблюдалось снижение индекса в обеих группах, однако степень его была различной: в группе традиционного терапевтического комплекса в 2 раза, получивших полиоксидоний - в 5-6 раз (различия статистически значимы, $p < 0,05$). Таким образом, удалось значительно сократить пребывание в стационаре, тем самым снизилось количество дней нетрудоспособности у больных, получивших иммуноотропный препарат.

Динамика иммунологических параметров при проведении традиционного терапевтического комплекса представлена в таблице 15.

Таблица 15

Иммунологические параметры в группе больных вульгарным псориазом II типа с традиционным лечением в динамике терапии (n=14)

Показатель	До лечения, M±m	После лечения, M±m	<i>p</i>
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5.49±0.308	5.8±0.349	0,45
Эозинофилы %	0.18±0.057	0.23±0.081	0,50
Нейтрофилы п/я %	0.22±0.055	0.15±0.032	0,11
Нейтрофилы с/я %	3.46±0.571	2.78±0.308	0,11
Моноциты %	0.38±0.066	0.34±0.049	0,96
Лимфоциты %	27.75±1.109	36.75±3.614	0,07
Лимфоциты, абс.	2.09±0.185	2.17±0.197	0,68
CD3+ лимфоциты, %	37.15±5.47	34.9±3.98	0,58
CD3+ лимфоциты, абс.	0.64±0.098	0.69±0.116	0,58
CD19+ лимфоциты, %	18.3±2.19	14.85±2.787	0,11
CD19+ лимфоциты, абс.	0.38±0.062	0.35±0.068	0,96
CD4+ лимфоциты, %	19.4±2.193	19.7±3.947	0,68
CD4+ лимфоциты, абс.	0.34±0.038	0.39±0.089	0,84
CD8+ лимфоциты, %	20.4±2.188	20.55±1.446	0,99
CD8+ лимфоциты, абс.	0.38±0.051	0.42±0.051	0,33
CD4 / CD8	1.05±0.134	0.96±0.164	0,48
CD16+ лимфоциты, %	19±4.163	23.67±8.762	0,99
CD16+ лимфоциты, абс.	0.42±0.008	0.38±0.136	0,65
Ig A г/л	2.11±0.219	2.07±0.394	0,57
Ig M г/л	1.79±0.224	1.24±0.157	0,05*
Ig G г/л	10.89±0.791	7.41±1.12	0,007*
Ig E МЕ/л	199.45±86.191	245.5±103.291	0,11

Примечание: *p* – уровень значимости различий между показателями до лечения и после лечения; * - различия статистически значимы ($p < 0,05$). Изменения на уровне тенденции ($p < 0,1$).

Группа больных, получивших традиционный терапевтический комплекс, составила 14 человек. При анализе показателей гуморального звена иммунитета выявлено достоверное снижение концентрации иммуноглобулина класса М с $1,79 \pm 0,22$ до $1,24 \pm 0,16$ г/л в сыворотке крови ($p < 0,05$), а также достоверное понижение концентрации иммуноглобулина класса G в сыворотке крови с $10,89 \pm 0,79$ до $7,41 \pm 1,12$ г/л ($p < 0,05$).

Отмечалась тенденция к увеличению числа лимфоцитов, абсолютного числа CD8+ лимфоцитов.

В таблице 16 представлены иммунологические показатели аутоиммунного воспаления в группе больных спорадическим вульгарным псориазом в группе традиционного лечения в динамике терапии.

Таблица 16

Иммунологические показатели аутоиммунного воспаления в группе больных вульгарным псориазом II типа с традиционным лечением в динамике терапии (n=14)

Показатель	До лечения, M±m	После лечения, M±m	p
Антитела к нат. ДНК индекс	0.71±0.129	0.58±0.061	0,16
Антитела к ден. ДНК индекс	0.58±0.093	0.56±0.068	0,94
А/тела к коллагену индекс	0.49±0.09	0.48±0.125	0,94
А/тела к ткани печени индекс	0.99±0.232	0.53±0.084	0,08
А/тела к миокарду индекс	0.92±0.163	0.71±0.087	0,23
C0 л.ед.	2.73±1.153	2.48±0.514	0,99
C1 л.ед.	2.98±1.41	3.88±0.225	0,58
C2 л.ед.	2.98±1.045	3.4±0.832	0,72
C3 л.ед.	1.68±1.166	2.7±0.467	0,36
C4 л.ед.	2.2±1.324	3.73±0.333	0,14
C5 л.ед.	2.38±1.139	3.53±0.829	0,47
Лизоцим г/л	10.65±2.688	12.63±2.321	0,07
ЦИК ед.	86.14±14.133	67.29±5.834	0,31

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями до лечения и после лечения; * - различия статистически значимы ($p < 0,05$). Изменения на уровне тенденции - ($p < 0,1$).

При анализе иммунологических показателей аутоиммунного воспаления отмечалась тенденция к увеличению содержания лизоцима с $10,65 \pm 2,69$ до $12,63 \pm 2,32$ г/л. Также выявлена тенденция к уменьшению концентрации в сыворотке крови аутоантител к ткани печени.

Анализ показателей фагоцитоза в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза в группе больных спорадическим вульгарным псориазом, получивших традиционный терапевтический комплекс, не выявил достоверных изменений фагоцитарных реакций, результаты обследования представлены в таблице 17.

Таблица 17

Показатели фагоцитоза в группе больных вульгарным псориазом II типа с традиционным лечением в динамике терапии (n=14)

Показатель	До лечения, M±m	После лечения, M±m	p
ФАН, %	86.67±5.925	97.67±1.453	0,17
сп. фаг.н., %	63.13±3.916	71±4.971	0,16
сп. фаг. ч.	7.91±0.382	8.66±0.338	0,33
сп. фаг.н.	2.2±0.284	1.9±0.154	0,26
ст. фаг.н., %	72.38±4.403	68.63±3.565	0,44
ст. фаг. ч.	8.56±0.305	8.5±0.296	0,74
ст. фаг.н.	2.74±0.739	1.97±0.301	0,18

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями до лечения и после лечения; * - различия статистически значимы ($p < 0,05$). Изменения на уровне тенденции – ($p < 0,1$).

Таким образом, в данной группе больных псориазом (без наследственной отягощенности) не было получено ответа на традиционные терапевтические мероприятия в виде снижения воспалительной активности, об этом свидетельствовал неизменный уровень концентрации и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Это доказывает низкую эффективность используемого терапевтического комплекса, не учитывающего патогенетическую сущность заболевания, а представляющий собой лишь симптоматическое воздействие.

Традиционный терапевтический комплекс с включением иммуностропного препарата полиоксидония был проведен в группе, состоящей также из 14 больных спорадическим псориазом.

Показания к назначению иммуностропного препарата:

- 1) распространенный вульгарный псориаз
- 2) непрерывно - рецидивирующее течение псориазического процесса;

3) торпидность к проводимой ранее терапии;

При анализе иммунологических параметров в группе больных, получивших наряду с традиционным комплексом полиоксидоний, выявлен больший спектр достоверных отличий на фоне проведенной терапии, чем при терапии без иммуностропного препарата (табл. 18).

Таблица 18

Иммунологические параметры у больных вульгарным псориазом II типа, получивших полиоксидоний в комплексе традиционной терапии в динамике (n=14)

Показатель	До лечения, M±m	После лечения, M±m	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6.6±0.514	6.52±0.588	0,86
Эозинофилы %	0.25±0.057	0.18±0.066	0,34
Нейтрофилы п/я %	0.31±0.155	0.16±0.029	0,50
Нейтрофилы с/я %	3.56±0.382	3.35±0.467	0,54
Моноциты %	0.4±0.08	0.63±0.13	0,19
Лимфоциты %	34.17±3.41	37.17±4.293	0,29
Лимфоциты, абс.	1.91±0.248	2.16±0.298	0,40
CD3+ лимфоциты, %	37.46±4.225	40.43±4.551	0,38
CD3+ лимфоциты, абс.	0.79±0.212	0.73±0.181	0,88
CD19+ лимфоциты, %	16.68±2.03	15.43±2.067	0,51
CD19+ лимфоциты, абс.	0.36±0.08	0.36±0.057	0,94
CD4+ лимфоциты, %	20.21±2.849	22.46±3.21	0,60
CD4+ лимфоциты, абс.	0.46±0.145	0.4±0.097	0,69
CD8+ лимфоциты, %	21.89±2.88	21±2.679	0,59
CD8+ лимфоциты, абс.	0.46±0.125	0.42±0.128	0,88
CD4 / CD8	1.01±0.18	1.14±0.189	0,88
CD16+ лимфоциты, %	27.6±5.853	26.2±3.865	0,59
CD16+ лимфоциты, абс.	0.82±0.357	0.84±0.349	0,99
Ig A г/л	2.53±0.305	1.89±0.27	0,09
Ig M г/л	1.66±0.146	1.42±0.256	0,22
Ig G г/л	10.4±1.317	8.42±0.948	0,25
Ig E ME/л	222.38±110.365	159.23±72.28	0,91

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями до лечения и после лечения; * - различия статистически значимы ($p < 0,05$). Изменения на уровне тенденции ($p < 0,1$).

Анализ показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных вульгарным спорадическим псориазом не выявил достоверно значимых изменений иммунологических параметров.

Выявлены достоверные изменения некоторых показателей аутоиммунного воспаления в группе больных вульгарным псориазом II типа, получив-

ших полиоксидоний в составе традиционного комплекса. Результаты обследования представлены в таблице 19.

Таблица 19

Иммунологические показатели аутоиммунного воспаления у больных вульгарным псориазом II типа, получивших полиоксидоний в комплексе традиционной терапии в динамике (n=14)

Показатель	До лечения, M±m	После лечения, M±m	p
Антитела к нат. ДНК индекс	0.7±0.095	0.81±0.105	0,33
Антитела к ден. ДНК индекс	0.65±0.082	0.6±0.081	0,55
А/тела к коллагену индекс	0.53±0.097	0.52±0.2	0,40
А/тела к печ. ткани индекс	0.84±0.12	0.52±0.074	0,05*
А/тела к миокарду индекс	0.97±0.14	0.64±0.079	0,10
ФАН, %	94.57±2.525	92.71±1.491	0,50
сп. фаг.н., %	73.22±6.794	71.67±4.964	0,95
сп. фаг. ч.	8.25±0.474	8.8±0.28	0,44
сп. фаг.н.	2.52±0.404	2.38±0.396	0,68
ст. фаг., %	76.33±5.236	68.11±5.499	0,24
ст. фаг. ч.	7.95±0.356	8.86±0.167	0,04*
ст. фаг.н.	2.62±0.343	2.32±0.451	0,77
C0 л.ед.	3.4±0.732	3.2±0.88	0,58
C1 л.ед.	4.64±0.804	2.89±0.759	0,03*
C2 л.ед.	4.98±0.658	3.65±0.322	0,04*
C3 л.ед.	4±0.722	3.45±0.544	0,62
C4 л.ед.	4.31±0.74	3.5±0.608	0,26
C5 л.ед.	5.03±0.653	3.03±0.652	0,08
Лизоцим г/л	7.45±0.15	9.55±0.55	0,18
ЦИК ед.	72.7±5.972	80.5±14.162	0,48

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями до лечения и после лечения; * - различия статистически значимы ($p < 0,05$). Изменения на уровне тенденции ($p < 0,1$).

Как следует из таблицы 19, 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 $0,64 \pm 0,079$.

Выявлено достоверное уменьшение концентрации C1- и C2- фракций комплемента с $4,64 \pm 0,80$ до $2,89 \pm 0,759$ и $4,98 \pm 0,66$ до $3,65 \pm 0,322$ лог. ед.- соответственно ($p < 0,05$), а также C5 - фракции комплемента на уровне тенденции, что может свидетельствовать о снижении актуальности классического пути активации комплемента в процессе лечения.

Анализ показателей фагоцитоза в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза у больных вульгарным спорадическим псориазом, получив-

шим иммуностропный препарат полиоксидоний в составе традиционного метода лечения выявил большой спектр достоверно изменившихся показателей.

Результаты данного обследования представлены на таблице 20.

Таблица 20

Показатели фагоцитоза в группе больных вульгарным псориазом II типа, получивших полиоксидоний в комплексе традиционной терапии в динамике (n=14)

Показатель	До лечения, M±m	После лечения, M±m	p
ФАН, %	94.57±2.525	92.71±1.491	0,50
сп. фаг.н., %	73.22±6.794	71.67±4.964	0,95
сп. фаг. ч.	8.25±0.474	8.8±0.28	0,44
сп. фаг.н.	2.52±0.404	2.38±0.396	0,68
ст. фаг., %	76.33±5.236	68.11±5.499	0,24
ст. фаг. ч.	7.95±0.356	8.86±0.167	0,04*
ст. фаг. н.	2.62±0.343	2.32±0.451	0,77

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями до лечения и после лечения; * - различия статистически значимы ($p < 0,05$). Изменения на уровне тенденции ($p < 0,1$).

Примечание к таблицам 17, 18, 20, 21:

ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов,

сп. фаг.н. – абсолютное количество спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов,

сп. фаг.н., % - относительное количество спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов,

ст. фаг.н. – абсолютное количество стимулированных фагоцитирующих нейтрофилов,

ст.фаг.н., % - относительное количество стимулированных фагоцитирующих нейтрофилов,

сп. фаг. ч. - фагоцитарное число в тестах спонтанного фагоцитоза,

ст.фаг.ч. – фагоцитарное число в тестах стимулированного фагоцитоза,

C0 – C5 – фракции комплемента,

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Выявлено достоверное увеличение стимулированного фагоцитарного числа в тестах стимулированного фагоцитоза с $7,95 \pm 0,36$ до $8,86 \pm 0,17$ ($p < 0,05$), что говорит о нормализации функциональной активности нейтрофильного фагоцитоза, выражающегося в повышении фагоцитарной активности этих клеток (фагоцитирующих нейтрофилов).

Таким образом, спектр изменений иммунологических параметров в группе больных, получивших лечение иммуностропным препаратом полиоксидонием в составе традиционного терапевтического комплекса, свидетельствует о снижении активности патологического процесса, коррекции имев-

ших место нарушений фагоцитарных реакций и аутоантителопродукции, что привело к купированию воспалительного процесса.

После проведенного лечения полиоксидонием отмечалась ремиссия кожного процесса в среднем от 8 до 10 месяцев, в отличие от больных, получивших традиционный терапевтический комплекс, у которых процесс купировался всего лишь на 3-4 месяца.

В дальнейшем, за два года и шесть месяцев наблюдения в группе больных, получивших традиционное лечение, заболевание рецидивировало 3 раза у 1 больного, 2 раза в год у 10 человек, 1 раз в год у 2 человек, что составило 92,8 %. В группе больных, получивших иммуностропный препарат у 4 больных (28,6 %): у 1 больного было 3 рецидива, у 3 больных был 1 рецидив. В группе больных, получивших традиционную терапию в период обострения, дебютировал артрит у 2 больных, у 1 больного вульгарный псориаз осложнился эритродермией.

Случаев оформления группы инвалидности не было зарегистрировано.

Таким образом, анализ двух терапевтических комплексов показал меньшую эффективность традиционного метода терапии больных псориазом II типа, по сравнению с комбинированным методом, включающим полиоксидоний.

Проведение иммуностропной терапии с применением полиоксидония позволило нам получить удовлетворительный клинический эффект и патогенетически адекватный иммунный ответ. Полиоксидоний, являясь безопасным для больного препаратом в виду отсутствия побочных реакций, может назначаться в амбулаторных условиях в ректальных суппозиториях без проведения предварительного дорогостоящего иммунологического исследования, а путь введения препарата исключает нарушение целостности кожного покрова, т.е. выступает как неинвазивный метод, что является еще одним несомненным преимуществом этого метода терапии.

В практической деятельности дерматологов часто встречаются больные с вульгарным псориазом, имеющие абсолютные и относительные противопо-

казания к проведению эффективных методов терапии данного заболевания, таких как, фотохимиотерапия, лечение ароматическими ретиноидами и цитостатиками. Нами предположен эффективный метод терапии для данной категории больных, что доказано динамикой клинических и иммунологических параметров у них.

Проведенные исследования позволили нам сформировать алгоритм врачебной тактики для оказания амбулаторной и стационарной терапевтической помощи больным вульгарным псориазом II типа (спорадическим), независимо от стадии активности патологического процесса (приложение № 2). При этом более предпочтительным является метод лечения с использованием иммуностропных воздействий полиоксидония – метод патогенетически обоснованной терапии, применение которой оказывается эффективным и безопасным, даже в стадии активности воспалительного процесса, являющейся противопоказанием для многих препаратов иммуностропной направленности.

Заключение

Псориаз – это мультифакториальное генетически детерминированное хроническое заболевание с поражением кожного покрова и суставов, с частыми рецидивами, неконтролируемым доброкачественным ростом эпидермиса, преобладанием аутоиммунного механизма в иммунопатогенезе (Мордовцев В. Н. и соавт., 1991; Родионов А. Н., 1998; Christophers E., 1997 и др.).

Разнообразные проявления псориаза выводят его за границы только дерматологической проблемы, поскольку болезнь вмешивается во все аспекты повседневной жизни (Kruger G., et al. 2001).

Для лечения псориаза используются многочисленные методы, направленные на уменьшение тяжести проявлений и их психосоциального воздействия. Стоимость стандартного лечения псориаза очень существенна, в США, например, в настоящее время оценивается от 1,6 до 3,2 миллиарда долларов в год (Sander H. M. et al., 1993).

XXI век рассматривается исследователями как век «генетики псориаза», изучая этиопатогенез псориаза, особое внимание уделяется наследственному фактору (Elder J. T., Nair R. P., Henseler T., 2001). По данным некоторых исследователей частота семейного псориаза колеблется от 8,4% до 33% (Довжанский С. И., Утц С. Р., 1992) в разных регионах.

Различия в степени значимости роли генетического компонента в развитии заболевания, отмечаемые в течение многих лет, а также наличие двух возрастных пиков заболеваемости, позволили выдвинуть гипотезу о существовании двух типов псориаза, отличающихся ролью наследственного фактора и возрастом начала заболевания (Henseler T., Christophers E., 1985; Groth-Tittmann J. et al., 1989, Barker J. N. W. N., 1991; Schmith-Egenolf M. et al., 1993; Rahman P., 2000; Stuart R., 2002).

Исследователями P. Rahman, C. T. Schentag, M. Beaton и другими в 2000 году были выявлены достоверные различия по возрасту дебюта и проявлениями псориазической артропатии при сравнении семейного и спорадического псориаза.

В клинических аспектах псориаза в настоящее время выделяются не прогнозируемое течение заболевание с частым развитием атипичных форм, осложнений в течение кожного процесса (эритродермия, пустулизация, экссудация, артрит), экстрадермальным поражением. Среди различных клинических форм наиболее распространенным является вульгарный псориаз с неосложненным течением. В последние годы увеличивается число больных, течение заболевания у которых отличается резистентностью к проводимой терапии. Учитывая наш опыт, особенно трудно курабельными оказываются случаи, при которых не удастся выявить наследственную отягощенность по этому заболеванию.

Это обусловило проведение нашего исследования, направленного на изучение вульгарной формы псориаза с неосложненным течением, как одной из самых распространенных. В ходе решения поставленных задач данной научно-исследовательской работы проведено клинико-анамнестическое исследование, генеалогическое и комплексное лабораторное обследование 174 человек с вульгарным псориазом, протекающим без осложнений. На основании полученных данных заполнялись стандартизованные карты и создавалась электронная база данных.

Для выяснения распределения вышеуказанных типов псориаза (I и II) среди госпитализированных в дерматологическое отделение клиники НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии нами был проведен ретроспективный анализ 687 историй болезни больных псориазом обоими типами с 1993 по 2002 год и представлен на рисунке 19.

Доля спорадического псориаза значительно снизилась к 1999 году (27,2%), а в последние годы относительная частота спорадического псориаза (псориаз II типа – без указания на наследственную отягощенность в анамнезе) в общей структуре заболевания несколько повысилась и стабилизировалась. Так, в период с 2000 по 2002 год доля спорадического псориаза составила 47,2 % и 49,3 % соответственно.



Рис. 19. Распределение относительной частоты псориаза I и II типов среди больных, обследованных в УрНИИДВиИ с 1993 по 2002 гг.

Комментируя полученные данные, следует отметить значительную осведомленность обследованных нами больных по поводу наличия псориаза у родственников, что подтвердилось при проведении генеалогического исследования.

По данным литературы дебют псориатической болезни без указания на наследственность приходится на возраст от 40 лет и старше (Myers A., Lakey R., Cawston T.E. et al, 2004; Pyo C.W., Hur S.S., Kim Y.K. et al, 2003; Zhang X., Wang H., Te-Shao H. et al, 2002). В нашем исследовании сроки дебюта сдвигались к более молодому возрасту (рис. 20).

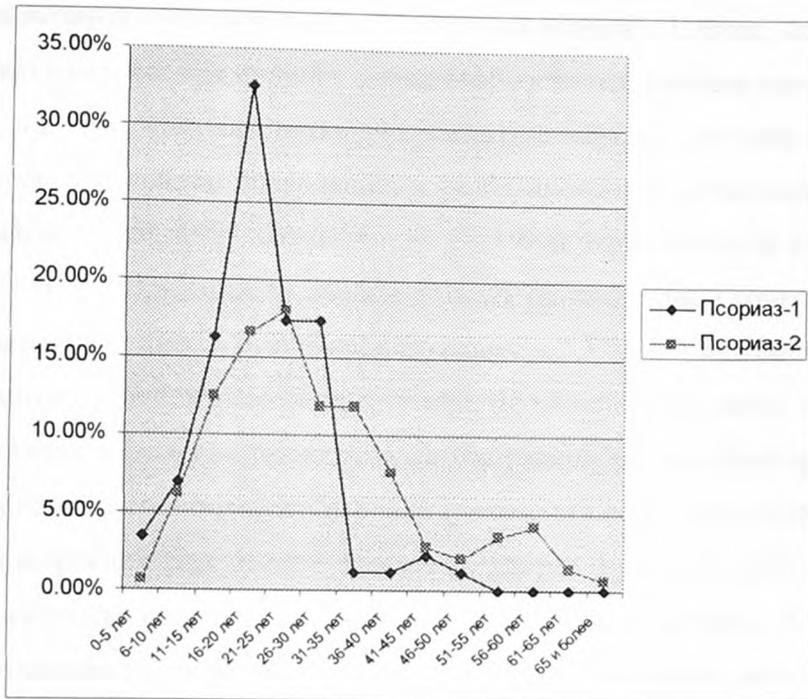


Рис. 20. Распределение по возрасту начала заболевания в группах больных с псориазом I и псориазом II типов

В первые 5 лет жизни у больных исследуемых групп спорадический псориаз возник у одного пациента (0,8%), в возрасте от 6 до 10 лет - в 6,2% (n = 1) случаев, далее в возрасте с 11 до 35 лет равномерно в пределах 70,5 % (n = 91) случаев от всех исследуемых больных. Псориаз I типа также начинался с раннего возраста и у 41 (80,3 %) больного дебютировал до 35 лет. Таким образом, было выявлено более раннее начало вульгарного псориаза II типа, чем указывалось другими исследователями. С раннего возраста до 35 лет псориаз дебютировал в 77,5 % случаев.

Большое количество работ, как указывалось выше, были посвящены сравнению клинико-anamnestических параметров у больных с семейным и спорадическим псориазом. Это позволило выделить 22 критерия, характеризующие псориазическую болезнь. Были выявлены особенности анамнеза и клиники вульгарного псориаза II типа (спорадического).

Анализируя пусковой фактор в развитии псориаза II типа, следует отметить, что на стресс как причину дебюта заболевания, указали лишь 29,20% больных, при том, что ряд авторов указывают на него, как на один из основных триггеров псориаза, приводящих к разбалансировке нейроэндокринной системы (Korte J. de., 1998, Gupta M.A. et al., 1999). Большая часть больных, а это 62,0 % (n = 80), не смогли вообще указать на какой-либо триггер. Такой фактор, как беременность был провоцирующим у 2,3 % (n = 3) женщин.

Комментируя полученные результаты, можно предположить, что дебюту заболевания могли способствовать самые разнообразные факторы, начиная с патологии антенатального периода (гипоксия плода, вирусные и бактериальные инфекции беременной женщины, другие факторы), неблагоприятная экологическая обстановка (повышенный уровень радиации, загрязнение воздуха отходами промышленного производства) в Уральском регионе.

Авторы отмечают все большую резистентность псориазической болезни к традиционным методам лечения и пытаются связать данный факт с функциональными и органическими заболеваниями отдельных органов и систем (Cather J., Menter A., 2002). В. Л. Шейкман (2000) считает, что после проведения традиционной терапии организм остается в состоянии продолжающегося иммунологического конфликта, а неустойчивое равновесие аутоиммунных реакций может быть причиной обострения псориаза. Отмечалась зависимость тяжести псориазического процесса и неэффективность терапии с нарушениями липидного и углеводного обменов (Мордовцев В. Н., Сергеев А. С., Рахматов А. Б., и др. 1985, Косухин А. Б., 1999, Avci O., Caliskan S., Caliskan M., 2003). О. С. Петренко (2004) указывает на то, что наличие в клинике, например, метаболического синдрома (комплекса обменных нарушений), сахарного диабета 2 типа увеличивает вероятность возникновения эксудативного процесса во много раз (примерно 90,0 %).

На стационарное лечение в дерматологическое отделение поступали больные, в основном, с распространенным кожным процессом, что составило 96,1 % (n = 124) случаев.

Жалобы на высыпания, не сопровождавшиеся субъективными ощущениями, встречались лишь у 11 (8,5 %) больных, тогда как выраженный зуд беспокоил 90 больных – это преобладающее число больных (69,8 % случаев) псориазом II типа.

Учитывая тот факт, что у большинства больных кожный процесс носил распространенный характер и находился в прогрессирующей стадии, международный индекс PASI распределился следующим образом: от 15 до 20 баллов – 23,3 % (n = 30), от 21 до 25 баллов – у 27,9 % (n = 36), от 26 до 30 баллов – у 29,5 % (n = 38). Анализируя этот показатель, можно отметить преобладание псориаза средней тяжести примерно у половины обследуемых больных, тяжелый процесс наблюдался почти в трети случаев.

Как известно, течение псориатической болезни отличается сезонностью обострений. В нашем исследовании обострения вульгарного неосложненного псориаза приходились преимущественно на осенний период, что составило 62 % (n=80) случаев, когда, вероятно, имело место обострение соматических заболеваний, очагов хронических инфекций, ОРВИ и других заболеваний. Обращает на себя внимание, что в 10,1 % (n=13) случаев обострения псориатической болезни регистрировались в летнее время, этот факт в значительной степени ограничивает возможности терапии заболевания.

Соматическая патология у больных псориатической болезнью играет важную роль в дебюте и дальнейших обострениях хронического дерматоза. В ходе обследования наших больных с псориазом II типа также была выявлена разнообразная соматическая патология, что было подтверждено лабораторными и инструментальными методами. Патологией желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, колит и др.) страдали 36 (27,9 %) больных. Различная глистно-протозойная инвазия (преимущественно хронический описторхоз) выявлена у 13 (10,1 %) больных, гепатит С выявлен у 9 (7,0 %) больных. Патология желудочно-кишечного тракта, гепатит С, глистно - протозойная инвазия могут, отчасти, объяснить выявленный кожный зуд у обследованных пациентов. У

20 (15,5 %) обследованных больных соматическая патология не выявлена, что, вероятно, связано с молодым возрастом пациентов (от 15 до 25 лет).

Некурящих среди обследованных больных было большинство, что составило 82 (63,6 %) случаев.

При проведении исследований у больных с вульгарным псориазом без выявленной наследственной отягощенности по этому заболеванию был использован метод клинической генетики – генеалогический. Всего проанализировано 223 родословных больных псориазом. Из них 143 человека – больные с псориазом II типа, мужчин 54,55 %, женщин 45,45 %, 80 больных имели псориаз I типа, из них мужчин 61,25 %, женщин 38,75 %, (различия между группами по половому составу статистически незначимы). При обследовании больных псориазом и их родственников выявлены заболевания различных органов и систем, в развитии которых имеют значение наследственные факторы. Особое внимание при сборе информации уделялось заболеваниям с аутоиммунным патогенезом и пролиферативным синдромом, т.е. заболеваниям, в основе которых могут быть общие механизмы иммунопатогенеза. Интересен факт высокой частоты случаев онкологических заболеваний у родственников больных псориазом II типа во II и III поколениях почти в 2 раза превышающей таковую в родословной больных с псориазом I типа ($p < 0,05$).

Анализируя выявленные анамнестические, клинические, генеалогические особенности спорадического псориаза (вульгарного псориаза без наследственной обусловленности) следует отметить его объяснимые теперь упорное течение, кратковременные ремиссии и резистентность данного типа заболевания к проводимой терапии. О вышесказанном свидетельствовали следующие данные: 2/3 больных сохраняли ремиссию не более 5-6 месяцев, около 11,5 % были вне ремиссии в течение 2-3 лет. При этом стационарное лечение в отделении хронических дерматозов клиники УрНИИДВиИ в активной стадии заболевания ежегодно получало 56 (43,4%) больных, а два раза в год 40 (31,01%) пациентов.

Многие исследователи обращают внимание изменение иммунологических параметров у пациентов до начала заболевания и уже на фоне дебютировавшего процесса (Машкилейсон А. Л. и соавт., 1980, Скрипкин Ю. К., Левзинская Е. М., 1989 и др.). Роль иммунологических механизмов в развитии псориаза демонстрировалась различными авторами, в том числе роль Т-лимфоцитов доказана серией экспериментов, ставших классическими (Сергеев А. Ю., Караулов А. В., Сергеев Ю. В., 2003, Wrone-Smith T., Nickoloff B., 1996).

Для оценки состояния иммунной системы у больных и выявления иммунологических механизмов воспаления нами проведено комплексное иммунологическое обследование 174 человек с вульгарной псориазической болезнью. Группа больных псориазом без наследственной обусловленности (псориаз II типа) составила 129 больных, из них мужчин – 68 человек (52,7%), женщин – 61 человек (47,3%) и 45 человек с наследственно-обусловленным псориазом (псориаз I типа), в том числе 26 мужчин и 19 женщин, что составило 57,8% и 42,2% соответственно. Контрольная группа состояла из 30 относительно здоровых лиц репродуктивного возраста.

При сравнительной оценке иммунологических данных у больных псориазом двух типов, выявлены достоверные отличия между ними. Так, у больных, страдавших спорадической формой псориаза было выявлено увеличение относительного и абсолютного числа CD3+лимфоцитов, CD19+лимфоцитов, относительного количества CD8+лимфоцитов, абсолютного числа CD16+лимфоцитов. При наследственно-обусловленной форме псориаза эти изменения оставались в пределах нормативных значений. Также при псориазе II типа отмечалось повышение числа спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов, в отличие от группы больных псориазом I типа.

Характерными были изменения фагоцитарных функций в сравнении с нормативными данными, а именно: увеличение количества и функциональной активности спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов, свидетельствующих об активации нейтрофильного фагоцитоза, поскольку выявлено досто-

верное снижение относительного числа нейтрофилов, участвующих в тестах стимулированного фагоцитоза. Изменение функциональной активности фагоцитирующих нейтрофилов и отсутствие функционального резерва наблюдалось в обеих группах больных, однако в группе больных псориазом II типа наблюдалось увеличение числа спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов.

При оценке гуморального звена иммунитета, отмечалось более выраженное увеличение концентрации в сыворотке крови иммуноглобулина класса E при псориазе II типа по сравнению с показателями псориаза I типа. Данный факт обращает на себя внимание, поскольку не исключает определенную роль реактинового механизма в иммунопатогенезе вульгарного псориаза без наследственной обусловленности.

Нами замечено, что чем больше был стаж заболевания у больных, тем выше была концентрация иммуноглобулина A относительно нормативных значений, что происходит, вероятно, за счет включения компенсаторных механизмов в процесс длительного воспаления кожи и слизистых. Однако, при анализе исследуемых групп во время активации заболевания достоверных отличий двух групп больных выявлено не было, но отмечалась тенденция к повышению концентрации Ig A в сыворотке крови в группе больных псориазом II типа (спорадическим).

Концентрация иммуноглобулина M в обеих группах была на уровне тенденции. Также замечено, что чем старше был пациент, тем меньше у них было значение сывороточного иммуноглобулина класса M, что говорит об истощении иммунных резервов организма. Также, чем больше был стаж заболевания у больных, тем меньше была концентрация иммуноглобулина M-класса в сыворотке крови.

Концентрация иммуноглобулина класса G оставалась в пределах нормативных значений у пациентов обоих типов псориаза, что может свидетельствовать об отсутствии инфекционных процессов у обследуемых больных. Однако при псориазе I типа отмечалось снижение его концентрации на уровне тенденции.

Известно, что псориаз – это заболевание, характеризующееся не только изолированным поражением кожи, но и вовлечением других органов и систем. Гипотеза об аутоиммунном характере заболевания и наличии связи с другими системными процессами высказывалась многими исследователями (Шахмейстер И. Я. и соавт., 1999, Довжанский С. И. и соавт., 1992, Филимонкова Н. Н., 2002, Mein E., 1989, Pagano J., 1991).

Аутоиммунные заболевания развиваются в тех случаях, когда в организме появляются аутоантитела или клоны Т-клеток, способные взаимодействовать с собственными антигенами и тем самым разрушать клетки и ткани, обладающие этими антигенами. Возникший аутоиммунный процесс приводит к долговременному повреждению тканей за счет постоянной антигенной стимуляции.

Подтверждение аутоиммунного характера вульгарного псориаза у обследуемых больных проводилось с помощью лабораторных иммунологических исследований. Было выявлено повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, которые оказались выше нормативных значений при обоих типах псориаза. При этом не было выявлено достоверных отличий по данному показателю в обеих группах. Анализ С1 фракции комплемента выявил достоверные отличия между больными I и II типов псориаза, количественное значение было достоверно ($p < 0,05$) выше при спорадическом псориазе (тип II), чем при наследственно-обусловленном (тип I).

Увеличение абсолютного и относительного числа CD8+лимфоцитов, а также достоверное увеличение CD16+лимфоцитов (NK-клеток), как в сравнении с нормативными значениями этого параметра, так и в отличие от больных с псориазом I типа, свидетельствует об активации клеточной цитотоксической активности и может служить подтверждением аутоиммунного характера псориатического процесса II типа.

В результате проведенных исследований получены данные об экстрадермальной патологии у больных с обоими типами заболевания. Учитывая опыт предыдущих исследований в этом направлении (Филимонкова Н.Н., Ту-

занкина И.А., 2000, 2002), мы минимизировали спектр исследуемых антител. Было обследовано 107 больных с вульгарным псориазом: псориаз II типа – 62 человек, псориаз I типа - 45 человек. В группе спорадического псориаза выявлены факты аутоиммунного воспаления в других органах, не только в коже. На фоне отсутствия жалоб у больных со стороны сердечно-сосудистой системы, обнаружена высокая концентрация аутоантител к антигенам ткани сердечной мышцы в группах больных с обоими типами псориаза, причем при спорадическом варианте она была несколько выше. Обращает на себя внимание трудоспособный возраст этих больных (20-50 лет). Диагностически значимые концентрации аутоантител в сыворотке крови к нативной ДНК выявлены в группе больных со спорадической формой псориаза, что составило 25,8%, к денатурированной ДНК – 11,2%, у каждого пятого больного выявлены аутоантитела к антигенам сердечной мышцы (19,3 %), а при наследственно-обусловленном псориазе - у 13,2 %, аутоантитела к ткани печени (11,20%) при псориазе II типа и 7,9% при псориазе I типа. Данные результаты были получены у 22 больных псориазом II типа и у 8 человек, страдающих наследственно-обусловленным псориазом (35,5 % и 17,7 % - соответственно). Диагностически значимые концентрации по 1 или 2 аутоантителам выявлено в равной степени у больных псориазом I и II типов, одновременное выделение 3 и 4 аутоантител в 2,5 раза чаще в группе больных псориазом II типа (31,8%) против аналогичных показателей в группе больных семейным псориазом (12,5 %). Обращает внимание одновременное опеределение диагностически значимых концентраций 4 аутоантител, а именно: к ДНК-нативной, ДНК-денатурированной, к тканям печени и миокарда у 4 больных (18,2 %) со спорадическим псориазом и не было выявлено при псориазе I типа. Выявление органонеспецифических аутоантител к ДНК-нативной без органоспецифических аутоантител в группе больных псориазом II типа составило 22,7 %, при наследственно-обусловленном типе не обнаружено.

Полученные результаты клинико-лабораторного исследования больных с данным дерматозом позволили нам рассматривать изменения в других ор-

ганах и системах больных псориазом, как звенья единого патологического процесса. Избыточный синтез аутоантител к антигенам сердечной мышце при отсутствии клинических и электрокардиографических признаков заболевания, а также наличие повышенной концентрации аутоантител различной специфичности в сыворотке крови до появления манифестных клинических признаков активности процесса, может быть ранним прогностическим сигналом, определяющим необходимость динамического наблюдения этих больных смежными специалистами.

Учитывая результаты предыдущих исследований и возможности антицитокиновой терапии, нами были определены следующие цитокины в сыворотке крови больных: ИЛ - 1 β , ФНО - α , ИЛ-1га.

Для выполнения поставленной задачи было сформировано две группы. Первая – больные со спорадическим псориазом (псориаз II типа), состоящая из 50 человек (28 мужчин и 22 женщин) и вторая группа больных с наследственно-обусловленным псориазом (I типа), в ней обследовалось 43 человека, в том числе 26 мужчин и 17 женщин. Все больные имели вульгарную форму псориаза, протекавшая без осложнений и длительностью заболевания от 10 до 15 лет.

ИЛ-1 β был выявлен в сыворотке крови 44 больных в группе псориаза II типа и у всех 43 человек из группы с псориазом I типа. Превышение нормативных значений отмечено у 50 % больных с наследственно-обусловленным псориазом и у 10% больных с псориазом без указания на наследственную отягощенность. Уровень ФНО- α превышал нормативные значения у больных с псориазом I типа в 100 % случаев и лишь у 2 % в группе псориаза II типа.

В 36 % случаев в группе спорадического псориаза отмечалось повышение антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1га), что, возможно, объясняет низкий уровень активности ИЛ-1 β и характеризует затяжной тип активности воспалительного процесса при спорадическом псориазе без наследственной обусловленности.

Таким образом, в группе больных со спорадической формой псориаза была достоверно снижена по сравнению с больными, имеющими наследственно-обусловленную форму псориаза, цитокиновая циркуляция в периферической крови, что может служить еще одним объяснением наблюдаемого у больных длительного воспалительного процесса, торпидного к традиционным терапевтическим мероприятиям. Этот факт может свидетельствовать о низкой функциональной активности клеток иммунной системы при псориазе II типа, что обуславливает необходимость иммуномодулирующих воздействий. Для выполнения поставленных задач в указанной категории больных не могут быть эффективными средства, традиционно применяемые для лечения больных псориазом.

На основании клинического, иммунологического и математического отбора нами была выделена однородная группа из 28 человек для оценки эффективности двух методов терапии вульгарного псориаза на примере его II типа. Возраст больных во всех группах от 25 до 45 лет, в примерно равном соотношении мужчин и женщин. У всех больных был распространенный монетовидный псориаз. В 78,55 % 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.

Показаниями к назначению иммуностропного препарата полиоксидоний были:

- 1) распространенный вульгарный псориаз;
- 2) непрерывно-рецидивирующее течение распространенного вульгарного псориаза II типа;
- 3) торпидность к проводимой ранее терапии.

Критериями эффективности методов терапии были:

- 1) Изменения клинических проявлений, оцениваемые с помощью индекса PASI;
- 2) Динамика иммунологических параметров в процессе терапии (через 4 недели от начала лечения);
- 3) Сокращение дней нетрудоспособности;
- 4) Количество рецидивов в течение 2,5 лет после лечения;
- 5) Сроки ремиссии после проведенного лечения;
- 6) Случаи инвалидизации в период наблюдения больных после лечения.

Клиническая оценка эффективности проведенной терапии проводилась по индексу PASI. Наблюдалось снижение индекса в обеих группах, однако степень его была различной: в группе традиционного терапевтического комплекса в 2 раза, у получивших полиоксидоний - в 5 раз (различия статистически значимы, $p < 0,05$).

Также оценивались иммунологические параметры в динамике терапии в обеих группах. Достоверно отличающиеся показатели иммунологического исследования в группе больных вульгарным псориазом II типа, получивших традиционный комплекс терапии представлен в таблице 21 и на рисунке 22.

Таблица 21

Изменения 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	p
Лимфоциты, %	27.75±1.109	36.75±3.614	0,07
Ig M г/л	1.79±0.224	1.24±0.157	0,05*
Ig G г/л	10.89±0.791	7.41±1.12	0,007*
А/тела к печ. ткани, индекс	0.99±0.232	0.53±0.084	0,08

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями до лечения и после лечения; * - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

При анализе показателей гуморального звена иммунитета выявлено достоверное снижение концентрации иммуноглобулина класса М с $1,79 \pm 0,22$ до $1,24 \pm 0,16$ г/л в сыворотке крови ($p < 0,05$), а также достоверное по-

нижение концентрации иммуноглобулина класса G в сыворотке крови с $10,89 \pm 0,79$ до $7,41 \pm 1,12$ г/л ($p < 0,05$).

Также тенденцию к увеличению числа лимфоцитов, абсолютного числа CD8+лимфоцитов, тенденцию к уменьшению количества аутоантител к ткани печени после лечения.

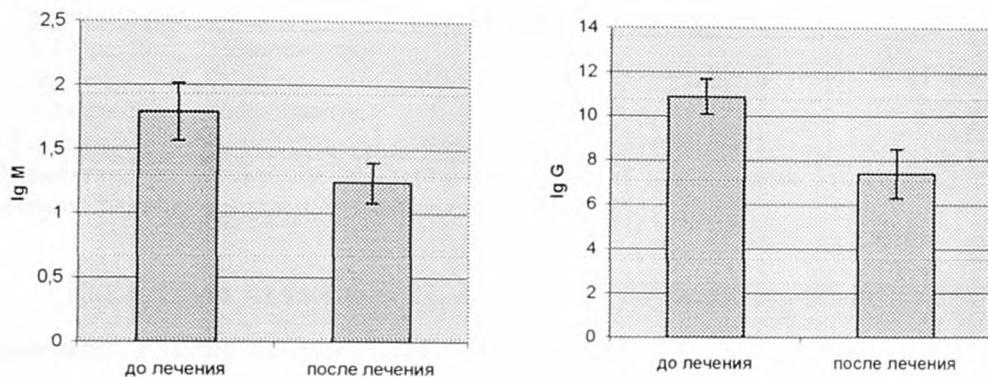


Рис. 22. Уровень сывороточных иммуноглобулинов М и G у больных, получивших традиционное лечение в динамике терапии

В группе псориаза II типа (без наследственной отягощенности) не было получено ответа на традиционные терапевтические мероприятия в виде снижения воспалительной активности, об этом свидетельствует и уровень концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Для купирования такого патологического процесса необходимы иные терапевтические воздействия.

При анализе иммунологических показателей выявлен большой спектр достоверных отличий на фоне проведенной терапии иммулотропным препаратом полиоксидонием в составе традиционного комплекса терапии (табл.22). Достоверно отличающиеся иммунологические параметры у больных спорадическим вульгарным псориазом, получивших кроме традиционной терапии иммулотропный препарат полиоксидоний представлены в таблице 22 и на рисунках 23, 24, 25.

Таблица 22

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	p
A/тела к печ. ткани, индекс	0.84±0.120	0.52±0.074	0,05*
A/тела к миокарду, индекс	0.97±0.140	0.64±0.079	0,10
стимулированное фагоцитарное число	7.95±0.356	8.86±0.167	0,04*
C1-фракция комплемента, лог. ед.	4.64±0.804	2.89±0.759	0,03*
C2-фракция комплемента, лог. ед.	4.98±0.658	3.65±0.322	0,04*

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями до лечения и после лечения; * - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Как следует из таблицы 22, достоверно уменьшилась концентрация аутоантител к ткани печени с $0,84 \pm 0,12$ до $0,51 \pm 0,074$ ($p < 0,05$) (рис. 23), а также уменьшилась концентрация аутоантител к ткани миокарда на уровне тенденции с $0,97 \pm 0,14$ до $0,64 \pm 0,079$ (индекс).

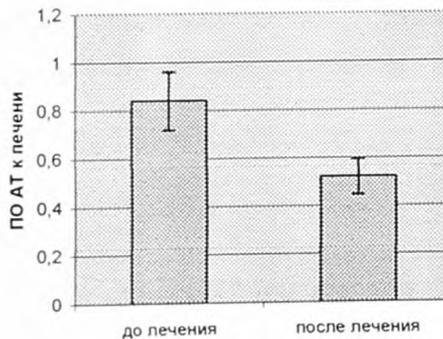


Рис. 23. Концентрация аутоантител к ткани печени у больных, получивших полиоксидоний в комплексе терапевтических мероприятий в динамике

Выявлено достоверное увеличение стимулированного фагоцитарного числа в тестах стимулированного фагоцитоза с $7,95 \pm 0,36$ до $8,86 \pm 0,17$

($p < 0,05$), что говорит о нормализации функциональной активности нейтрофильного фагоцитоза, выражающегося в повышении фагоцитарной активности фагоцитирующих нейтрофилов (рис. 24).

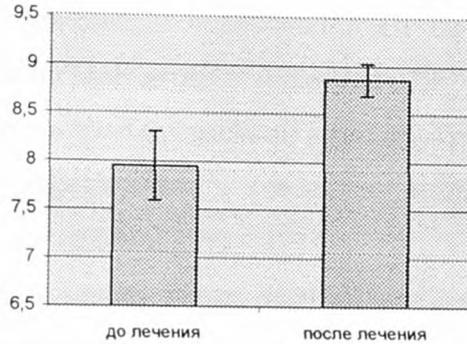


Рис. 24. Стимулированное фагоцитарное число у больных, получивших полиоксидоний в комплексе терапевтических мероприятий в динамике

Выявлено достоверное уменьшение концентрации C1- и C2- фракций комплемента с $4,64 \pm 0,804$ до $2,89 \pm 0,759$ и $4,98 \pm 0,658$ до $3,65 \pm 0,322$ лог. ед.- соответственно ($p < 0,05$) (рис. 25), а также C5 - фракции комплемента на уровне тенденции, что может свидетельствовать о снижении актуальности классического пути активации комплемента в процессе лечения.

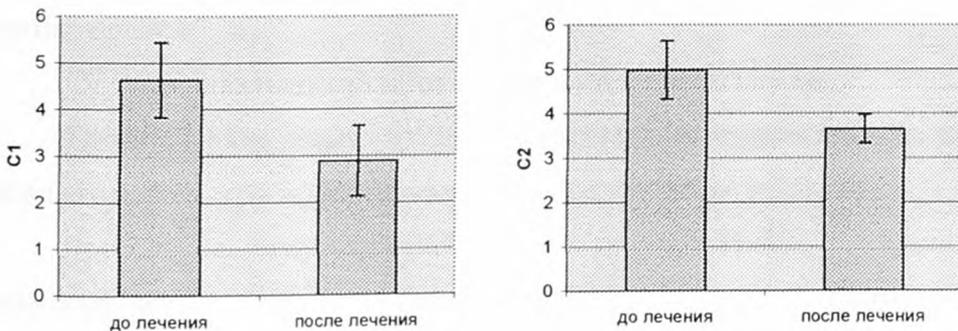


Рис. 25. C1 и C2 фракции комплемента у больных, получивших полиоксидоний в комплексе терапевтических мероприятий в динамике

В дальнейшем, нами был проведен сравнительный анализ эффективности указанных методов лечения. При различных видах терапии наблюдался различный эффект изменения аутоантителопродукции. При применении традиционных методов терапии мы наблюдали лишь тенденции к снижению аутоантител к ткани печени, т.е. лечение не приводило к значимому изменению антителопродукции. При терапии полиоксидонием мы получили достоверное снижение концентрации аутоантител к печеночной ткани и тенденцию к снижению аутоантител к ткани сердечной мышцы. Традиционный метод лечения оказался малоэффективным в отношении псориатического процесса без наследственной обусловленности.

Напротив, предложенная ранее и модифицированная схема лечения псориаза полиоксидонием оказалась весьма эффективной, безопасной, неинвазивной, приводящей к адекватному иммунному ответу.

В дальнейшем, за два года и шесть месяцев наблюдения группы больных, получивших традиционное лечение, заболевание рецидивировало у 13 больных, что составило 92,8 % случаев.

В группе больных, получивших иммуноотропный препарат, у 4 больных (28,6 %). По поводу рецидивов заболевания больные получали стационарное лечение. В группе больных, получивших традиционную терапию, имели место случаи развития осложнений в период обострения – наблюдалось развитие артрита у 2 больных и у 1 больного вульгарный псориаз осложнился эритродермией.

Случаев инвалидности не отмечалось ни в одном случае.

Таким образом, анализ традиционного терапевтического комплекса показал его небольшую эффективность методов при псориазе II типа.

Проведение иммуноотропной терапии с применением полиоксидония позволило нам получить удовлетворительный клинический эффект и адекватный патогенетический иммунный ответ. Полиоксидоний, являясь препаратом безопасным для больного в виду отсутствия побочных реакций, может назначаться в амбулаторных условиях в ректальных суппозиториях и высту-

пает как неинвазивный метод, что является еще одним несомненным преимуществом этого метода терапии.

В ходе нашей практической деятельности часто встречаются больные с вульгарным псориазом с наличием абсолютных и относительных противопоказаний к проведению эффективных методов терапии данного заболевания, таких, как фотохимиотерапия, лечение ароматическими ретиноидами и цитостатиками. До сих пор традиционный комплекс оставался единственным методом лечения, часто неэффективным, но и в этом случае больным приходилось находиться в стационаре. В ходе наших исследований удалось подобрать эффективный метод терапии для данной категории больных, что доказано полученными клиническими и иммунологическими данными и отражено в алгоритме обследования и лечения вульгарным спорадическим псориазом.

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), выраженный зуд у 69,8 % случаев.

3. Иммунологические показатели больных спорадическим вульгарным псориазом II типа достоверно отличались от таковых у больных псориазом I типа, что выражалось в повышении относительного и абсолютного количества CD3+лимфоцитов, CD19+лимфоцитов, относительного количества CD8+лимфоцитов, а также в увеличении числа спонтанно фагоцити-

рующих нейтрофилов, снижении уровня цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови.

4. Наличие экстрадермальных поражений у больных вульгарными формами псориаза II типа подтвердило выявление аутоантител к ткани сердечной мышцы, к ткани печени, к денатурированной ДНК у 35,5% больных.

5. Неинвазивный путь введения иммуотропного 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 иммуотропного препарата полиоксидоний при вульгарном псориазе II типа являются:

- распространенный вульгарный псориаз;
- непрерывно - рецидивирующее течение псориазической болезни;
- торпидность к проводимой ранее традиционной терапии.

2. Полиоксидоний в форме ректальных суппозиторий 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 суппозиторий.

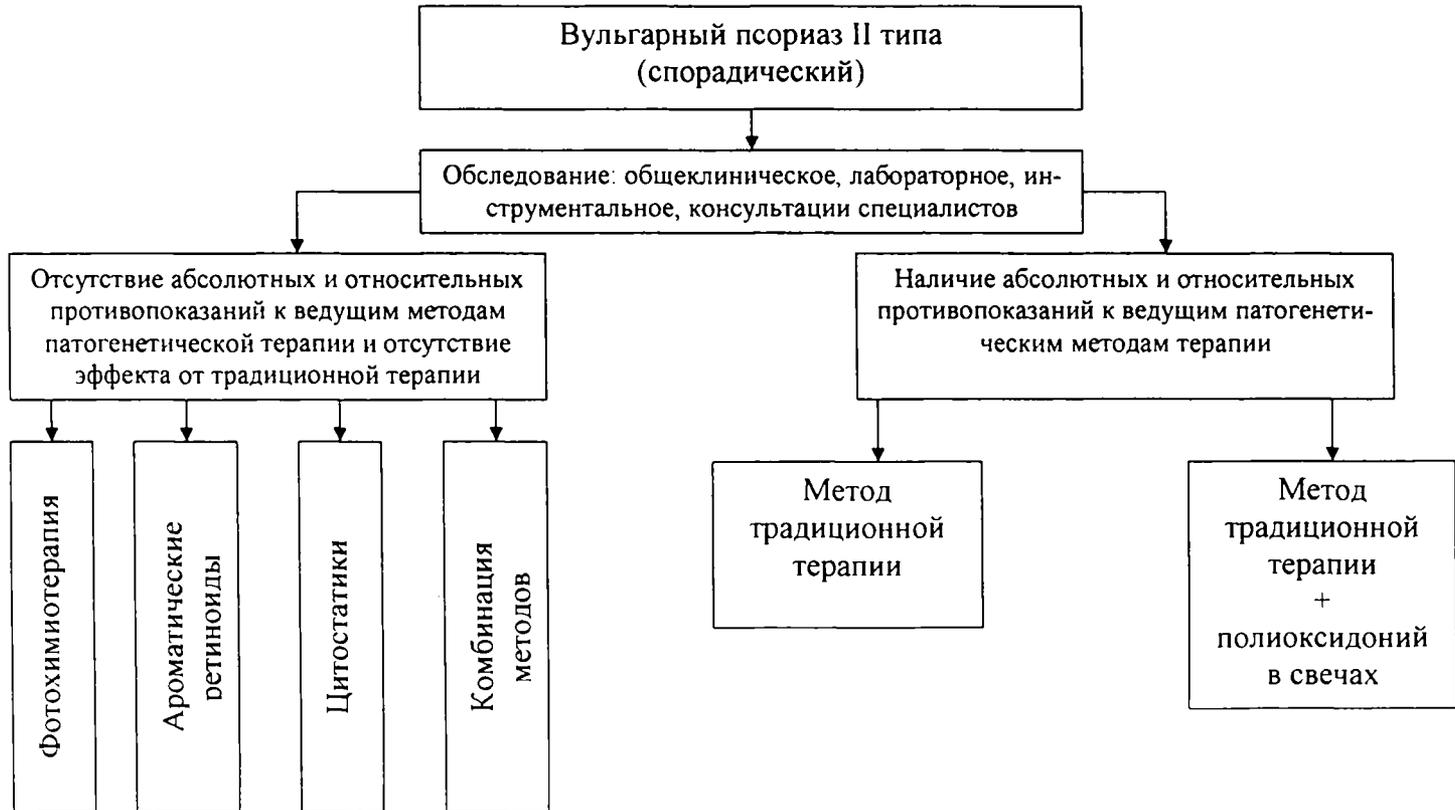
3. При непрерывно рецидивирующем затяжном течении вульгарного псориаза II типа необходимы дополнительное инструментальное обследование пациента (ЭКГ, УЗИ внутренних органов и другие); иммунологическое обследование с определением спектра орга-

тра органоспецифических аутоантител; консультации врачей других специальностей с целью выявления экстрадермальной патологии.

Карта обследуемого больного

- 1) ФИО: _____
- 2) Место жительства: (город, село)
- 3) Социальная группа: учащийся, рабочий, служащий, с/х работник, пенсионер, предприниматель.
- 4) Диагноз: распр., огран.
каплевидный, монетовидный, бляшечный, пустулезный, экссудативный, эритродермия, псориаз, артрит;
стадия: прогресс., стац., регрес.
- 5) Наследственность: _____
- 6) Жалобы: зуд, высыпания, жжение, стягивание кожи.
- 7) Провоцирующий фактор: стресс, вирусные заболевания, бактериальный фактор (ангина, пневмония, пиелонефрит или др.: _____), описторхоз, гепатит, злоупотребление алкоголем, недифференцированный фактор.
- 8) Возраст начала: до 5 лет, 5-10 л., 11-20л., 21-30 л., 31-40л., 41-50л., 51-60л., старше 60 лет.
Длительность заболевания: _____
- 9) Сезон начала: весна, лето, осень, зима.
Темп распространения: _____
- 10) Локализация первичных высыпаний: в/ч головы, туловище, верхние конечности, нижние конечности.
- 11) Сезонность обострений: весна, лето, осень, зима.
- 12) Частота рецидивов в год: 1, 2, 3, 4 и более,
отсутствие ремиссии : 1 год, 2-3 года, более 3 лет (_____)
- 13) Срок обращения к врачу: _____
- 14) Частота обращения к врачу: _____
- 15) Стационарное лечение (кратность): _____
- 16) Виды стационарной терапии: традиц., ФТХ, цитостатики (_____), тигазон (неотигазон), иммуномодуляторы (_____), плазмаферез.
Наиболее эффективный метод (мнение пациента) _____
- 17) Сроки ремиссии: _____
- 18) Длительность последнего обострения: _____
- 19) Санаторно-курортное лечение (местные: _____ Черноморское побережье, Мертвое море)
Кратность пребывания в год: _____
- 20) Сопутствующая патология:
ЖКТ: _____
Глистные инвазии: _____
Заболевания нервной системы: _____
ССС: _____
Бронхо-легочная система: _____
Органы малого таза _____
Грудная железа _____
Эндокринная система _____
Новообразования _____
- 21) Вредные привычки (курение: _____, алкоголь: _____).
- 22) Индекс PASI: _____

Алгоритм ведения больных с вульгарным псориазом II типа



Список литературы

1. Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем [Текст] / В.В. Абрамов // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 62-64.
2. Адо А.Д. Современное состояние учения о фагоцитозе [Текст] / А.Д. Адо, А.Н. Маянский // Иммунология. – 1983. – № 1. – С. 20-27.
3. Азарова В.Н. Генетика псориаза [Текст] / В.Н. Азарова, И.В. Хамаганова, А.В. Поляков // Росс. журнал кожных и вен. болезней. – 2003. – № 6. – С.29-33.
4. Актуальные вопросы иммунологии в дерматологии [Текст] / Н.М. Мазина, В. В. Владимиров, О.М. Курьянова, М.Б. Москаленко // Вестн. дерматол. – 1993. – № 2. – С. 20-25.
5. Ароматические ретиноиды в терапии дерматозов [Текст] / И. Я. Шахтмейстер, В.И. Покрышккин, М.Ф. Писаренко, О.Я. Каухова // Вестн. дерматол. – 1984. – № 3. – С. 26-31.
6. Белецкая Л.В. Иммунопатология кожи и гемосорбция [Текст] / Л.В. Белецкая, А.А. Дмитриев, Г.И. Петрова // Вестн. дерматол. – 1985. – № 5. – С.15-18.
7. Бережная Н.М. Система интерлейкинов и рак [Текст] / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. – Киев: Наукова думка, 2000. – 224 с.
8. Бочков Н.П. Некоторые направления генетических исследований в дерматологии [Текст] / Н.П. Бочков, В.Н. Мордовцев // Вестник дерматол. – 1976. – № 1. – с. 39-46.
9. Братухина Г.Д. Прогностическая роль клинико-морфологической оценки воспалительного инфильтрата при псориазе [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.11 / Братухина Г.Д. – Новосибирск, 2004. – 24 с.
10. Владимиров В.В. О принципах фотохимиотерапии и определения начальной дозировки длинноволновых ультрафиолетовых лучей при ле-

- чении методом фотохимиотерапии (ПУВА) [Текст] / В.В. Владимиров // Вестн. дерматол. – 1981. – № 1. – С.19-24.
11. Владимиров В.В. Опыт применения псоркутана в местной терапии псориаза [Текст] / В.В. Владимиров, А.А. Кубанова, Т.Г. Казбекова // Вестн. дерматол. – 1993. – № 6. – С. 4-6.
 12. Владимиров В.В. Тактика ведения больных псориазом при лечении методом фотохимиотерапии [Текст] / В.В. Владимиров // Вестн. дерматол. – 1983. – № 7. – С. 55-57.
 13. Динамика иммунного статуса у больных псориазом в процессе фотохимиотерапии [Текст] / А.А. Витряк, В.П. Федотов, Ю.Б. Коваленко, Н.И. Ющинин // Вестн. дерматол. – 1994. – № 3. – С. 29-32.
 14. Довжанский С.И. Иммунологические сдвиги при псориазе [Текст] / С.И. Довжанский, А.К. Мышкина, В.Ф. Оркин // Вестн. дерматол. – 1985. – № 9. – С. 36-37.
 15. Довжанский С.И. Качество жизни – показатель состояния больных хроническими дерматозами [Текст] / С.И. Довжанский // Вест. дерматол. – 2001. – № 3. – С. 12-13.
 16. Довжанский С.И. Псориаз или псориагическая болезнь [Текст] / С.И. Довжанский, С.Р. Утц. – Саратов, 1992. – 175 с.
 17. Достанич И. ПУВА – фактор риска или протектор злокачественных заболеваний кожи? [Текст] / И. Достанич, С. Константинович, И. Ранджелович // Вестн. дерматол. – 1992. – № 3. – С. 41-43.
 18. Друян М.Л. Реакция агломерации лейкоцитов и сывороточные иммуноглобулины у больных псориазом [Текст] / М.Л. Друян // Украинский съезд дерматовенерологов: тезисы докладов. – Харьков, 1986. – С. 43-44.
 19. Евстафьев В.В. Прогностическое значение иммунопатологических показателей при псориазе [Текст] / В.В. Евстафьев, В.Л. Шейкман // Российский журнал кожн. и вен. болезней. – 2000. – № 1. – С.28-31.
 20. Задорожный Б.А. Псориаз [Текст] / Б.А. Задорожный. – Киев: Здо-

ров'я, 1973. – 178 с.

21. Заерко В.В. Применение метотрексата в сочетании с ПУВА-терапией и селективной фототерапией в комплексном лечении псориаза [Текст] / В.В. Заерко // Вестн.дерматол. – 1994. – № 3. – С. 32-34.
22. Зими́на И.В. Кожа как орган иммунной системы: клеточные элементы и цитокины [Текст] / И.В. Зими́на, Ю.М. Лопухин, В.Ю. Арион // Иммунология. – 1994. – № 1. – С. 8-13.
23. Златков Н.Б. Псориаз [Текст] / Н.Б. Златков // Медицина и физкультура. – 1984. – С.129.
24. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина 1β. Усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов человека в очаге воспаления под влиянием интерлейкина 1β [Текст] / Е.А. Варюшина, В.Г. Конусова, С.С. Симбирцев, С.А. Кетлинский // Иммунология. – 2000. – № 3. – С. 18-21.
25. Иммунологические показатели у больных псориазом в процессе лечения методом фотохимиотерапии [Текст] / Р. С. Бабаянц, Д.В. Белокрицкий, В.В. Владимиров, Т.В. Молчанова // Вестн. дерматол. – 1983. – № 6. – С. 4-7.
26. Иммунохимические исследования крови больных псориазом [Текст] / Д.Д. Петрунин, Ю.М. Лопухин, М.Н. Молоденков, Н.Г. Короткий // Иммунология. – 1983. – № 4. – С. 68 -71.
27. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность [Текст] / К.П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 11. – С. 19-23.
28. Кашутин, С.Л. соотношение содержания цитокинов и фенотипов лимфоцитов при псориазе [Текст] / С.Л. Кашутин, О.В. Шашина, Л.К. Добродеева // Материалы международной научно-практической школы-конференции. Санкт -Петербург, 23-26 июня 2002 г. – СПб., 2002. – С. 96.
29. Кетлинский С.А. Цитокины и их антагонисты: теория и практика

- [Текст] / С.А. Кетлинский, А.М. Ищенко // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1, № 3-4. – С. 16.
30. Кетлинский С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета [Текст] / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина // Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 30.
 31. Клинические проблемы наследственной патологии кожи [Текст] / В.Н. Мордовцев, И.В. Старков, А.Ю. Прохоров, В.И. Альбанова // Вестник дерматол. – 1991. – № 7. – с.11 – 18.
 32. Короткий Н.Г. Влияние детоксицирующей терапии на уровень иммунных комплексов и фагоцитарную систему больных псориазом [Текст] / Н.Г. Короткий, В.Ю. Уджуху // Вестн. дерматол. – 1985. – № 6. – С.45-48.
 33. Корсун, В.Ф. Псориаз [Текст] / В.Ф. Корсун, А.Ф. Корсун. – СПб.: «Диля», 1999. – 208 с.
 34. Косинец В.Н. Сочетанная иммунокорректирующая терапия аутологичными иммуноцитокинами и сывороткой крови в комплексном лечении больных распространённым псориазом [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.11 / Косинец В.Н. – СПб., 1997. – 18 с.
 35. Косухин А.Б. Связь клинических проявлений и течения псориаза с метаболическими нарушениями, их распространенность, распознавание и коррекция [Текст]: автореф. ... д-ра. мед. наук. 14.00.11 / Косухин А. Б. – М., 1999. – 37 с.
 36. Котов А.Ю. Уровни провоспалительных цитокинов в норме и при патологии [Текст] / А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Материалы международной научно-практической школы-конференции. Санкт-Петербург, 23-26 июня, 2002 г. – СПб. – С. 141.
 37. Кочергин Н.Г. Циклоспорин в дерматологии [Текст] / Н.Г. Кочергин // Вестн. дерматол. – 1992. – № 8. – С. 19-24.
 38. Кузина З.А. Циркулирующие иммунные комплексы при хронических дерматозах [Текст] / З.А. Кузина, Л.И. Межова // Проблемы патологии

- в эксперименте и клинике. – Львов, 1980. – С. 131-132.
39. Кунгуров Н.В. Комплексный метод лечения больных псориазом с использованием витамина Д₂ и витамина А в сочетании с фотохимиотерапией [Текст]: методические рекомендации / Н.В. Кунгуров, Н.Н. Филимонкова, Н.М. Герасимова; УрНИИДВиИ. – Екатеринбург, 2000. – 8 с.
 40. Кунгуров Н.В. Псориатическая болезнь [Текст] / Н.В. Кунгуров, Н.Н. Филимонкова, И.А. Тузанкина. – Екатеринбург, 2001. – 200 с.
 41. Курдина М.И. Антицитокиновая терапия в дерматологии [Текст] / М.И. Курдина // Всероссийская конференция дерматовенерологов: тезисы научных работ. – Нижний Новгород, 2004. – С. 25.
 42. Ларионова М.В. Особенности течения псориаза на фоне онкопатологии [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.11 / Ларионова М. В. – Новосибирск, 2004. – 14 с.
 43. Лихачева Н.С. Возраст-ассоциированная заинтересованность ИЛ-1 в регуляции функционирования фагоцитирующих клеток М.В. / Н.С. Лихачева, Б.А. Бахметьев, О.Г. Токмачев // Материалы II конференции иммунологов Урала. Пермь, 9-12 сентября, 2002 г. – Пермь, 2002. – С. 92-93.
 44. Ляпон А.О. Клинико-иммунологические исследования при псориазе [Текст] / А.О. Ляпон // Вестн. дерматол. – 1980. – № 11. – С. 8-13.
 45. Маркушева Л.И. Концентрация фактора некроза опухоли (альфа) в сыворотке крови больных псориазом [Текст] / Л.И. Маркушева, Е.Е. Фомина, Т.Г. Сафонова // VII Российский съезд дерматовенерологов: тез. докл. – Казань, 1996. – С.98.
 46. Машкиллейсон А.Л. Иммунологические аспекты патогенеза псориаза [Текст] / А.Л. Машкиллейсон, А.Я. Рубине, Х.М. Векслер // Вестн. дерматол. – 1987. – № 2. – С. 17-22.
 47. Маянский А.Н. Современная эволюция идеи И.И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении [Текст] / А.Н. Маянский // Иммунология. –

1995. – № 4. – С.8-14.
48. Медуницын Н.В. Процессинг и презентация антигена макрофагами [Текст] / Н.В. Медуницын // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 17-21.
 49. Милевская С.Г. Псориатический артрит [Текст] / С.Г. Милевская, П.Н. Пестерев. – Томск, 1997. – 207 с.
 50. Милевская С.Г. Характеристика иммунных комплексов у больных псориазом [Текст] / С.Г. Милевская, Г.В. Потапова // Вестн. дерматол. – 1998. – № 5. – С. 35-37.
 51. Многоцентровое исследование клинической эффективности псоркутана в терапии больных псориазом [Текст] / Владимиров В.В., Самцов А.В., Герасимова Н.М., Никулин Н.К. // Вестн. дерматол. – 1999. – № 1. – С.50-52.
 52. Мордовцев В.Н. Генетические исследования при псориазе. Эмпирическая оценка повторного риска [Текст] / В.Н. Мордовцев, А.С. Сергеев // Вестник дерматол. – 1977. – № 5. – С.12-17.
 53. Мордовцев В.Н. Изучение популяционной частоты псориаза [Текст] // В.Н. Мордовцев, А.С. Сергеев, П.М. Алиев // Вестник дерматол. – 1982. – № 7. – С.8-13.
 54. Мордовцев В.Н. Лечение больных наследственными заболеваниями кожи и псориазом [Текст] / В.Н. Мордовцев, Н.И. Рассказов. – Астрахань, 1996. – 165 с.
 55. Мордовцев В.Н. Эпидемиология и генетика псориаза [Текст] / В. Н. Мордовцев, Г.И. Суколин, А.С. Сергеев // III симпозиума по псориазу дерматовенерологов соц. стран: тез. докл. – М., 1987.-С. 89.
 56. Мошкалов А.В. Генетика псориаза: Обзор литературы [Текст] / А.В. Мошкалов, Е.Н. Имянитов // Журн. дерм.-венерол. и косметол. – 1995. – № 1. – С. 17-19.
 57. Мошкалов А.В. Молекулярные механизмы патогенеза некоторых дерматозов в свете современной теории онкогенеза: Обзор литературы [Текст] / А.В. Мошкалов, Е.Н. Имянитов // Журн. дерм.-венерол. и

- косметол. – 1994. – № 1. – С.7-11.
58. Насонова В.А. Аутоиммунные нарушения и проблемы иммунодиагностики ревматических болезней [Текст] / В.А. Насонова, А.И. Сперанский, Е.Л. Насонов // Сборник трудов I Национальной конференции РААКИ. – М., 1997. – С. 68-69.
59. Некрасов А.В. Создание и фармакологические свойства нового иммуномодулятора полиоксидоний [Текст] / А.В. Некрасов, Н.Г. Пучкова, А.С. Иванова // Человек и лекарство: тез. докл. III республиканской национальной конференции. Москва, 1996 г. – М., 1996. – С.39.
60. Никитин А.Ф. К вопросу о патогенезе псориаза [Текст] / А.Ф. Никитин, Б.И. Легостев, И.В. Сергиевская // Вестн. дерматол. – 1990. – № 5. – С.38-40.
61. О вирусной этиологии псориаза [Текст] / В.Ф. Корсун, А.В. Станевич, Н.З. Яговдик, М.М. Левин // Вестн. дерматол. – 1999. – № 4. – С.9-11.
62. Опыт применения циклоспорина А – сандиммуна в терапии псориаза [Текст] / А.А. Кубанова, В.А. Самсонов, С.М. Фёдоров, М.О. Осилова // Вестн. дерматол. – 1994. – № 3. – С. 18-19.
63. Орлова Е.Г. Оценка цитокинового статуса у практически здоровых жителей Перми [Текст] / Е.Г. Орлова, В.Ф. Кузнецов, Д.В. Ланин // Материалы II конференции иммунологов Урала. Пермь, 9-12 сентября, 2002 г. – Пермь, 2002. – С. 50.
64. Основные методы лечения больных псориазом [Текст] / Ю.К. Скрипкин, А.А. Каламкарян, А.Ш. Мандель, Г.Г. Тимошин // Вестн. дерматол. – 1987. – № 7. – С. 22-27.
65. Особенности экспрессии некоторых онкогенов и антионкогенов в биопсированной коже больных псориазом [Текст] / А.В. Мошкалов, Е.Н. Имянитов, О.И. Черница, П.Г. Князев // Журн. дерматовенерол. и косметол. – 1995. – № 1. – С.7-16.
66. Петренко О.С. Клинико-лабораторное исследование течения псориазической болезни на фоне метаболического синдрома [Текст]: авто-

- реф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.11 / Петренко О.С. – Новосибирск, 2004. – 18 с.
67. Петров Р.В. Иммунология [Текст] / Р.В. Петров. – М.: Медицина, 1982. – 368 с.
68. Пинегин Б.В. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизм действия и клиническое применение [Текст] / Б.В. Пинегин, А.С. Сараф. – М., 2000. – 94 с.
69. Полиоксидоний: современные представления о механизме действия [Текст] / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.В. Некрасов, Б.В. Пинегин // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 17.
70. Получение и свойства фракций из кожи, влияющих на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов человека [Текст] / О.В. Белова, В.Я. Арион, Ю.М. Лопухин, В.Ф. Орлова // Российский журнал иммунологии. – 1999. – Т. 4, № 2. – С. 141-150.
71. Поражение сердца при псориазе [Текст] / Л.В. Кактурский, Е.В. Белова, Т.А. Полосова, Л.М. Михалева // Архив патологии. – 2004. – № 36. – С. 22-24.
72. Проблемы современной иммунологии в дерматологии [Текст] / Ю.К. Скрипкин, А.Л. Машкиллейсон, В.Н. Мордовцев, А.А. Каламкарян // V Всерос. съезд дермато-венерологов: тез. докл. – Владимир, 1983. – С. 17-19.
73. Прогнозирование течения псориаза [Текст] / С.И. Довжанский, Р.П. Нарциссов, Е.В. Румянцева, С.Р. Утц // Вестн. дерматол. – 1990. – № 2. – С.28-31.
74. Псориатический артрит [Текст] / С.Г. Милевская, Г.И. Суколин, В.Т. Куклин, О.В. Торбина. – Казань, 1997. – 83 с.
75. Родионов А.Н. Кальципотриол – новое патогенетическое направление в терапии псориаза [Текст] / А.Н. Родионов // Вестн. дерматол. – 1998. – № 5. – С. 14-22.
76. Роль интерлейкина-1 и его сигнальной трансдукции в иммунокомпе-

- тентных и нервных клетках в развитии стрессорной реакции [Текст] / Е.Г. Рыбакина, И.Ю. Пиванович, С.Н. Козинец, С.Н. Шанин // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 23.
77. Роль цитокинов в патогенезе дерматозов [Текст] / С.М. Фёдоров, В.А. Самсонов, Г.Д. Селицкий, В.П. Бухова // Вестн. дерматол. – 1997. – № 2. – С. 16-18.
78. Рубинс А.Я. Иммунные механизмы патогенеза и обоснование иммунокорректирующей терапии больных псориазом [Текст]: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. 14.00.11 / Рубинс А. Я. – М., 1987. – 32 с.
79. Рябина М.Е. Особенности изменений Т-клеточных субпопуляций лимфоцитов в крови больных псориазом и их терапевтическая коррекция [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.11 / Рябина М.Е. – М., 1987. – 18 с.
80. Самцов А.В. Функциональные особенности интерлейкинов иммунокомпетентных клеток периферической крови и кожи больных псориазом [Текст] / А.В. Самцов, В.Н. Косинец // Журнал дерматовенерологии и косметологии. – 1997. – № 2. – С. 14-16.
81. Саруханова А.Г. Терапия больных на основе изучения показателей активности ферментов нуклеинового обмена и цитокинов [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.00.11 / Саруханова А. Г. – Москва, 2003. – 19 с.
82. Сергеев А.Ю. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека [Текст] / А.Ю. Сергеев, А.В. Караулов, Ю.В. Сергеев // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 3. – С. 16-19.
83. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета [Текст] / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 3-8.
84. Симбирцев А.С. Цитокины семейства интерлейкина-1: новые возможности системной и местной иммунотерапии [Текст] // А.С. Симбирцев

- // Материалы II конференции иммунологов Урала. Пермь, 9-12 сентября, 2002 г. – Пермь, 2002. – С. 58.
85. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма [Текст] / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. № 1. – С. 9-16.
86. Скрипкин Ю.К. Кожа – орган иммунной системы [Текст] / Ю.К. Скрипкин, Е.М. Лезвинская // Вестн. дерматол. – 1989. – № 10. – С. 14-19.
87. Скрипкин Ю.К. Роль иммунных комплексов в патогенезе ряда хронических дерматозов [Текст] / Ю.К. Скрипкин, Н.П. Короткий, В.Ю. Уджуху // Вестн. дерматол. – 1982. – № 8. – С.24-29.
88. Скрипкин Ю.К. Современные методы лечения псориаза [Текст] / Ю.К. Скрипкин, И.А. Чистякова // I съезд дерматовенерологов республики Казахстан: тез. докл. Алматы, 12- 13 сентября, 1996 г. – Алматы, 1996. – С. 139-140.
89. Современные проблемы дерматовенерологии [Текст] / Ю.К. Скрипкин, В.А. Самсонов, Г.Д. Селицкий, М.А. Гомберг // Вестн. дерматол. – 1997. – № 6. – С.4-8.
90. Состояние клеточного иммунитета у больных псориазом при лечении методом ПУВА [Текст] / Р.С. Бабаянц, Л.П. Алексеев В.В. Владимиров, Т.В. Молчанова // Фотохимиотерапия: симпозиум. Москва, 1983 г. – М., 1983. – С. 43-51.
91. Суворова К.Н. Генетически обусловленная патология кожи [Текст] / К.Н. Суворова, А.А. Антоньев, В.А. Гребенников. – Ростов на Дону, 1990. –334 с.
92. Суворова К.Н. Наследственные дерматозы [Текст] / К.Н. Суворова, А.А. Антоньев. – М.: «Медицина», 1977. – 230 с.
93. Татишвили Н.И. Молекулярные и клеточные аспекты иммунологического распознавания [Текст] / Н.И. Татишвили, В.В. Меунаргия, Т.С. Соселия. – Тбилиси: «Менциереба», 1988. – 227 с.

94. Тузанкина И.А. Иммунопатологические состояния в педиатрической практике [Текст] / И.А. Тузанкина, О.А. Синявская, В.Н. Шершнев – Екатеринбург, 1998. – 135 с.
95. Тумаркин М.Б. Псориаз у потомков при наличии его у обоих супругов, либо у одного из них и у сибсов, и (или) родителя второго [Текст] супруга / М.Б. Тумаркин, Б.М. Тумаркин // Мед. реф. ж. – 1989. – Т. XI, № 7. – С.8-9.
96. Тумаркин М.Б. Этиологические аспекты псориаза по данным изучения заболеваемости полусибсов и их родителей [Текст] / М.Б. Тумаркин, Б.М. Тумаркин // Мед. реф. ж.. – 1990. – Т. XI, № 1. – С. 40.
97. Уровень сывороточного фактора некроза опухоли (альфа) при псориазе [Текст] / Л.И. Маркушева, В.А. Самсонов, Е.Е. Фомина, И.А. Чистякова // Вестн. дерматол. – 1997. – № 1. – С.8-11.
98. Филимонкова Н.Н. Обоснование терапии больных псориазом с учетом функционального состояния гепатобилиарной системы [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Филимонкова Н. Н. – Москва, 1992. – 17 с.
99. Филимонкова Н.Н. Псориазная болезнь: клинико-иммунологические варианты, патогенетическое обоснование дифференцированной терапии [Текст]: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Филимонкова Н. Н. – Челябинск, 2001. – 27 с.
100. Фрейдлин И.С. Дефекты цитокиновой сети и принципы их коррекции [Текст] / И.С. Фрейдлин // Иммунология. – 1998. – № 6. – С.23 - 25.
101. Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы: развитие, активация, эффекторные функции [Текст] / И.С. Фрейдлин // Российский журнал иммунологии. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 9-10.
102. Хардикова С.А. Патология желудочно-кишечного тракта у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом [Текст]: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Хардикова С. А. – Томск, 2003. – 56 с.
103. Хаитов Р.М. Оценка иммунной системы человека: современное со-

- стояние вопроса, сложности и достижения [Текст] / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.Н. Чередеев // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 8-10.
104. Химкина Л.И. Полиморфизм псориаза у детей и взаимосвязь с системой гистосовместимости HLA [Текст] / Л.И. Химкина, Н.А. Добротина, И.Н. Казакова // Вестник дерматол. – 1988. – № 10. – С. 22-26.
105. Хобейш М.М. Псориаз: Современные методы лечения [Текст] / М.М. Хобейш, И.А. Мошколова, Е.В. Сокодовский. – С.-Петербург, 1999 – С. 70-133.
106. Циркулирующие иммунные комплексы и иммуноглобулины как показатель иммунологических сдвигов при различных формах псориаза [Текст] / А.Я. Рубинс, Л.Н. Гусева, В.В. Рожкалис, М.С. Тихонова // Вестн. дерматол. – 1986. – № 8. – С. 13-15.
107. Шарاپова Г.Я. Псориаз [Текст] / Г.Я. Шарাপова, Н.Г. Короткий, М.Н. Молоденков. – М.: Медицина, 1989. – 223 с.
108. Шахтмейстер И.Я. Проблемы совершенствования фармакотерапии воспалительных и аллергических дерматозов с помощью наружных лекарственных средств глюкокортикоидной природы [Текст] / И.Я. Шахтмейстер, Н.А. Шимановский // Вестн. дерматол. – 1998. – № 2. – С. 27-30.
109. Шегай М.М. Роль некоторых цитокинов в развитии псориаза [Текст] / М.М. Шегай, З.Б. Кешилева, Г.А. Акышбаева // Вестн. дерматол. – 1990. – № 5. – С. 7-13.
110. Эльберг Э.К. О социальных и психологических аспектах псориаза [Текст] / Э.К. Эльберг, Х.Т. Вахтер // III симпозиум по псориазу дерматовенерологов соц. стран: тез. докл. – М., 1987. – С. 151-152.
111. Эрдес Ш. Роль наследственных факторов в развитии псориазического артрита и характер его взаимосвязи с псориазом [Текст] / Ш. Эрдес, С.А. Финогенова, Л.И. Беневоленская // Тер. Архив. – 1988. – Т.60, № 10. – С.71-74.
112. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в

- норме и при патологии [Текст] / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С.7-14.
113. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis [Text] / M. Lebwohl, S.K. Tying, T.K. Hamilton, D. Toth // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 2004-2013.
114. A review and update of the clinical uses of cyclosporine in dermatology [Text] / D.S. Grossier, C.E. Griffiths, C.N. Ellis, J.J. Voorhees // Dermatol. Clin. – 1991. – № 9. – P. 805-817.
115. A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis [Text] / T. Hohler, A. Kruger, P. Schneider, R.E. Schopf // J. Invest. Dermatol. – 1997. – Vol. 109, № 4. – P. 562-565.
116. Administration of DAB389IL-2 to patients with recalcitrant psoriasis: a double-blind, phase II multicenter trial [Text] / J. Bagel, W.T. Garland, D. Breneman, M. Holick // J Am Acad Dermatol. – 1998. – Vol. 38, № 6 Pt 1. – P. 938-944.
117. Analysis of phenotypic variation in psoriasis as a function of age at onset and family history [Text] / P. Stuart, F. Malick, R.P. Nair, T. Henseler // Arch Dermatol Res. – 2002. – Vol. 294, № 5. – P. 207-213.
118. Antoni C. Infliximab for psoriasis and psoriatic arthritis [Text] / C. Antoni, B. Manger // Clin. Exp. Rheumatol. – 2002. – Vol. 20 (Suppl. 28). – P. S122-S125.
119. Association between interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) gene polymorphism and early and late-onset psoriasis [Text] / J.K. Tarlow, M.J. Cork, F.E. Clay, M. Schmitt-Egenolf // Br J Dermatol. – 1997. – Vol. 136, № 1. – P. 147-148.
120. Association of insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with psoriasis [Text] / M. Ozkur, Z. Erbagci, M. Nacak, A.A. Tuncel // Br J Dermatol. – 2004. – Vol. 151, № 4. – P. 792-795.
121. Association of TAP and HLA-DM genes with psoriasis in Koreans [Text] /

- C.W. Pyo, S.S. Hur, Y.K. Kim, T.Y. Kim // *J Invest Dermatol.* – 2003. – Vol. 120, № 4. – P. 616-622.
122. Baadsgaard O. Immunological cells in psoriasis pathogenesis [Text] / O. Baadsgaard // *JEADV* – 1997. – Vol.9 (Suppl.1). – P. 1.
123. Barker J.N. Genetics of psoriasis: Clinical and therapeutic implications [Text] / J.N. Barker // *JEADV*. – Vol.11 (Suppl.2). – P. 100.
124. Barker J.N. Immunogenetics of psoriasis [Text] / J.N. Barker // *JEADV*. – Vol.11 (Suppl.2). – P. 21.
125. Barker J.N. Immunology of psoriasis [Text] / J.N. Barker // *JEADV*. – Vol.11 (Suppl.2). – P. 71.
126. Barker J.N. Psoriasis as a T-cell mediated autoimmune disease [Text] / J.N. Barker // *Hosp. Med.* – 1998. – Vol. 59, № 7. – P. 530-533.
127. Barker J.N. Psoriasis genetic [Text] / J.N. Barker // *JEADV* – 1997. – Vol.9 (Suppl.1). – P. 27.
128. Barker J.N. The pathophysiology of psoriasis [Text] / J.N. Barker // *Lancet*. – 1991. – Vol. 338. – P. 227-230.
129. Barker J.N. Молекулярная генетика в возникновении псориаза [Текст] / J.N.Barker // *Русский ж. кож. и вен. бол.* – 1999. – № 6. – С. 70.
130. Bos J.D. Immunology in clinical practice: Psoriasis [Text] / J.D. Bos // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 1997. – Vol. 141, № 48. – P. 2334-2338.
131. Bromley, S.K. The immunological synapse [Text] / S.K. Bromley // *Annu. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 375-396.
132. cDNA cloning of an intracellular form of the human interleukin-1 receptor antagonist associated with epithelium [Text] / S. Haskill, G. Martin, L. Van Le, J. Morris // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1991. – Vol. 88, № 9. – P. 3681-3685.
133. Chimaeric CD4 monoclonal antibody in treatment of generalised pustular psoriasis [Text] / J. Prinz, O. Braun-Falco, M. Meurer, P. Daddona // *Lancet*. – 1991. – Vol. 338. – P. 320-321.
134. Christophers E. Phenotypical characterization of psoriasis [Text] / E. Cris-

- tophers // Australian J. Of Dermatol. – Vol.38 (Suppl.2). – P. 13.
135. Christophers E. Recent advances in psoriasis [Text] / E. Christophers // JEADV – 1997. – Vol.9 (Suppl.1). – P. 1.
136. Christophers E. The immunopathology of psoriasis [Text] / E. Christophers // Int. Arch. Allergy. Immunol. – 1996. – Vol. 110, № 3. – P. 199-206.
137. Comparison of clinical and immunogenetic features in familial versus sporadic psoriatic arthritis [Text] // P. Rahman, C.T. Schentag, M. Beaton, D.D. Gladman // Clin Exp Rheumatol. – 2000. – Vol. 18, № 1. – P. 7-12.
138. Confirmation of genetic heterogeneity in familial psoriasis [Text] / D. Matthews, L. Fry, A. Powles, J. Weissenbach // J Med Genet. – 1995. – Vol. 32, № 7. – P. 546-548.
139. Cooper K.D. IL-1 activity is reduced in psoriatic skin: decreased IL-1 alpha and increased non-functional IL-1 beta [Text] / K.D. Cooper, C. Hammerberg, O. Baadsgaard // J. Immunol. – 1990 – Vol. 144. – P. 4593-4603.
140. Cooper K.D. Immunologic features of psoriasis [Text] / K.D. Cooper, O. Baadsgaard // Immunologic Diseases of the Skin. – Norwalk, Conn: Appleton & Lange; 1991. – P. 611-622.
141. Cutting edge: susceptibility to psoriatic arthritis: influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles [Text] / M.R. Martin, G. Nelson, J.H. Lee, F. Pellet // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169. – P. 2818-2822.
142. Dominant lesional T-cell receptor rearrangements persist in relapsing psoriasis but are absent from non-lesional skin: evidence for a stable antigen-specific pathogenic T-cell response in psoriasis vulgaris [Text] / S. Vollmer, A. Menssen, J.C. Prinz, P. Tatot // J. Invest. Dermatol. – 2001. – Vol. 117. – P. 1296-1301.
143. Dose finding studies of a novel Vitamin D analogue 22-oxacalcitriol ointment on psoriasis vulgaris [Text] / H. Nakagawa., M. Ohkido, S. Harada, M. Kawashima // JEADV. – Vol.11 (Suppl.2). – P. 166.
144. Dubertret L. What therapeutic tools tell us about psoriasis pathogenesis

- [Text] / L. Dubertret // JEADV – 1997. – Vol.9 (Suppl.1). – P. 33.
145. Elder J.T. Epidemiology and the Genetics of Psoriasis [Text] / J.T. Elder, R.P. Nair, J.J. Voorhees // J. Invest. Dermatol – 1994 – Vol. 102, № 1. – P. 24-27.
146. Elder J.T. Protooncogene expression in normal and psoriatic skin [Text] / J.T. Elder, A. Tavakkol, S.B. Klein // J. Invest. Dermatol. – 1990. – Vol. 94, № 1. – P. 19-25.
147. Epidermal Scales [Text] / M. Csato, T. Rosenbach, Y. Grable, B. M. Czażnetzki // Inter. J. Derm. – 1989 – Vol. 28, № 2. – P. 86-89.
148. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan [Text] / R.P. Nair, T. Henseler, S. Jenisch, P. Stuart // Hum. Mol. Genet. – 1997. – Vol. 6. – P. 1349-1356.
149. Farber E.M. The natural history of psoriasis in 5,600 patients [Text] / E.M. Farber, M. L. Nail / Dermatologica. – 1974. – Vol. 148. – P. 1-18.
150. Fry L. Psoriasis [Text] / L. Fry // Brit. J. Dermatol. – 1988. – Vol. 119, № 4. – P. 445-461.
151. Finzi A.F. Psoriatic arthritis [Text] / A.F. Finzi, E. Gibelli // Int. J. Dermatol. – 1991. – Vol. 30, № 1. – P. 1-7.
152. Gallay P. Characterization and detection of naturally occurring antibodies against IL-1 alpha and IL-1 beta in normal human plasma [Text] / P. Gallay, J.P. Mach, S. Carrel // Eur Cytokine Netw. – 1991. – Vol. 2, № 5. – P. 329-338.
153. Gottlieb A.B. Immunologic mechanisms in psoriasis [Text] / A.B. Gottlieb // Am. Acad. Dermatol. – 1988. – Vol. 18. – P. 1376-1380.
154. Griffiths C.E.M. Immunological mechanisms involved in psoriasis [Text] / C.E.M. Griffiths, J.J. Voorhees // Semin. Immunopathol. – 1992. – Vol. 13. – P. 441-454.
155. Groth-Tittmann G. Die Retrovirus hypothese der psoriasis und Kein Ende [Text] / G. Groth-Tittmann // Akt. Dermatol. – 1989. – Vol. 15. – S. 272-

274.

156. Groves R.W. Pathophysiological Aspects of Psoriasis [Text] / R.W. Groves, J.N. Barker // *Progress in Medicine*. – 1992. – Vol. 1. – P. 166-172.
157. Groves R.W. Spontaneous inflammatory skin disease in mice which over-express IL-1a in basal keratinocytes [Text] / R.W. Groves, J.S. Kuppler // *European Society for Dermatological Research 24th Annual Meeting*. Vienna, 24-27 Sept., 1994. – Vienna, 1994. – T. 1. – P.66.
158. Guilhou J.-J. Acquisitions nouvelles dans la pathogenie et le traitement du psoriasis [Text] / J.-J. Guilhou // *Ann. D. V.* – 1991. – Vol. 118. – P. 95-96.
159. Guilhou J.-J. Immunopathogenesis of Psoriasis: News in an Old Concept [Text] / J.-J. Guilhou // *Dermatology*. – 1998. – Vol. 197. – P. 310-312.
160. Gupta M.A. Quality of life of psoriasis patients [Text] / M.A. Gupta, A.K. Gupta // *J Eur Acad Dermatol Venerol.* – 2000. – Vol. 14, № 4. – P. 267-271.
161. Halloran P.F. Regulation of HLA antigen expression in human kidney [Text] / P.F. Halloran, P. Autenried, A. Wadgymer // *Clin Immunol Allergy*. – 1986. – Vol. 6. – P. 411-435.
162. Henseler T. Disease concomitance in psoriasis [Text] / T. Henseler, E. Christophers // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1995. – Vol. 32. – P. 982-986.
163. Henseler T. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris [Text] / T. Henseler, E. Christophers // *J. Acad. Dermatol.* – 1985. – Vol. 13. – P. 450-456.
164. Inactivation of TNF signaling by rationally designed dominant-negative TNF variants [Text] / P.M. Steed // *Science*. – 2003. – Vol. 301. – P. 1895-1898.
165. Inhibition of cell-mediated immune response by treatment modalities useful in psoriasis [Text] / V.B. Morhenn, E.K. Orenberg, J. Kaplan // *J. Invest. Dermatol.* – 1983. – Vol. 81. – P. 23-27.
166. Insights into psoriasis and other inflammatory diseases from largescale gene expression studies [Text] / A.M. Bowcock // *Hum. Mol. Genet.* –

2001. – Vol. 10. – P. 1793-1805.
167. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein [Text] / C. Gabay, M.F. Smith, D. Eidlen, W.P. Arend // *J Clin Invest.* – 1997. – Vol., № 12. – P. 2930-2940.
168. Interleukin-1 gene expression on cultured human keratinocytes is augmented by ultraviolet irradiation [Text] / T.S. Kupper, A.O. Chua, P. Flood, J. McGuire // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 80. – P. 430-436.
169. Interleukin-1 receptor expression, regulation, and function in normal and transformed human keratinocytes [Text] / M. Grewe, K. Gyufko, A. Budnik, J. Krutmann // *European Society for Dermatological Research 24th Annual Meeting. Vienna, 24-27 Sept., 1994. – Vienna, 1994. – T. 1. – P. 139.*
170. Interleukin-10 promoter polymorphism in psoriasis [Text] / K. Asadullah, J. Eskdale, A. Wiese, G. Gallagher // *J. Invest. Dermatol.* – 2001. – Vol. 116. – P. 975-978.
171. Intraepidermal lymphocytes in psoriatic lesions are activated GMP-17(TIA-1)+CD8+CD3+ CTLs as determined by phenotypic analysis [Text] / L.M. Austin, T.R. Coven, N. Bhardwaj, R. Steinman // *J Cutan Pathol.* – 1998. – Vol. 25, № 2. – P. 79-88.
172. Kawara S. Effects of topical 1,24R-dihydroxyvitamin D3 on cell kinetics and the expression of keratinocyte growth factor and transforming growth factor-cc in psoriatic epidermis [Text] / S. Kawara, N. Hatta, K. Takehara // *Australien J. of Dermatol.* - 1997. – Vol. 38 (Suppl. 2). – P. 144.
173. Kerkhof P.C. Clinical aspects of psoriasis: Combination treatments for psoriasis [Text] / P.C. Kerkhof // *JEADV* – 1997. – Vol.9 (Suppl.1). – P. 6.
174. Kragballe K. Eicosanoids in psoriasis – 15-HETE on the stage [Text] / K. Kragballe, J.J. Voorhees // *Dermatologica.* – 1987. – Vol. 184, № 5. – P. 209-213.
175. Kragballe K. Treatment of psoriasis with calcipotriol and other vitamin D analogues [Text] / K. Kragballe // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1992. – Vol.

27. – P. 1001-1008.
176. Krueger G.G. Epidemiology of psoriasis: Clinical issues [Text] / G.G. Krueger, M. Duvic // *J. Invest. Dermatol.* – 1994. – № 2. – P. 14-18.
177. Kruger J.G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents [Text] / J.G. Kruger // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 46. – P. 1-23.
178. Kumar S. p38 MAP kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases [Text] / S. Kumar, J. Boehm, J.C. Lee // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2003. – Vol. 2. – P. 717-726.
179. Kupper T.S. The role of epidermal cytokines [Text] / T.S. Kupper // *Immunophysiology: The Role of Cells and Cytokines in Immunity and Inflammation* / By eds. E. Shevach, J. Oppenheim. – New York, NY: Oxford Univer. Press Inc., 1990. – P. 285-305.
180. Lamm L.U. Assignment of the major histocompatibility complex to chromosome 6 in a family with a pericentric inversion [Text] / L.U. Lamm, U. Friedrich, C.B. Petersen // *Hum. Hered.* – 1974. – Vol. 24. – P. 273-284.
181. Lesional psoriatic T-cells contain the capacity to induce a T-cells activation molecule CD W60 on normal keratinocytes [Text] / L. Skov, L.S. Chan, D.A. Fox, J.K. Larsen // *Am. J. Pathol.* – 1997. – Vol. 150, № 2. – P. 675-683.
182. Lomholt G. Psoriasis: prevalence, spontaneous course, and genetics; a census study on the prevalence of skin diseases on the Faroe Islands [Text] / G. Lomholt. – Copenhagen, Denmark: G.E.C.-Gad., 1963. – 295 p.
183. Lundqvist E.N. Biologically active alternatively processed interleukin-1 beta in psoriatic scales [Text] / E.N. Lundqvist, T. Egelrud // *Eur. J. Immunol.* – 1997. – Vol. 27, № 9. – P. 2165-2171.
184. Mast cells in psoriatic skin are strongly positive for interferon-gamma [Text] / L. Ackermann, I.T. Harvima, J. Pelkonen, V. Ritamaki-Salo // *Br. J. Dermatol.* – 1999. – Vol. 140. – P. 624-633.
185. Molecular classification of psoriasis disease-associated genes through

- pharmacogenomic expression profiling [Text] / J.L. Oestreicher, I.B. Walters, T. Kikuchi, P. Gilleaudeau // *Pharmacogenomics J.* – 2001. – Vol. 1. – P. 272-287.
186. Monocyte function, lymphokine production [Text] / G.G. Kruger, W.W. Jederberg, B.E. Ogden, D.L. Reese // *J. Invest. Dermatol.* – 1978. – № 71. – P. 195-199.
187. Nickoloff B.J. Creation of psoriatic plaques: the ultimate tumor suppressor pathway. A new model for an ancient T-cell – mediated skin disease [Text] / B.J. Nickoloff // *Viewpoint. J. Cutan. Pathol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 57-64.
188. Nickoloff B.J. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities [Text] / B.J. Nickoloff, F.O. Nestle // *J. of Clinical Invest.* – 2004. – Vol.113, № 13. – P. 1664-1675.
189. Nickoloff B.J. The cytokine network in psoriasis [Text] / B.J. Nickoloff // *Arch. Dermatol.* – 1991. – Vol. 127. – P. 871-884.
190. Nickoloff B.J. The immunologic and genetic basis of psoriasis [Text] / B.J. Nickoloff // *Arch. Dermatol.* – 1999. – Vol. 135. – P. 1104-1110.
191. Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63, 100-element oligonucleotide array [Text] / X. Zhou, J.G. Krueger, M.C. Kao, E. Lee // *Physiol. Genomics.* – 2003. – Vol. 13. – P. 69-78.
192. Okubo Y. Peripheral blood monocytes in psoriatic patients overproduce cytokines [Text] / Y. Okubo, M. Koga // *J. Dermatol. Sci.* – 1998. – Vol. 17, № 3. – P. 223-232.
193. Oligoclonal T-cell response in psoriatic cutaneous lesions [Text] / H. Bour, J.F. Nicolas, D. Schmitt, J. Even // *European Society for Dermatological Research: 24th Annual Meeting. Vienna, 24-27 Sept., 1994.* – Vienna, 1994. – Vol. 1. – P. 138.
194. Ortonne J.P. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis [Text] / J.P. Ortonne // *Br. J. Dermatol.* – 1999. – Vol. 140

- (Suppl.54). – P. 1-7.
195. Ortonne N. Psoriasis: Pathogenesis [Text] / N. Ortonne, J.P. Ortonne // *Presse Med.* – 1999. – Vol. 28, № 23. – P. 1259-1265.
196. Papp K. Cancer risk associated with the treatment of psoriasis [Text] / K. Papp, P. Beuparland // *JEADV.* – Vol. 11 (Suppl.2). – P. 291.
197. Peripheral blood lymphocytes from psoriatic patients are hyporesponsive to betastreptococcal superantigens [Text] / N. Horiuchi, S. Aiba, H. Ozawa, S. Sugawara // *Brit. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 138, № 2. – P. 229-235.
198. Persistence of T-cell clones in psoriatic lesions [Text] / J.C. Chang, L.R. Smith, K.J. Froning, H.H. Kurland // *Arch. Dermatol.* – 1997. – Vol. 133. – P. 703-708.
199. Phillips W.G. Psoriasis immune indications and treatment [Text] / W.G. Phillips, S. Breathnach // *Clin. Immunother.* – 1994. – Vol. 1. – P. 157-167.
200. Photodynamic Therapy in Dermatology [Text] / C. Fritsch, G. Goerz, T.Ruzicka, R. Frazhka // *Arch. Dermatol.* – 1998. – Vol. 134, № 2. – P. 207-214.
201. Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated [Text] / K. Rappersberger, M. Komar, M.E. Ebelin, G. Scott // *J. Invest. Dermatol.* – 2002. – Vol. 119. – P. 876-887.
202. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist [Text] / S.P. Eisenberg, R.J. Evans, W.P. Arend, E. Verderber // *Nature.* – 1990. – Vol. 343. – P. 341-346.
203. Prinz J. Which lymphocytes are pathogenic in psoriasis? [Text] / J. Prinz // *JEADV.* – Vol. 11 (Suppl.2). – P. 21.
204. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late, disease onset [Text] / K. Reich, R. Mossner, I.R. Konig, G. Westphal // *J. Invest. Dermatol.* – 2002. – Vol. 118. – P. 155-163.

205. Psoriasis and HLA-Cw6 [Text] / A. Tulikainen, A. Lassus, J. Karvonen, P. Vartiainen // *Br. J. Dermatol.* – 1980. – Vol. 102. – P. 179-184.
206. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? [Text] / H. Valdimarsson, B.S. Baker, I. Jonsdottir, A. Powles // *Immunol. Today.* – 1995. – Vol. 16. – P. 145-149.
207. Psoriatic fibroblasts induce hyperproliferation of normal skin equivalent model in vitro [Text] / L. Saiag, B. Coulomb, C. Lebreton, E. Bell // *Science.* – 1985. – Vol. 230. – P. 669-672.
208. Raychaudhuri S.P. Neuropathogenesis and Neuropharmacology of psoriasis [Text] / S.P. Raychaudhuri, G. Rein, E.M. Farber // *Int. J. Dermatol.* – 1995. – Vol. 34. – P. 685-693.
209. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis [Text] / S.L. Gottlieb, P. Gilleaudeau, R. Johnson, L. Estes // *Nat. Med.* – 1995. – Vol. 1, № 5. – P. 442-447.
210. Reynolds N.J. Calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology [Text] / N.J. Reynolds, W.I. Al-Daraji // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2002. – Vol. 27. – P. 555-561.
211. Robert C. Inflammatory skin diseases. T-cells and immune surveillance [Text] / C. Robert, T.S. Kupper // *N. Engl. J. Med.* - 1999. – Vol. 341. – P. 1817-1828.
212. Role of growth factors, cytokines and their receptors in the pathogenesis of psoriasis [Text] / J.G. Krueger, J.F. Krane, D.M. Carter, A.B. Gottlieb // *J. Invest. Dermatol.* – 1990. – Vol. 94, № 6. – P. 135-140.
213. Role of increased production of monocytes TNF-alpha IL-1 beta and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments [Text] H. Mizutani, Y. Ohmoto, T. Mizutani, M. Murata // *J. Dermatol. Sci.* – 1997. – Vol. 14, № 2. – P. 145-153.
214. Scheinfeld, N. Adalimumab (HUMIRA): a review [Text] / N. Scheinfeld // *J. Drugs Dermatol.* – 2003. – Vol. 2. – P. 375-377.

215. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene [Text] / P. Capon, M. Munro, J. Barker, R. Trembath // *J. Invest. Dermatol.* – 2002. – Vol. 118. – P. 745-751.
216. Serum MMP-1 and TIMP-1 levels are increased in patients with psoriatic arthritis and their siblings [Text] / A. Myers, R. Lakey, T.E. Cawston, L.J. Kay // *Rheumatology (Oxford)*. – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 272-276.
217. Schmitt-Egenolf M. HLA-typing in psoriasis [Text] / M. Schmitt-Egenolf, W.H. Boenheke // *J. Invest. Dermatol.* – 1993. – № 100. – P. 991-994.
218. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site [Text] / G. Weitz-Schmidt, K. Welzenbach, V. Brinkmann, T. Kamata // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 687-692.
219. Stress, symmetry and psoriasis: possible role of neuropeptides [Text] / E.M. Farmer, B.I. Nicholoff, B. Recht, J.E. Fraki // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1986. – Vol. 14. – P. 305-311.
220. Stress-induced endocrine and immunological changes in psoriasis patients and healthy controls: A preliminary study [Text] / O.G. Schmid, R. Jacobs, B. Jager, S. Klages // *Psychother. Psychosom.* – 1998. – Vol. 67, № 1. – P. 37-42.
221. The A5.1 allele of the major histocompatibility complex class I chain-related gene A is associated with psoriasis vulgaris in Chinese [Text] / L. Cheng, S.Z. Zhang, C.Y. Xiao, Y.P. Hou // *Br J Dermatol.* – 2000. – Vol. 143, № 2. – P. 324-329.
222. T-cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset [Text] / J.P. Schlaak, M. Buslau, W. Jochum, E. Hermann // *J Invest Dermatol.* – 1994. – Vol. 102, № 2. – P. 145-149.
223. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response [Text] / K. Uyemura, M. Yamamura, D.F. Fivenson, R.L. Modlin // *J. Invest. Dermatol.* – 1993. – Vol. 101. – P. 701-705.
224. The endothelium in psoriasis [Text] / P.M. Lowe, M.L. Lee, C.J. Jackson,

- S.S. To // *Br. J. Dermatol.* – 1995. – Vol. 132. – P. 497-505.
225. The epidermal phenotype during initiation of the psoriatic lesion in the symptomless margin of relapsing psoriasis [Text] / F.A. Castelijns, M.J. Gerritsen, I.M. Van Vlijmen-Willems, P.E. van Erp // *J Am Acad Dermatol.* – 1999. – Vol. 40, № 6 Pt 1. – P. 901-909.
226. The genetic epidemiology of psoriasis vulgaris in Chinese Han [Text] / X. Zhang, H. Wang, H. Te-Shao, S. Yang // *Int J Dermatol.* – 2002. – Vol. 41, № 10. – P. 663-669.
227. The Genetics of Psoriasis [Text] / J.T. Elder, R.P. Nair, S.-W. Guo, T. Hanseler // *Arch. Dermatol.* – 1994. – Vol. 130 – P. 216-224.
228. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey [Text] / G. Kruger, J. Koo, M. Lebwohl, A. Menter // *Arch. Dermatol.* – 2001. – Vol. 137. – P. 280-284.
229. The Major Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Is not a Risk Factor for Late-Onset Psoriasis [Text] / M. Allen, H. Ameen, C. Veal, J. Evans // *J Invest Dermatol.* – 2005. – Vol. 124, № 1. – P. 103-106.
230. The pluripotent keratinocyte: Molecular characterization of epidermal cytokines [Text] / D.N. Sauder, D. Wong, R.M. Kenzie, D. Stetsko // *J. Invest. Dermatol.* – 1988. – Vol. 90. – P. 605A.
231. T-lymphocytes derived from skin lesions of patients with psoriasis vulgaris express a novel cytokine pattern that is distinct from that of T helper type 1 and T helper type 2 cells [Text] / S. Vollmer, A. Messen, P. Trommler, D. Schendel // *Eur J Immunol.* – 1994. – Vol. 24, № 10. – P. 2377-2382.
232. Ultraviolet irradiation induced GM-CSF and IL-1 α production in the cultured human keratinocytes [Text] / S.-W. Youn, K.-C. Park, J.-H. Hwang, J.-S. Ahn // *Australian J. of Dermatol.* – 1997. – Vol. 38 (Suppl. 2). – P. 227.
233. Voorhees J.J. Immunopathogenesis of psoriasis [Text] / J.J. Voorhees // *Clinical Dermatol.* – 2000. – Vol. 9 (Suppl. 1). – P. 94.
234. Wolff K. PUVA – To be or not to be? [Text] / K. Wolff // *Clinical Derma-*

tol. – 2000. – Vol. 7 (Suppl. 1). – P. 88.

235. Yamamoto T. Clinical analysis of staphylococcal superantigen hyperreactive patients with psoriasis vulgaris [Text] / T. Yamamoto, I. Katayama, K. Nishioka // *Eur. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 8, № 5. – P. 325-329.
236. Zhang J.-Z. Role of interleukin-1a and interleukin-6 in the interactions between epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts [Text] / J.-Z. Zhang, T.-J. Zhu // *Australian J. of Dermatol.* – 1997. – Vol. 38 (Suppl. 2). – P. 39.