

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Зыкова Елена Александровна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ
ВАРИАНТОВ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
О. В. Правдина

Омск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Клинико-морфологические аспекты вульгарного псориаза.....	9
1.2 Роль распознающих рецепторов в инициации иммунного воспаления в коже больных псориазом.....	13
1.3 Современный взгляд на методы терапии псориаза.....	18
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1 Общая характеристика клинического материала и методов.....	27
2.2 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование кожных биоптатов больных псориазом.....	37
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	41
3.1 Клинико-морфологическая оценка эффективности комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата у пациентов первой группы и ПУВА-терапии у пациентов второй группы, страдающих вульгарным псориазом.....	41
3.2 Характер гистологических изменений в биоптатах элементов сыпи у пациентов двух групп до лечения.....	69
3.3 Характер гистологических изменений в биоптатах пациентов первой группы к 16 дню терапии.....	76
3.4 Характер гистологических изменений в биоптатах пациентов второй группы к 16 дню терапии.....	79
3.5 Иммуногистохимическое исследование состояния системы антиген-распознающих рецепторов (TLR-2, TLR-4) в псориазической папуле под влиянием различных вариантов лечения.....	82
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	100
4.1 Патогенетическое обоснование применения комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата в комплексной терапии	

вульгарного псориаза.....	100
4.2 Гистологическое исследование у больных на фоне традиционной терапии с применением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата и комплексной терапии с включением ПУВА.....	104
4.3 Иммуногистохимическое исследование у больных на фоне традиционной терапии с применением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата и комплексной терапии с включением ПУВА.....	108
4.4 Морфометрическое исследование у больных на фоне традиционной терапии с применением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата и комплексной терапии с включением ПУВА.....	112
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Псориаз (чешуйчатый лишай) – воспалительное хроническое кожное заболевание с выраженной генетической основой, для которого характерны комплексные изменения роста и дифференцировки эпидермиса, а также биохимические, иммунологические и сосудистые аномалии [28]. Высокий удельный вес псориаза среди других болезней кожи составляет 12–15 %, чем обуславливает значительный интерес к этому заболеванию. В течение последних 10–15 лет наблюдается рост заболеваемости этим дерматозом, «омоложение» контингента больных, учащение случаев тяжелых форм, недостаточная эффективность существующих методов терапии.

В патогенезе вульгарного псориаза ведущее значение имеют нарушения в системе, как врожденного, так и приобретенного иммунитета, проявляющиеся в чрезмерной активации клеточного звена. Первой линией защиты организма от патогенов является врожденный иммунитет. Паттерн-распознающие рецепторы (ПРР), участвующие в распознавании консервативных молекулярных структур микроорганизмов – важный компонент системы врожденного иммунитета. Toll-подобные рецепторы (TLR) имеют большое значение в ранней защите организма от патогенных микроорганизмов, на которые ложится реализация специфичности врожденной иммунной системы. В научных работах R. Medzhitov, C.J. Janeway toll-подобные рецепторы рассматриваются, как ключевые рецепторы врожденного иммунитета.

Изучение TLR выявило взаимосвязь между врожденным и приобретенным иммунитетом. Иммунный ответ зависит, прежде всего, от особенностей антигена, его физико-химических свойств, а также от микроокружения в местах формирования иммунного синапса.

В настоящее время существует большое количество вариантов традиционной терапии, что затрудняет выбор тактики ведения пациентов для молодых специалистов при первичной постановке диагноза.

Существующие обширные методы иммунных исследований результативности лечения псориаза недостаточно представляют воздействие препаратов на иммунные механизмы образования псориатической папулы.

Таким образом, исследование иммунных реакций *in situ* является крайне актуальным, а также разрешает произвести оценку результативности терапии и разработать тактику ведения пациентов с вульгарным псориазом.

Цель исследования

Провести комплексный клинико-морфологический анализ с оценкой состояния толл-подобных рецепторов 2, 4 типа в динамике под влиянием различных схем лечения у пациентов с вульгарным псориазом для оптимизации выбора терапии.

Задачи исследования

1. Оценить клинико-морфологическую эффективность Пува-терапии и комбинации кальципотриола и бетаметазона дипропионата у пациентов вульгарным псориазом в прогрессирующую стадию заболевания.
2. Выявить характер гистологических изменений в биоптатах элементов сыпи в динамике под влиянием различных схем терапии у пациентов с вульгарным псориазом.
3. Оценить состояние системы антиген-распознающих рецепторов (TLR-2, TLR-4) в псориатической папуле под влиянием различных вариантов лечения.
4. На основании клинико-морфологических сопоставлений обосновать выбор наиболее эффективной терапии для пациентов вульгарным псориазом.

Научная новизна

Выявлено снижение количества TLR-2,4 позитивных кератиноцитов в измененной коже пациентов с вульгарным псориазом.

Выявлено, что характер редукции морфологических изменений в псориатической папуле не зависит от выбора метода традиционной терапии.

Практическая значимость

Обоснован выбор эффективных методов лечения для больных с обыкновенной формой псориаза на основании комплексного клинико-морфологического анализа с оценкой состояния толл-подобных рецепторов 2, 4 типа. Выявлена группа пациентов, у которых после проводимого лечения при гистологическом исследовании сохраняются минимальные признаки прогрессирования процесса при наличии клинически стационарной стадии, что является поводом для быстрого рецидивирования заболевания. Поэтому, таким больным дополнительно показано иммуногистохимическое исследование с оценкой состояния толл-подобных рецепторов 2, 4 типа.

Результаты научного исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности комплекса лечебных мероприятий, включающих применение комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата в традиционной терапии, отмечается у больных псориазом в возрастной категории до 29 лет, давностью дерматоза до 15 лет, рецидив дерматоза у которых спровоцирован инфекционным фактором, отсутствием в анамнезе системной иммуносупрессивной терапии. Фотохимиотерапия более оправдана в качестве главного метода лечения для пациентов с вульгарным псориазом в возрастной категории до 49 лет, давностью дерматоза до 15 лет и многофакторной природой рецидива.

Положения, выносимые на защиту

1. Выбор терапии в комплексном лечении вульгарного псориаза определяется с учетом клинических и гистологических признаков.
2. Регресс иммунного воспаления у больных вульгарным псориазом ассоциирован со снижением TLR-2 и TLR-4-позитивных кератиноцитов и не зависит от вариантов проводимой терапии.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: 3-ем Всероссийском конгрессе дерматовенерологов (Казань, 2009); 10-ом Всероссийском съезде дерматовенерологов (Екатеринбург, 2010); научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа (Омск, 2011); заседании Омского регионального отделения Общероссийской общественной организации дерматовенерологов и косметологов «Наружная терапия псориаза: проблемы и пути решения» (Омск, 2011); научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа «Клинико-морфологическая оценка современной наружной терапии псориаза» (Краснодар, 2011); заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов А. И. Пospelova «Современные представления о патогенезе псориаза» (Москва, 2012); 12-ом Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2012); заседании Омского регионального отделения Общероссийской общественной организации дерматовенерологов и косметологов (Омск, 2012); областной научно-практической конференции «Рациональный подход к наружной терапии псориаза» (Омск, 2012).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск, 2015).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201151569.

Внедрение результатов работы

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии и косметологии и кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также в лечебной работе поликлинического и кожного отделений

Областного клинического кожно-венерологического диспансера г. Омска.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 133 источниками, из которых 67 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 19 таблиц и 56 рисунков.

Личный вклад автора

Автором выполнен объем работ по дифференцировке и ведению пациентов, по обзору отечественных и зарубежных литературных источников, подготовлен дизайн исследования. Выполнена гистологическая обработка биопсийных тканей, подготовлены срезы биоптатов, на которых была изучена иммуногистохимическая реакция. Используя световой микроскоп, получен анализ гистологических и иммуногистохимических препаратов. Проведена документальная фотосъемка патоморфологической картины. Выполнен морфометрический анализ изучаемых показателей. Произведена статистическая обработка данных посредством прикладного программного обеспечения, интерпретированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Клинико-морфологические аспекты вульгарного псориаза

Псориаз (чешуйчатый лишай) – хроническое заболевание кожи многофакторной этиологии, встречаемость которого в мире находится в пределах – от 0,1 до 3 % [81]. Псориаз редко приводит к летальному исходу, но он значительно снижает качество жизни больных, что в первую очередь связано с недостаточной эффективностью существующих методов терапии. Изучение обыкновенного псориаза является актуальным, в связи с высокой частотой встречаемости дерматоза, хроническим и тяжелым течением, недостаточной эффективностью существующих методов терапии. В настоящее время возрастает не только число пациентов с вульгарным псориазом, но и степень тяжести дерматоза, ведущего к инвалидизации [28].

Разработка лучших и результативных методов лечения, а также достижение продолжительной клинической ремиссии, затруднена, вследствие окончательно неустановленной этиологии и патогенеза заболевания. Псориаз – мультифакториальное заболевание, на развитие которого оказывают влияние генетические факторы и факторы внешней среды (нервно-психические, травматические, злоупотребление алкоголем, курение, применение некоторых медикаментов, инфекционные заболевания и т. д.) [76]. Генетические факторы преобладают над средовыми, об этом говорят высокие значения коэффициента наследуемости псориаза. Значительное влияние на характер течения и прогноз развившейся болезни играет средовая компонента.

О наследственной предрасположенности к вульгарному псориазу подтверждают три типа наблюдений:

1) установлена строгая наследственная передача заболевания – примерно 1/3 пациентов с псориазом имеют в родословной членов семьи с этим заболеванием;

2) у монозиготных близнецов генетическая предрасположенность

составляет 72 %, а у дизиготных – 22 % (данные близнецового анализа);

3) положительная корреляция у пациентов с первым (ранним) типом заболевания (тип 1) и различными антигенами HLA I и II классов, включая HLA – B13, B17, B39, B57, Cw6, Cw6 7, DR4 и DR7.

Проявление псориаза подразумевает связь с микробной инфекцией. Так, у 56–97 % пациентов (при псориазе типа 1) первоначальный эпизод заболевания обусловлен тонзиллитами, вызванными β -гемолитическими стрептококками группы А. Установлено, что бактериальные токсины *S.aureus*, действуют как суперантигены, они не позволяют контролировать активизацию Т-клеток. Может быть, вульгарный псориаз рассматривается как реакция антибактериальной защиты кожи, обусловленной Т-клетками [119].

Основной клинической симптоматикой псориаза является появление плоских воспалительных ярко-розовых и красных папул, сливающихся в бляшки, покрытых серебристо-белыми чешуйками, в основе формирования которых лежит нарушение пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, сочетающееся с усилением процессов ангиогенеза, инфильтрацией эпидермиса и дермы мононуклеарными клетками [115]. Кроме того, в патологический процесс, в 10–25 % случаев вовлекается опорно-двигательный аппарат, формируются необратимые изменения костной и хрящевой ткани.

Для стадии прогрессирования заболевания характерны следующие признаки: рост мелких папул и бляшек по периферии (венчик роста Пильнова), появление новых высыпаний багрово-красного цвета с выраженным рыхлым серебристо-белым шелушением в центральной части элементов, наличие анемичной зоны вокруг высыпаний из-за нарушения микроциркуляции. Патогмонична триада симптомов: "стеаринового пятна", "терминальной пленки" и "точечного кровотечения". Эта триада выявляется путем поскабливания поверхности псориатической бляшки. Патологический процесс носит распространенный характер и локализуется на разгибателях верхних и нижних конечностей, в частности, в области коленных и локтевых суставов, в зоне роста длинных волос на голове («псориатическая корона»), на крестцовом отделе

позвоночника, боковых поверхностях туловища. Определяется изоморфная реакция (феномен Кебнера) – возникновение новых очагов на местах травматизации кожи.

Для стационарной стадии характерно отсутствие свежих эффоресценций, периферического роста папулезных элементов и бляшек, регресса папул и бляшек в центральной зоне и по периферии в виде «псевдоатрофического» ободка Воронова. Чешуйки занимают всю поверхность папул или бляшек, они бледнеют и уплощаются за счёт уменьшения инфильтрата.

Клиническая картина в регрессирующую стадию дерматоза характеризуется уплощением папулезных элементов, прекращением шелушения. В последующем на месте бывших очагов поражения кожи формируются гиперпигментированные участки или участки вторичной ("ложной") лейкодермы. Феномен Кебнера не воспроизводится.

Гистологическое исследование кожи является ценным специализированным диагностическим методом и рассматривается как «золотой стандарт», который широко используется в дерматологической практике в качестве заключительного этапа диагностики вульгарного псориаза, а также патоморфологические изменения могут быть важным критерием оценки безопасности, эффективности проводимой терапии и прогноза течения заболевания. Важные гистологические признаки, типичные для заболевания, обусловлены значительной степенью перепроизводства кератиноцитов и гиперваскуляризацией дермы [81].

Для прогрессирующей стадии значительные трансформации выявляются в эпидермисе и выражаются микроабсцессами Мунро-Сабуро, паракератозом, гиперкератозом, межсосочковым акантозом. Акантоз – утолщение и увеличение числа рядов мальпигиева слоя эпидермиса с удлинением эпидермальных выростов, глубоко проникающих в подлежащую дерму.

Для пролиферативного акантоза при псориазе характерны следующие признаки: резкое уменьшение длительности клеточного цикла эпидермоцитов; увеличение клон делящихся кератиноцитов; возрастание количества измененных кератиноцитов практически до 100 %, а в норме – 60 % [49].

При паракератозе усиливается процесс продвижения кератиноцитов от базального слоя к поверхностным слоям. Соответственно, уменьшается период, нужный для полной дифференцировки, морфологическим проявлением которого является гиперкератоз (утолщение рогового слоя эпидермиса). Исчезает зернистый слой эпидермиса. В острых случаях характерно отсутствие блестящего слоя. Отмечается утолщение, слоистость, разрыхление рогового слоя над папулами. Наблюдаются множественные щели с наличием пузырьков воздуха между роговыми пластинами. Серебристый вид чешуек объясняется наличием пузырьков воздуха. В составе рогового слоя имеются паракератотические клетки с вытянутыми палочковидными ядрами, определяются микроабсцессы Мунро-Сабуро-Копытовского (скопления нейтрофильных лейкоцитов) или спонгиозформные пустулы Когоя, что наиболее выражено при пустулезных формах псориаза [81].

В коже пациентов, страдающих псориазом, граница между эпидермисом и дермой имеет вид отчетливой, извилистой линии, вследствие присутствия эпидермальных выростов и уменьшения шиповидного слоя над сосочками. Дермальные сосочки имеют причудливую форму и удлинены (папилломатоз). Отмечается расширение и извилистость капилляров сосочков и пролиферация эндотелия. Инфильтраты, которые состоят из фибробластов, лейкоцитов и лимфоцитов, находятся вокруг сосудов.

Наблюдается набухание коллагеновых волокон дермы. В сосочковом слое в области клеточных скоплений отмечается разрежение эластических волокон.

Немногочисленные скопления соединительнотканых и лимфоидных клеток обнаружены в периваскулярной ткани сетчатого слоя дермы [1].

На основании вышеизложенного, в очагах поражения при псориазе наблюдаются глубокие дезинтеграционные процессы.

Оснащение морфологических исследований методом иммуногистохимии с целью определения характера экспрессии толл-подобных рецепторов 2 и 4 типа в биоптатах кожи с псориатической бляшки, главным образом, изменило уровень и информативность патологоанатомической диагностики, превратив её в ведущее

направление доказательной медицины.

Иммуногистохимия – это высокочувствительный метод патологоанатомического исследования, основанный на иммунных реакциях антиген-антитело, позволяющий выявить и локализовать тот или иной антиген в тканевых срезах. Является высокотехнологичным методическим дополнением к традиционным гистологическим методам исследования в клинической диагностике вульгарного псориаза.

1.2 Роль распознающих рецепторов в инициации иммунного воспаления в коже больных псориазом

В настоящее время большое внимание уделяется роли толл-подобных рецепторов в возникновении иммунного воспаления в коже пациентов с вульгарным псориазом.

В последние годы значительным достижением является прогресс в исследовании морфофункциональной организации кожи и в участии этого органа в иммунных процессах. Защитные реакции в барьерных тканях направлены на идентификацию патогенных микроорганизмов, их элиминации из организма. Следовательно, от быстрой и эффективной работы компонентов иммунитета в этих тканях зависит исход контакта с патогенами. Первой линией барьерной функции кожи служит врожденный иммунитет, обеспечивающий регистрацию сигналов опасности. Традиционно врожденный иммунитет рассматривался, как комплекс неспецифических механизмов противовоспалительного ответа, к которым, прежде всего, относили активацию таких фагоцитов, как нейтрофильные лейкоциты и макрофаги. Однако, в настоящее время, в литературе отмечают, что механизмы врожденного иммунитета обладают специфичностью, направленной против консервативных молекулярных структур микроорганизмов, получивших название патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP). Рецепторы клеток иммунной системы, способных распознавать эти участки, получили название паттернраспознающие рецепторы (pattern recognition

receptors – PRRs). Одними из наиболее важных PRRs, выявляющих патогенные компоненты и запускающих активирующие каскады иммунных реакций, являются толл-подобные рецепторы (toll-like receptors – TLR1 до TLR13). Выдающееся открытие толл-подобных рецепторов, в последние 5 лет, дало начало новой эре в понимании молекулярных механизмов, запускающих воспалительный ответ.

Толл-подобные рецепторы (англ. Toll-like receptor, TLR; от нем.яз. Toll – странный) – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, идентифицирующие консервативные структуры микроорганизмов и активирующие клеточный иммунный ответ. Название получили благодаря сходству с открытым в 1985 году геном Toll у плодовой мушки дрозофилы. Существует 13 толл-подобных рецепторов млекопитающих, соединяющих разные лиганды и вырабатывающихся разнообразными видами клеток. В организме человека обнаружено 10 толл-подобных рецепторов.

TLR 2 (толл-подобный рецептор 2) был первоначально описан как рецептор, распознающий пептидогликан – главный структурный компонент клеточной стенки грамположительных бактерий и микробных липопептидов, найденных как в грамположительных, так и в грамотрицательных бактериях. Клеточная стенка грамположительных бактерий содержит липопротеины и липотейхоевые кислоты, входящие в состав пептидогликана. Специфическими лигандами являются: липопротеины и пептидогликаны грамположительных бактерий, зимозан дрожжей, растворимые факторы *N.meningitide*, *S.pneumonia*, липотейхоевая кислота, маннуровые кислоты, гликолипиды, липопротеины *Spirochete*, мембранные протеины, радикалы кислорода, некротические клетки, экстракт домашней пыли [83].

TLR 4 (толл-подобный рецептор 4) – мембранный белок, член группы толл-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета. Соединяет липополисахарид клеточной стенки бактерий. TLR4 является ключевым медиатором иммунного ответа на грамотрицательные бактерии [83]. Специфическими лигандами являются: липополисахарид

грамотрицательных бактерий, различные белки теплового шока (HSP 25, 70, 60, 90), как микробного происхождения, так и эндогенные; флаволипиды, тейхуровые кислоты, липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий, F-протеин микробного происхождения, эндогенные и микробные церамиды, фибронектин, белок сурфактанта А, гепарансульфат и его фрагменты, гиалуронан, фибриноген эндогенного происхождения [105]. Кроме того, молекулярные структуры растительного происхождения – таксол, дитерпены [98]. И, наконец, аллергены – частицы дизельных выхлопных газов и экстракты домашней пыли [93].

Имеется три области расположения TLRs в клетке: мембрана клетки, цитоплазматические мембраны (например, мембраны фагосом) и цитозоль.

На мембране клетки располагаются преимущественно те TLR, лигандами которых являются поверхностные структуры микроорганизмов. Так, для TLR2 важным лигандом является липопротеин [128], для TLR4 – липополисахарид [124].

Для толл-подобных рецепторов, располагающихся в цитоплазме клетки – на внутренних мембранах и в цитозоле, – основными лигандами являются компоненты ядерных структур, которые не могут войти в контакт с TLR на поверхности клетки, если с ней взаимодействует целостный организм.

Согласно клеточной локализации, TLRs разделяют на две группы. К первой группе относят TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, присутствующие на поверхности цитоплазматической мембраны клетки. Лигандами для этих рецепторов являются внеклеточные патогенассоциированные молекулярные паттерны. Вторую группу составляют TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, локализующиеся в мембранах внутриклеточных органелл (эндосом, лизосом, аппарата Гольджи). Внутриклеточное расположение TLRs позволяет распознавать нуклеиновые кислоты (например, ДНК или РНК), освобождающиеся из вирусов и бактерий при их разрушении внутри макрофагов.

Все известные TLR представляют собой одноцепочечные трансмембранные полипептиды со сходным строением. Внеклеточная N-концевая зона аминокислотного ряда содержит от 19 до 25 tandemных участков с высоким

количеством лейцина, отвечающих за соединение PAMP. Затем расположена область, насыщенная цистеином, переходящим в трансмембранную зону. Внутриклеточная часть представлена TIR-доменом (Toll IL-1- гомологичным доменом). Внутриклеточный TIR-домен представляет собой С-концевой консервативный участок TLR, насчитывающий 200 остатков аминокислот.

В организме человека TLR экспрессируются, главным образом, на клетках миеломоноцитарного ряда и на различных популяциях лимфоцитов, однако, все TLR обладают своими особенностями экспрессии на различных типах клеток. Толл-подобный рецептор 3 типа связывает вирусную двуспиральную РНК и участвует в противовирусном ответе, экспрессируется на дендритных клетках. TLR2 и TLR4 экспрессированы одинаково на моноцитах/макрофагах, нейтрофильных гранулоцитах и дендритных клетках, а также на эндотелии, гепатоцитах, эпителиальных клетках кишечника, респираторного и урогенитального тракта. Т и В-лимфоциты, являющиеся компонентами адаптивного иммунитета, не имеют PRRs и не способны распознавать PAMPs. Конститутивная экспрессия генов TLR свидетельствует о постоянной готовности лейкоцитов и других клеток к встрече и распознаванию патогена, в то же время, сохраняется возможность усиления ответа.

Изучение функции толл-подобных рецепторов в коже человека проводится сравнительно недавно. В иностранной литературе имеются данные о наличии различных TLRs на кератиноцитах эпидермиса кожи здорового человека. В работах В. Baker и соавторов показано, что варьируется характер изменений экспрессируемых видов толл-подобных рецепторов, вследствие движения эпидермальных клеток от базального слоя к роговому. По данным Е. Games и соавторов, экспрессия TLR2, TLR4 регистрируется на кератиноцитах кожи здоровых лиц. В исследовании А. Pivaresi толл-подобные рецепторы 2 и 4 типов обнаружены повсеместно во всех пластах эпидермиса здоровых людей. В научных работах М. Mempel и соавторов обнаружена экспрессия TLR1, TLR2, TLR3, TLR5, TLR9 в кератиноцитах кожи здоровых людей, а TLR4, TLR6, TLR7, TLR8 не найдена.

Ряд исследователей считает, что TLRs активированные кератиноциты, способны модулировать адаптивный иммунный ответ. В работах S. Akira установлено, что TLR-стимулированные кератиноциты супернатанта, способны вызывать созревание дендритных клеток.

Роль TLRs менее изучена при хронических дерматозах, в частности, при псориазе. E. Begone и соавторы выявили повышенную экспрессию TLR1 в базальном слое эпидермиса на кератиноцитах у больных псориазом.

В работах B. Baker выявлена значительная экспрессия TLR2 в шиповатом слое эпидермиса, преимущественно в верхних рядах у пациентов с обыкновенным псориазом, а в неизменной коже пациентов с вульгарным псориазом, экспрессия TLR2 выявлена внизу шиповатого слоя. На макрофагальных клетках и гистиоцитах, находящихся в воспалительном инфильтрате, на эндотелии кровеносных сосудов определен рост экспрессии паттерн-распознающих рецепторов TLR2 и TLR4 в биоптатах пациентов с обыкновенным псориазом [95]. Имеющиеся у больных клинические проявления воспаления, свидетельствуют о наличии активированного состояния клеток эпидермиса и дермы и, наряду с многими другими факторами, могут быть обусловлены участием толл-подобных рецепторов [110].

В работах C. Wu с соавт., 2007 [131] показано увеличение мРНК TLR2 и TLR4 в культуре кератиноцитов после инкубации их с антителами кератина 16, которые, по мнению авторов, обнаруживаются в сыворотке крови больных псориазом. Таким образом, исследователи сделали вывод об участии этих антител в хроническом воспалении при псориазе.

Увеличение экспрессии толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов в эпидермальных клетках и в воспалительном инфильтрате дермы больных псориазом, однозначно, не заявляет, что вульгарный псориаз можно отнести к дерматозам инфекционной этиологии. Однако в работах современных авторов не описаны исследования, связанные с изучением расположения толл-подобных рецепторов на фоне традиционного лечения обыкновенного псориаза.

1.3 Современный взгляд на методы терапии псориаза

Несмотря на большое количество исследований и возникновение новейших медикаментов, вопрос эффективного и рационального лечения пациентов с вульгарным псориазом остается актуальным в современной дерматологии. Так как обыкновенный псориаз представляет собой хронический дерматоз, терапия должна быть сосредоточена на достижении ремиссии или улучшении течения дерматоза. Учитывая данные анамнеза, возрастную категорию пациента, форму и стадию дерматоза, обширность патологического процесса, фоновую патологию, определяется метод терапии. Показателями результативности лечения являются стремительность наступления клинического эффекта, продолжительность ремиссии, повышение жизненного статуса больного. Основная цель терапии – абсолютный регресс псориатических элементов или улучшение патологического процесса.

В момент, когда рецидив заболевания имеет легкий характер, пациенты должны лечиться в условиях поликлиники с применением методик наружной терапии. При тяжелых формах дерматоза лечение проводится с использованием фототерапии и/или системных препаратов. Ведущую роль в комплексном лечении больных псориазом играет наружная медикаментозная терапия. Современная терапия псориаза направлена на подавление пролиферативных процессов в эпидермисе и купирование воспалительных явлений в области очагов поражения [14]. Наружная терапия псориаза предполагает регулярное использование увлажняющих и восполняющих липиды средств, так как в местах псориатических высыпаний отсутствуют пото- и салоотделение.

Кроме того, традиционно используют мази и/или крема, содержащие редуцирующие (ихтиол, деготь, нафталанская нефть) и кератолические (салициловая кислота) компоненты. Глюкокортикостероидные препараты, созданные для местной терапии хронических дерматозов, обладают существенным преимуществом, по сравнению с системными глюкокортикостероидами [56]. Перспективным направлением в наружной

терапии псориаза стало появление кальцитриола. Препарат «Дайвобет» компании NYCOMED фирма-производитель «LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, Дания» представляет собой неповторимое сочетание кальцитриола и кортикостероида бетаметазона дипропионата, дающие скорый эффект при рецидиве обыкновенного псориаза любой степени тяжести. Кальцитриол – синтетический аналог активного метаболита витамина D₃. Аналог витамина D₃ подавляет формирование провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-8) и запускает выработку противовоспалительных цитокинов (например, ИЛ-4 и ИЛ-1). А также, витамин D₃ воздействует на транскрипционные факторы (NFAT и FNB), имеющие большое значение для формирования медиаторов воспаления при дерматозе. Следует отметить, что антипсориазный эффект обусловлен уменьшением пролиферации кератиноцитов и увеличением их морфологической дифференцировки, а также иммуномодулирующим воздействием на Т-лимфоциты, клетки Лангерганса и моноциты [25].

Бетаметазон – глюкокортикостероид (ГКС), обладающий местным противозудным, противовоспалительным, иммунодепрессивным, вазоконстрикторным действиями. Оклюзионные повязки потенцируют эффект топических ГКС.

Применение препарата всего 1 раз в сутки в течение недели снижает индекс тяжести псориаза (PASI) на 37,2 %, после применения препарата в течение месяца этот показатель снижается на 73,2 %. Эффективность комбинированного препарата кальцитриола/бетаметазона дипропионата определяется комплексным воздействием его составляющих на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов. Пятипроцентный стеариловый эфир 15-полиоксипропилена, который входит в состав основы, обеспечивает оптимальную доставку активных форм обоих препаратов в кожу. Такая основа препарата повышает проницаемость кожи для действующих веществ лекарственного препарата и гарантирует их высокую устойчивость. Побочные эффекты могут включать: зуд, болезненность, ощущение жжения, раздражение,

эритему, нарушение пигментации на месте аппликации мази, фолликулит. Таким образом, комбинация кальципотриола/бетаметазона дипропионата является новым, высокоэффективным и безопасным препаратом в наружной терапии вульгарного псориаза. Следовательно, может использоваться в качестве средства монотерапии больных вульгарным псориазом различной степени тяжести, как в условиях стационара, так и амбулаторно.

В настоящее время, в качестве иммуносупрессивной терапии псориаза широко используется базисная терапия (фотохимиотерапия, цитостатики, системные глюкокортикостероиды и др.).

Фотохимиотерапия – это значимый метод терапии и восстановления пациентов с псориазом. Фотохимиотерапия (ПУВА) – совмещение длинноволновых ультрафиолетовых лучей спектра А и перорального приема фотосенсибилизирующих препаратов. По опыту разных авторов, эффективность этой методики варьирует от 72 до 97 % [7]. Реализация в коже фотобиологических эффектов длинноволнового диапазона (УФ-А) ультрафиолетового излучения возможна только в присутствии фотосенсибилизирующих препаратов – фурукумаринов (псорален, оксорален, аммифурин, бероксан, пувален и др.), поскольку раздельное применение, как УФ-А излучения, так и фотосенсибилизаторов, само по себе, лечебного эффекта не дает, и только их комбинация приводит к клиническому результату. Механизм действия фотохимиотерапии заключается в тормозящем влиянии фотосенсибилизатора и УФ-А на синтез ДНК в клетках эпидермиса. Терапевтическое действие фотохимиотерапии связано с влиянием ультрафиолетового излучения на геномный аппарат клетки, этим и объясняется цитостатический эффект. Гистохимические исследования при ПУВА-терапии псориаза выявили подавление пролиферативной активности клеток эпидермиса, выражающееся в резком снижении его митотического индекса [61].

Выделяют два типа фотохимических реакций фурукумаринов в коже [127]. Первый связан с темновым встраиванием молекул фурукумаринов в двойную спираль ДНК и последующим фотоиндуцированным присоединением к

пиримидиновым основаниям ДНК при поглощении кванта света. Второй обусловлен реакциями фотодинамического окисления, развивающимися при поглощении излучения фотосенсибилизаторами. Считается установленным, что фотоприсоединение фурукумаринов к ДНК – основа фототерапии псориаза [60]. ПУВА-терапия обладает противовоспалительным, иммуносупрессивным и антипролиферативным действием. Ингибирование синтеза ДНК в клетках кожи определяет антипролиферативный эффект. Показания к применению ПУВА-терапии:

- торпидный распространенный бляшечный псориаз;
- псориатическая эритродермия;
- ладонно-подошвенный пустулезный псориаз;
- псориатический артрит.

ПУВА-терапия применима в амбулаторной практике, соответственно, пациенты перестают нуждаться в мазевой терапии.

Нежелательные побочные эффекты ПУВА-терапии подразделяются на ранние и отдаленные. К ранним осложнениям относятся:

- эритема фототоксического характера;
- зуд кожи;
- ксероз кожного покрова;
- диспепсические явления.

Отдаленными осложнениями являются:

- неравномерная пигментация;
- лентиго,
- эпидермальная дистрофия;
- гипертрихоз у женщин;
- онихолизис;
- фотостарение кожи;
- доброкачественные и злокачественные кератозы;
- рак кожи [42; 59]. Иногда пероральные фотосенсибилизаторы с током

крови проникают в хрусталик глаза и могут соединяться с белками хрусталика

под действием ультрафиолетовых лучей спектра А, соответственно, при проведении фотохимиотерапии, имеется высокий риск возникновения катаракты.

Существует ряд факторов, повышающих канцерогенное воздействие фотохимиотерапии: суммарное число сеансов более 150–200; доза накопления более 1 000–1 500 Дж/см; облучение гениталий у мужчин; значительное число сеансов за незначительный промежуток времени; первый и второй типы кожи по Фитцпатрику; наличие в анамнезе опухолей кожи; лечение рентгеновским облучением; терапия препаратами As; курение; инсоляция; лечение циклоспорином, метотрексатом.

В терапии тяжелых форм псориаза (псориатической эритродермии и артропатии, пустулезного псориаза) широко используются ароматизированные ретиноиды (синтетические производные витамина А). Ацитретин – это синтетический ароматический аналог ретиноевой кислоты II поколения. Процесс воздействия ретиноидов направлен на торможение пролиферации эпидермальных клеток, нормализацию терминальной дифференциации клеток, иммуномодулирующим действием на дермальные клетки. При наличии показаний, в особо тяжелых случаях, ароматические ретиноиды назначают в комбинации с ПУВА-терапией (Ре-ПУВА-терапией).

Поскольку основной патоморфологический феномен псориаза – гиперпролиферация кератиноцитов базального слоя эпидермиса [40], подавление гиперпролиферации кератиноцитов с помощью цитостатиков, является патогенетически оправданным методом лечения псориаза. В настоящее время самым эффективным цитостатиком остается метотрексат. Препарат показан при тяжелой форме обыкновенного псориаза, пустулезной форме псориаза, псориатической эритродермии и псориатическом артрите. Метотрексат блокирует основные фазы биологического синтеза нуклеиновых кислот. Он выступает в качестве антагониста фолиевой кислоты, подавляя синтез ДНК и размножение клеток. Препарат используется с целью коррекции избыточной пролиферации эпителиоцитов.

В клетке метотрексат подвергается полиглутамилированию с образованием

метаболитов, которые имеют важное значение в реализации биологической активности препарата. В процессе терапии могут наблюдаться следующие осложнения: гепатотоксичность, нефротоксичность, расстройства диспепсического характера, эрозии и язвы слизистых, остеопороз, фотосенсибилизация, фиброз легких, алопеция [3]. Для предупреждения и купирования нежелательных реакций, рекомендовано использовать фолиевую кислоту на следующий день после приема метотрексата.

В 1950 году в практику дерматологии вошли системные глюкокортикостероиды. Назначение данной группы препаратов рекомендовано в терапии псориатического артрита, распространенного пустулезного псориаза, псориатической эритродермии с ярковыраженными симптомами. В этой ситуации могут быть рекомендованы однократные инъекции глюкокортикостероидов с целью предотвращения рецидива заболевания. Глюкокортикостероидные препараты при псориазе оказывают мощное противовоспалительное действие, обладают активным иммуносупрессивным эффектом.

Основные нежелательные эффекты препаратов этой группы:

- симптомокомплекс Иценго-Кушинга (отеки, гипокалиемия, гиперкалиемия, гипертония);
- стероидный диабет;
- ожирение;
- геморрагический панкреатит;
- эрозивно-язвенная патология желудка и кишечника;
- остеопороз;
- тромбоз и тромбоэмболия;
- нарушение кроветворения (лимфопения).

В настоящее время в терапии тяжелых форм псориаза применяется иммуносупрессивный препарат – циклоспорин А. Молекулярный механизм действия включает связывание с цитоплазматическим белком (17 Kda циклофилон), обладающим пептидил-пропил-цис-транс изомеразной активностью. Комплекс циклоспорин – циклофилин специфически и конкурентно

связывается и ингибирует кальциневрин (серин/треонин фосфатаза). Это приводит к подавлению транскрипционной активности «ранних» генов цитокинов – в первую очередь ИЛ-2, а также ИЛ-3, ИЛ-4, ФНО- α , ИФН- γ . Блокирование этих цитокинов приводит к подавлению активации Т-лимфоцитов, а, следовательно, Т-клеточного иммунного ответа. Циклоспорин А обладает противовоспалительным эффектом, снижает синтез медиаторов воспаления. Препарат не угнетает гемопоэз, не влияет на функционирование фагоцитирующих клеток, не обладает цитотоксической активностью. Кроме того, циклоспорин подавляет дифференцировку и запрограммированную гибель (апоптоз) Т-лимфоцитов, способствуя тем самым, развитию толерантности. Препарат обладает избирательным иммуносупрессивным действием. Наиболее частые побочные эффекты Циклоспорина А:

- развитие вторичного иммунодефицитного состояния;
- инфекционные осложнения;
- нефротоксичность;
- злокачественные опухоли [73; 106].

Исходя из вышеизложенного, базисные методы (ПУВА- и Re-ПУВА-терапия) и средства (наружная медикаментозная терапия, метотрексат, циклоспорин А) оказываются не всегда эффективными. На фоне проводимой терапии в ряде случаев возникают нежелательные эффекты и осложнения, а иногда эти методы и средства не назначаются больному. Рассматривается вопрос об альтернативных методах лечения.

Терапия биологическими агентами – это терапия XXI века. Эти медикаменты разработаны посредством методов генной инженерии. Их значительная специфичность воздействует на некоторые иммунные факторы.

Современные биоагенты оказывают влияние на механизмы взаимодействия Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, соответственно их делят на 4 группы [130]:

- 1) Ингибиторы Т-клеточной активации (эфализумаб и алефасепт).

Эфализумаб (Раптива) – это гуманизированные моноклональные антитела к

CD11a, полученные из мышинных моноклональных антител МНМ24.

Показан для терапии взрослых пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами дерматоза, имеющих противопоказания и у которых отсутствует эффект от системных методик лечения.

2) Препараты, блокирующие активацию и выживание активированных Т-клеток (даклизумаб, базиликсимаб).

К ним относят моноклональные антитела, которые обладают высокой афинностью к рецепторам ИЛ-2, блокируют Т-клеточную пролиферацию и соединение ИЛ-2. Эти препараты требуют дальнейшего изучения [103; 113].

3) Биологические агенты, воздействующие на иммунные нарушения в сторону Т-хелперов 1 типа. (ИЛ-4, ИЛ-11). В клинических исследованиях эти препараты ведут к быстрому регрессу заболевания [67].

4) Биологические агенты, блокирующие цитокины (инфликсимаб и этанерсепт).

Инфликсимаб (Ремикейд) – это селективный антагонист фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- α). Применяется в терапии взрослых пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза, имеющих противопоказания и у которых отсутствует эффект от системных методик лечения, а также для лечения активного прогрессирующего псориатического артрита.

Этанерсепт – это синтетический протеин, состоящий из экстрацеллюлярной части рецептора ФНО p75 и Fc фрагмента молекулы IgG. Сегодня изучается множество других ингибиторов ФНО- α , например, адалимумаб.

Адалимумаб (Хумира) – селективный иммунодепрессивный препарат. Это рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Селективно соединяется с фактором некроза опухоли альфа. Показан для лечения взрослых больных с выраженным псориатическим артритом в режиме монотерапии или в сочетании с метотрексатом, а также основными противовоспалительными медикаментами. В настоящее время широко дискутируются вопросы безопасности длительного применения биоагентов у больных псориазом, а также высокой стоимости

лечения.

На основании вышеизложенного, представляется интересным исследование состояния толл-подобных рецепторов 2, 4 типа не только с целью создания дифференцированного подхода и последовательного назначения разнообразных методик терапии, но и для улучшения лечения, для повышения эффективности и безопасности медикаментозной коррекции.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала и методов

Согласно установленной цели и задачам, исследование проводилось в дизайне открытого проспективного контролируемого рандомизированного (рисунок 1).



*Традиционная терапия включает: цетиризин по 10 мг вечером в течение 7 дней, аевит по 1 капсуле 3 раза в день в течение 16 дней, эссенциале 5,0 внутривенно в аутокрови в течение 10 дней, тиосульфат натрия 30 %-10,0 внутривенно в течение 10 дней, аскорбиновая кислота 5 %-2,0 внутримышечно в течение 10 дней, трентал 5,0 + физ.р-р 200,0 внутривенно капельно в течение 10 дней, наружно: раствор фукоцина.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Локальный научный этический комитет ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России одобрил протокол исследования. Все больные, принимающие участие в исследовании, были детально ознакомлены с ним и дали письменное согласие на участие.

В исследовании приняли участие мужчины в возрасте от 18 до 55 лет, страдающие вульгарной формой псориаза более 5 лет, в прогрессирующей стадии.

Из исследования были исключены лица с декомпенсацией хронических заболеваний, осложненными формами псориаза, страдающие алкоголизмом и наркоманией, отягощенным аллергологическим анамнезом. Пациенты, получившие курс терапии менее 6 месяцев назад, нарушившие режим лечения и принимающие медикаменты, которые могут оказывать влияние на течение основного заболевания.

На кафедре дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий кафедрой, д. м. н, профессор В. А. Охлопков) и в отделении дерматологии Омского областного клинического кожно-венерологического диспансера (заведующий отделением, к. м. н. Т. В. Репина) осуществлялся набор клинического материала. На кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий кафедрой, д. м. н., Заслуженный деятель науки РФ, профессор А. В. Кононов) были выполнены гистологические и иммуногистохимические исследования.

Комплексная терапия больных вульгарным псориазом, находящихся на стационарном лечении, обеспечила проведение клинического и лабораторного контроля, а также круглосуточного наблюдения за больными, тем самым создавая благоприятные условия для лечения.

Факторы, которые играли ведущую роль в этиологии и патогенезе вульгарного псориаза и нашли своё отражение в историях болезни пациентов, находящихся на стационарном лечении:

- возникновение и развитие дерматоза;
- возможные причины его появления;
- условия труда и быта;
- генетическая предрасположенность;
- сопутствующие и перенесенные заболевания;
- состояние здоровья до начала терапии и в период терапии;
- результаты общеклинических и параклинических исследований.

Существует группа факторов, которые отображались в индивидуальных регистрационных картах пациентов и играли определенную роль в патогенезе дерматоза:

- провоцирующие факторы и возможные причины появления заболевания;
- длительность дерматоза;
- клиническая форма псориаза;
- возникновение и развитие заболевания;
- частота и длительность обострений;
- генетическая предрасположенность;
- перенесенные заболевания;
- состояние здоровья до начала и в период лечения;
- предшествующие методы терапии;
- результаты проведенных исследований.

В исследовании приняли участие 60 пациентов (мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет, с давностью дерматоза от 5 до 30 лет, в прогрессирующую стадию заболевания на момент включения в исследование и в стационарную и регрессирующую стадии в течение исследования.

В зависимости от схемы терапии, все больные, посредством метода рандомизации, разделены на две группы.

В первую группу вошли 30 пациентов, традиционная терапия которых включала: цетиризин по 10 мг вечером в течение 7 дней, аевит по 1 капсуле 3 раза в день в течение 16 дней, эссенциале 5,0 внутривенно в аутокрови в течение

10 дней, тиосульфат натрия 30 % – 10,0 внутривенно в течение 10 дней, аскорбиновая кислота 5 % – 2,0 внутримышечно в течение 10 дней, трентал 5,0 + физ. р-р 200,0 внутривенно капельно в течение 10 дней, наружно: раствор фукорцина, комбинация кальципотриола/бетаметазона дипропионата (мазь «Дайвобет») компании NYCOMED фирма-производитель «LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, Дания» один раз в сутки в течение 20 дней.

Во вторую группу вошли 30 больных, традиционная терапия которых была дополнена PUVA-терапией (по четырехдневной схеме, экспозиция 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9 Дж/см² на курс) с пероральным приемом фотосенсибилизатора (аммифурин за 2 ч. до сеанса в дозе 0,8 мг/кг массы тела)

Средний возраст больных составил ($36,3 \pm 10,53$) лет. Девяносто процентов пациентов первой и второй групп составляли лица наиболее трудоспособного возраста (от 20 до 50 лет). Высокий удельный вес в первой группе занимали пациенты в возрасте 20–29 (36,7 %) и 30–39 (26,7 %) лет, а во второй группе – пациенты в возрасте 20–29 лет (26,7 %) и 40–49 лет (33,3 %). Данная информация представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Разделение пациентов по возрастным категориям

Возраст (лет)	Первая группа		Вторая группа	
	абсолютное число	%	абсолютное число	%
20–29	11	36,7	8	26,7
30–39	8	26,7	9	30,0
40–49	7	23,3	10	33,3
50–55	4	13,3	3	10,0
Итого	30	100,0	30	100,0

Первые клинические признаки псориаза у пациентов, чаще всего, наблюдались в возрасте 10–30 лет. Появление заболевания в этой возрастной категории обусловлено психоэмоциональным перенапряжением и гормональным дисбалансом в молодом организме. Далее отмечалась тенденция к плавному уменьшению числа пациентов, у которых псориаз был выявлен впервые.

Первоначальные симптомы заболевания почти не наблюдались у лиц старше 50 лет.

Таблица 2 демонстрирует количество больных, страдающих псориазом длительный период времени. Давность дерматоза у пациентов двух групп (56,7 %) составляет от 5 до 15 лет. В среднем, уровень продолжительности заболевания варьирует ($14,83 \pm 9,01$) лет и ($12,27 \pm 7,50$) лет.

Таблица 2 – Разделение пациентов по продолжительности заболевания

Длительность заболевания (лет)	Первая группа		Вторая группа	
	абсолютное число	%	абсолютное число	%
5–15	17	56,7	17	56,7
Более 15 лет	13	43,3	13	43,3
Итого	30	100,0	30	100,0

Возникновение псориаза определено наследственными и средовыми факторами [49]. Исследование еще раз подтвердило доказательность этого утверждения, причем, наследственная предрасположенность, чаще всего, наблюдалась по мужской линии.

Факторы, провоцирующие возникновение псориаза и его рецидивов, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Триггерные факторы, способствующие возникновению рецидивов заболевания

Триггерные факторы	Абсолютное число	Процент, %
Психоэмоциональный фактор	13	21,3
Физическая травматизация кожи	4	6,7
Переохлаждение	2	3,3
Прием алкоголя	9	15,0
Триггерный фактор не установлен	32	53,3
Итого	60	100,0

Частота рецидивов дерматоза – это важный критерий оценки степени тяжести течения заболевания. Высокую долю пациентов, находящихся на стационарном лечении, составляют лица, у которых рецидив болезни приходится на осенне-зимний период времени – 52 (86,7 %). Однако у восьми пациентов отсутствовала связь обострения дерматоза со временем года. Примечательно то, что в анамнезе заболевания данных пациентов отмечалось возникновение псориаза в зимний период времени, но в последующем эта закономерность не наблюдалась.

Проведение или отсутствие фотохимиотерапии в прошлом отображалось в индивидуальных регистрационных картах больных. Среди пациентов, включенных в исследование 11 (36,7 %) больных первой группы и 13 (43,3 %) пациентов второй группы получали ранее фотохимиотерапию (ПУВА-терапия). Разделение пациентов в зависимости от проведения фотохимиотерапии в анамнезе отображено в таблице 4.

Таблица 4 – Разделение пациентов в зависимости от проведения фотохимиотерапии в анамнезе

Фотохимиотерапия	Первая группа		Вторая группа	
	абсолютное число	%	абсолютное число	%
Отсутствует	19	63,3	17	56,7
В анамнезе	11	36,7	13	43,3
Итого	30	100,0	30	100,0

У всех больных была диагностирована вульгарная форма псориаза – 60 пациентов.

Для стадии прогрессирования заболевания характерны следующие признаки: рост мелких папул и бляшек по периферии (венчик роста Пильнова), появление новых высыпаний багрово-красного цвета с выраженным рыхлым серебристо-белым шелушением в центральной части элементов, наличие анемичной зоны вокруг высыпаний из-за нарушения микроциркуляции. Патогномична триада симптомов: "стеаринового пятна", "терминальной пленки" и

"точечного кровотечения". Эта триада выявляется путем поскабливания поверхности псориатической бляшки. Патологический процесс носит распространенный характер и локализуется на разгибателях коленных и локтевых суставов, в зоне роста длинных волос на голове («псориатическая корона»), в крестцовой области, боковых поверхностях туловища. Определяется изоморфная реакция (феномен Кебнера) – возникновение новых очагов на местах травматизации кожи. Пациенты отмечали кожный зуд различной интенсивности (рисунок 2).

Изменение ногтевых пластинок наблюдалось у 14 (23,3 %) больных из общего числа обследуемых.



Рисунок 2 – Больной Л., 35 лет. Обыкновенный псориаз, прогрессирующая стадия. До начала терапии

Для стационарной стадии характерно отсутствие свежих эффоресценций,

периферического роста папул и бляшек, регресса папулезных высыпаний и бляшек в центральной зоне и по периферии в виде «псевдоатрофического» ободка Воронова. Чешуйки занимают всю поверхность папул или бляшек, они бледнеют и уплощаются за счёт уменьшения инфильтрата.

Клиническая картина в регрессирующую стадию дерматоза характеризуется уплощением папулезных элементов, прекращением шелушения. Затем на месте прежних очагов поражения кожи формируются гиперпигментированные участки или участки вторичной ("ложной") лейкодермы. Феномен Кёбнера не воспроизводится.

В клиническом исследовании применялся индекс площади и тяжести заболевания (PASI) для определения степени тяжести дерматоза и эффективности проводимой терапии до начала терапии и в течение процесса терапии. Результаты терапии в первой и второй группах определялись по степени очищения кожи от псориатических элементов (PASI-индекс) и средней продолжительности терапии. Индекс PASI у пациентов первой группы составил от 10,2 до 14,26 баллов; во второй группе – 10,4 до 14,28 баллов. Среднее значение PASI-индекса составило $12,18 \pm 0,71$ и $12,34 \pm 0,75$ соответственно.

Регресс высыпаний до пигментированных и депигментированных пятен на месте псориатических элементов можно оценить как клиническое выздоровление.

Уменьшение индекса PASI на 75 % и более определяется как значительное клиническое улучшение (регресс 80 % высыпаний).

Уменьшение индекса PASI на 25–75 %, размера псориатического очага до мелких папул расценивалось как клиническое улучшение.

Уменьшение индекса PASI, менее чем на 25 %, в случае прекращения прогрессирования патологического процесса, уменьшения очагов псориатического поражения принимается за незначительное клиническое улучшение. [1].

Когда пациенты покидали стационар в стадию прогрессирования патологического процесса (размеры очагов псориатического поражения не изменялись), терапия расценивалась как неэффективная.

С согласия пациентов и для определения эффективности терапии, проводилась punch-биопсийное исследование кожи (рисунок 3) до и после начала лечения на 16 день терапии. В стадию прогрессирования дерматоза с краевой зоны бляшки выполняли биопсию, с захватом зоны роста и инфильтрации, не задевая здоровую кожу. Биопсия периферической зоны высыпаний с включением «псевдоатрофического» ободка Воронова и зоны незначительной инфильтрации проводилась в стационарную стадию. В регрессирующую стадию процесса биопсии подвергали зону пигментированных очагов на месте разрешившихся папул.

В начале процедуры взятия биопсии выполнялась местная инфильтрационная анестезия 2 % раствором лидокаина 2 мл с помощью тонкой иглы, вводимой в область элемента [2]. Фрагмент кожи, после анестезии, растягивали параллельно естественным линиям и ставили микротом. Вращательными движениями микротом вводили в глуболежащие слои кожи. Далее кусок биопсированной кожи брали пинцетом, подрезая лезвием скальпеля основание биоптата. Сформировавшийся раневой дефект зашивали одним швом.



Рисунок 3 – Область взятия биопсийного материала

2.2 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование кожных биоптатов больных псориазом

На кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России* выполнялось гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

1. Гистологический метод

Фиксацию кусочков кожи производили в 10 % растворе формалина на фосфатном буфере (рН 7,2–7,4) в течение 24 часов. Согласно протоколу исследования, выполняли проводку, заливку в парафин и приготовление парафиновых срезов [34; 47; 50]. С целью улучшения адгезивных свойств парафиновых срезов, стекла обрабатывали поли-L-лизин (фирма Novocastra, England) и изготавливали 10–12 срезов, размещая их на стеклах. Для последующего проведения иммуногистохимического исследования, часть неокрашенных стекол оставляли в архиве. Окраску срезов производили гематоксилином и эозином. Изготовление буферных растворов, красителей и технику окрашивания выполняли по прописям, приведенным в соответствующих руководствах [50]. На фотомикроскопе NIKON Eclipse 400 проводили фотографирование и просмотр микропрепаратов.

* С низким поклоном и глубоким почтением автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю доценту кафедры дерматовенерологии и косметологии, кандидату медицинских наук ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России Правдиной Ольге Валерьевне за неоценимую помощь, терпение и поддержку в подготовке диссертации.

Разрешите поблагодарить за кропотливую работу по редактированию диссертации проректора по научной работе доктора медицинских наук, профессора Ливзан Марию Анатольевну.

2. Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование выполняли для определения характера экспрессии толл-подобных рецепторов 2 и 4 типа в биоптатах кожи с псориатической бляшки. Проводили на серийных парафиновых срезах с использованием мышинных поликлональных антител к TLR2 и TLR4 производства фирмы Eritomics (USA, catalog TO337 и catalog TO342), разведение 1 : 100.

Протокол иммуногистохимического метода, используемый для исследования [63].

1) В забуферинном 10 % растворе формалина производилась фиксация в течение 18–20 часов.

2) Для улучшения адгезивных свойств, стекла обрабатывались глютаральдегидом.

3) Изготовление парафиновых срезов толщиной 5–7 мкм.

4) При температуре +56 °C в течение 30 минут стекла выдерживали в термостате.

5) В течение 18 минут проводилась депарафинизация и дегидратация срезов толщиной 5 мм, с двойным погружением в ксилол на 5 минут, с дальнейшим обезвоживанием в комплексе спиртов нисходящей концентрации – 95⁰, 80⁰ – по 3 минуты в каждом.

Важным этапом в подготовке срезов к иммуногистохимической реакции является депарафинирование, так как незначительное количество парафина в срезе ведет к усилению фонового окрашивания. После 40 стекол спирты и ксилол обязательно заменялись. Далее выполняли промывание в течение 5 минут в дистиллированной воде, затем в трис-буфере – 5 минут.

6) Демаскировка антигенов с целью повышения специфичности реакции в микроволновой печи при температуре 90–95 °C, режиме мощности 850 Вт в течение 20 минут с обработкой 3 % раствором перекиси водорода на метаноле (1 : 1) для предупреждения эндогенной пероксидазной активности.

7) Остывание при температуре 20 °C в течение 20 минут.

8) Промывка в растворе трис-буфера в 2 сменах по 5 минут, pH = 7,2–7,4.

- 9) Инкубация с первичными антителами в течение 60 минут при температуре 37 °C во влажной камере.
- 10) Промывание в трех сменах трис-NaCl-буфера по 5 минут.
- 11) Инкубация вторичными антителами в течение 30 минут при комнатной температуре.
- 12) Промывка срезов в дистиллированной воде и 3 сменах трис-NaCl-буфера по 5 минут.
- 13) Визуализация реакции осуществлялась Dab – 3 Kit хромогеном с контролем в течение 10–20 минут.
- 14) Выполняли фоновое контрастирование срезов гематоксилином Майера от 5 секунд до 1 минуты для окончания окрашивания.
- 15) Промывка водой.
- 16) Изготовленные препараты помещали под покрывное стекло и исследовали посредством светового микроскопа.

3. Морфометрические методы исследования

Для объективной оценки степени акантоза измерялась толщина эпидермиса в 5 полях зрения (от базальной мембраны до рогового слоя). При этом в каждом поле зрения был выбран самый длинный акантотический тяж и участок наиболее истонченного эпидермиса. В дальнейшем, полученные 10 показателей суммировались и вычислялось среднее арифметическое значение, выраженное в микрометрах. Оценка экспрессии толл-подобных рецепторов в эпидермисе осуществлялась путем подсчета позитивных клеток на 1 000 кератиноцитов, вычисляя индекс экспрессии.

4. Статистические методы исследования

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA-6, БИОСТАТИСТИКА, возможностей программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Проверка нормальности распределения производилась с использованием

критерия Шапиро-Уилки [45]. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm SE$, где M – среднее выборочное, SE – стандартная ошибка среднего [133]. При распределении значений в ряду отличным от нормального, указывалась также медиана ($P_{0,5}$), 25-перцентиль ($P_{0,25}$) и 75-перцентиль ($P_{0,75}$), [11].

В работе использовались методы анализа таблиц сопряженности, корреляционный анализ. Направление и силу связи между явлениями определяли с помощью коэффициента Пирсона, в случае наличия распределения признака, отличным от нормального, использовали коэффициент Спирмена. Для оценки различий в долях двух выборок использован метод вычисления значимости различий долей (метод углового преобразования Фишера) [132].

Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы. Для сравнения числовых данных двух связанных групп, использовался критерий ранговых знаков Вилкоксона (T), числовых данных двух независимых групп – U -критерий Манна-Уитни, числовых данных более, чем двух групп – критерий Краскела-Уоллиса (H) [45]

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинико-морфологическая оценка эффективности комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата у пациентов первой группы и ПУВА-терапии у пациентов второй группы, страдающих вульгарным псориазом

В первой группе пациентов с вульгарным псориазом ($n = 30$) на фоне традиционного лечения в качестве препарата наружной терапии назначалась комбинация кальципотриола/бетаметазона дипропионата, обладающая иммуносупрессивным, антипролиферативным, противовоспалительным действием. У всех пациентов первой группы на 3–4 день лечения наблюдалось прекращение возникновения новых высыпаний, отсутствовал рост очагов по периферии, уменьшалась острота воспалительных явлений и очищение элементов от патологического шелушения. Феномен Кебнера не воспроизводился, была характерна слабая выраженность симптомов псориатической триады. В процессе терапии отмечался плавный регресс папул и бляшек в центральной зоне и по периферии в виде «псевдоатрофического» ободка Воронова. Регресс элементов сыпи наблюдался на 10–12 день терапии (рисунок 4).

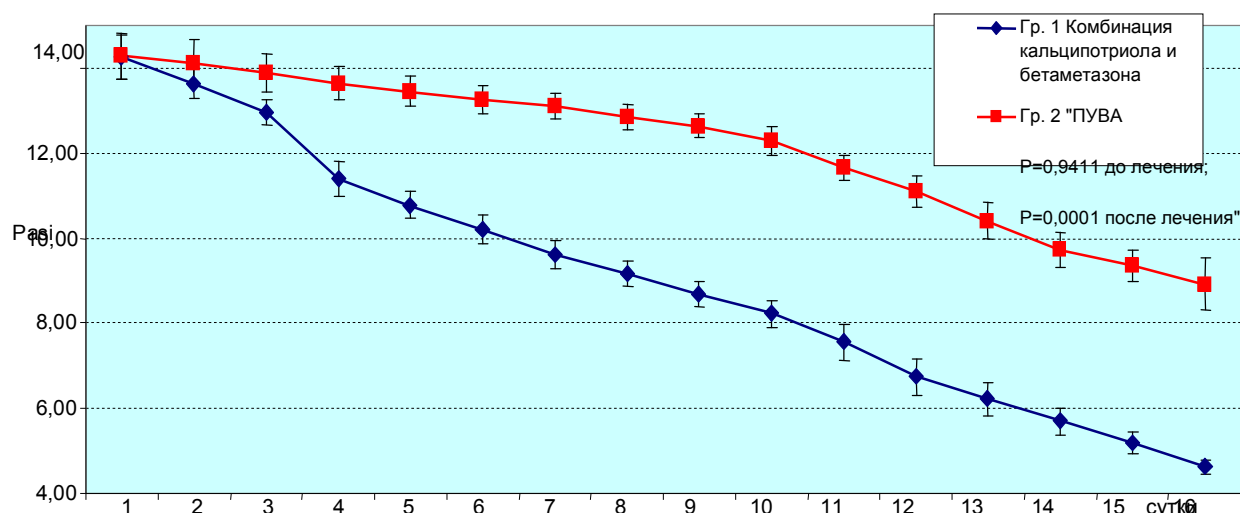


Рисунок 4 – Показатели PASI в группах исследования на 1 и 16 сутки от момента начала лечения ($p = 0,9411$ – до лечения, $p = 0,0001$ – после лечения)

У больных второй группы регресс элементов сыпи наблюдался длительно.

Индекс PASI у пациентов первой группы на 16-й день лечения составил 4,63 балла, в отличие от пациентов 2 группы, где индекс PASI составил 8,92 балла. При статистическом исследовании выявлено достоверное снижение этого показателя ($p = 0,0001$) (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели индекса PASI у пациентов первой группы на 1 и 16 сутки от момента начала лечения

Сутки	Первая группа (комбинация кальципотриола и бетаметазона дипропионата, n = 30)						Статистическая значимость различий		
	M	SD	SE	P25	P50	P75	U	Z	p
1	14,26	0,71	0,13	13,8	14,2	14,7	445,0	0,1	<i>0,9411</i>
2	13,64	0,50	0,09	13,5	13,7	14,1	287,5	2,4	<i>0,0163</i>
3	12,97	0,40	0,07	12,8	12,9	13,3	89,5	5,3	<i>0,0000</i>
4	11,40	0,55	0,10	10,9	11,4	11,4	2,0	6,6	<i>0,0000</i>
5	10,78	0,42	0,08	10,7	10,7	10,8	0,0	6,7	<i>0,0000</i>
6	10,20	0,45	0,08	10,2	10,2	10,2	0,0	6,7	<i>0,0000</i>
7	9,62	0,48	0,09	9,5	9,5	9,5	0,0	6,7	<i>0,0000</i>
8	9,16	0,42	0,08	9,1	9,1	9,1	0,0	6,7	<i>0,0000</i>
9	8,68	0,40	0,07	8,6	8,6	8,6	0,0	6,7	<i>0,0000</i>
10	8,22	0,42	0,08	8,2	8,2	8,2	0,0	6,7	<i>0,0000</i>
11	7,56	0,58	0,11	7,6	7,6	7,6	0,0	6,7	<i>0,0000</i>
12	6,74	0,57	0,10	6,6	6,6	6,6	0,0	6,7	<i>0,0000</i>
13	6,22	0,54	0,10	6,1	6,1	6,1	0,0	6,7	<i>0,0000</i>
14	5,70	0,44	0,08	5,6	5,6	5,6	0,0	6,7	<i>0,0000</i>
15	5,18	0,35	0,06	5,2	5,2	5,2	0,0	6,7	<i>0,0000</i>
16	4,63	0,23	0,04	4,5	4,7	4,8	0,0	6,7	<i>0,0000</i>

Кроме того, к 16 дню лечения у 28 (93,3 %) пациентов первой группы диагностирована стационарная стадия патологического процесса и лишь у 2 (6,7 %) больных, в отличие от второй группы, отмечена минимальная активность дерматоза (рисунок5).

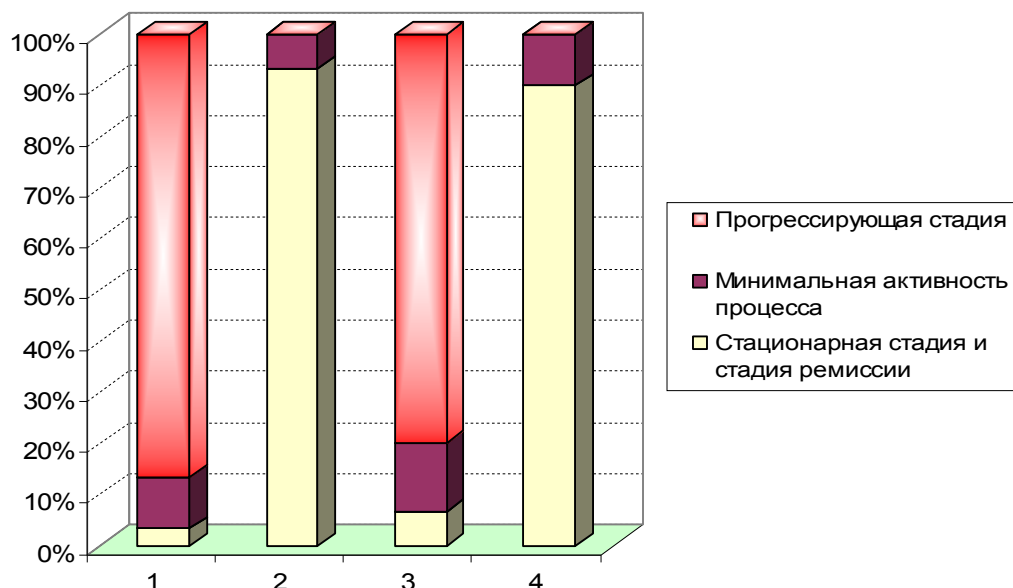


Рисунок 5 – Структура пациентов первой и второй групп по стадиям процесса в точках исследования (1 и 16 сутки)

В таблице 6 показано, что у 16 больных (53,3 %) первой группы отмечено значительное клиническое улучшение и у 13 пациентов (43,3 %) – клиническое улучшение, а во второй группе основная доля пациентов составляла 93,3 %, что свидетельствовало о клиническом улучшении.

Таблица 6 – Итоги терапии на 16 день лечения

Итоги терапии	Первая группа		Вторая группа	
	абсолютное число	%	абсолютное число	%
Значительное улучшение	16	53,3	1	3,3
Улучшение	13	43,3	28	93,3
Незначительное улучшение	1	3,3	1	3,3
Итого	30	100,0	30	100,0

Первичное проявление псориаза подразумевает связь с микробной инфекцией, например, с тонзиллитами, вызванными β -гемолитическими стрептококками группы А. Установлено, что бактериальные токсины *S.aureus*,

действуют как суперантигены. Эти антигены приводят к нарушению контроля активации Т-лимфоцитов и запускают клоны Т-лимфоцитов, что ведет к выраженной активации Т-клеток и освобождению цитокинов [119].

В таблице 7 показано, что у пациентов первой группы значительное клиническое улучшение зарегистрировано у 19 (63,3 %) человек и клиническое улучшение у 10 (33,3 %) человек, обострение у которых ассоциировано инфекционным агентом, в отличие от пациентов второй группы, где у основной доли пациентов – 25 человек (83,3 %) отмечалось клиническое улучшение.

Таблица 7 – Инфекционный фактор, провоцирующий появления обострений у пациентов с вульгарным псориазом

Итоги терапии	Первая группа		Вторая группа	
	абсолютное число	%	абсолютное число	%
Значительное клиническое улучшение	19	63,3	3	10,0
Клиническое улучшение	10	33,3	25	83,3
Незначительное улучшение	1	3,3	2	6,6
Итого	30	100,0	30	100,0

В таблице 8 приводятся данные эффективности терапии у пациентов первой группы в зависимости от возрастной категории. Наиболее эффективным оказалось лечение в возрасте до 29 лет. Однако наиболее устойчивыми к проводимой терапии оказались больные первой и второй групп старше 50 лет.

Таблица 8 – Результативность терапии пациентов с вульгарным псориазом первой группы в зависимости от возрастной категории больных

Возрастная категория больных (количество лет)	Количество больных (n)	Результат терапии на 16 день наблюдения					
		значительное улучшение		клиническое улучшение		незначительное улучшение	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
20–29	11	8	60,0	3	40,0	—	—

Продолжение таблицы 8

Возрастная категория больных (количество лет)	Количество больных (n)	Результат терапии на 16 день наблюдения					
		значительное улучшение		клиническое улучшение		незначительное улучшение	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
30–39	8	3	37,5	4	50,0	1	12,5
40–49	7	2	28,6	5	71,4	—	—
50–55	4	—	—	4	100,0	—	—

Очевидно, что клиническая эффективность комплексной терапии, в зависимости от длительности заболевания, высока у лиц, страдающих псориазом менее 15 лет. Эти результаты согласуются с результатами данных второй группы. У восьми пациентов первой группы (44,4 %) отмечалось значительное улучшение и у пяти пациентов (41,7 %) только клиническое улучшение. У одного пациента (3,3 %) второй группы отмечается значительное клиническое улучшение и у четырнадцати пациентов (46,7 %) – клиническое улучшение. Установлено, чем больше длительность дерматоза, тем ниже процент благоприятной динамики. Результативность терапии в зависимости от давности болезни представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Результативность терапии пациентов с вульгарным псориазом первой группы в зависимости от давности болезни

Давность болезни (количество лет)	Количество больных (n)	Результат терапии на 16 день наблюдения					
		значительное улучшение		клиническое улучшение		незначительное улучшение	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
5–15	18	8	44,4	10	55,6	—	—
Более 15 лет	12	5	41,7	6	50,0	1	8,3

Результативность терапии, в зависимости от присутствия в анамнезе системной иммуносупрессивной терапии, выше у пациентов двух групп, не получавших ранее тот или иной вид системной иммуносупрессивной терапии. Однако, у тринадцати пациентов (68,4 %) из двадцати первой группы отмечено значительное клиническое улучшение (регресс более 80 % высыпаний). У значительного количества пациентов второй группы регистрировалось клиническое улучшение. Результативность лечения, в зависимости от присутствия в анамнезе иммуносупрессивной терапии, представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Результативность терапии пациентов с вульгарным псориазом первой группы в зависимости от наличия в анамнезе системной иммуносупрессивной терапии

Иммуносупрессивная терапия	Количество больных (n)	Результат терапии на 16 день наблюдения					
		значительное улучшение		клиническое улучшение		незначительное улучшение	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Отсутствует	19	13	68,4	6	31,6	—	—
В анамнезе	11	—	—	10	90,9	1	9,1

Проведенный анализ данных индекса PASI к 16 дню терапии в обеих группах однозначно показал уменьшение данного показателя у пациентов первой группы с давностью болезни менее 15 лет ($U = 0,002$; $p = 0,003$), что свидетельствует об эффективности применения комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата (таблица 11).

Таблица 11 – Динамика показателя PASI к 16 дню комплексного лечения больных псориазом с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата (давность заболевания до 15 лет)

Группы больных	Число больных (n)	Уменьшение индекса PASI
Первая группа	18	$4,63 \pm 0,23$
Вторая группа	17	$8,92 \pm 0,42$



Рисунок 6 – Пациент Н., 45 лет. Обыкновенный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на спине и верхних конечностях).

До начала лечения

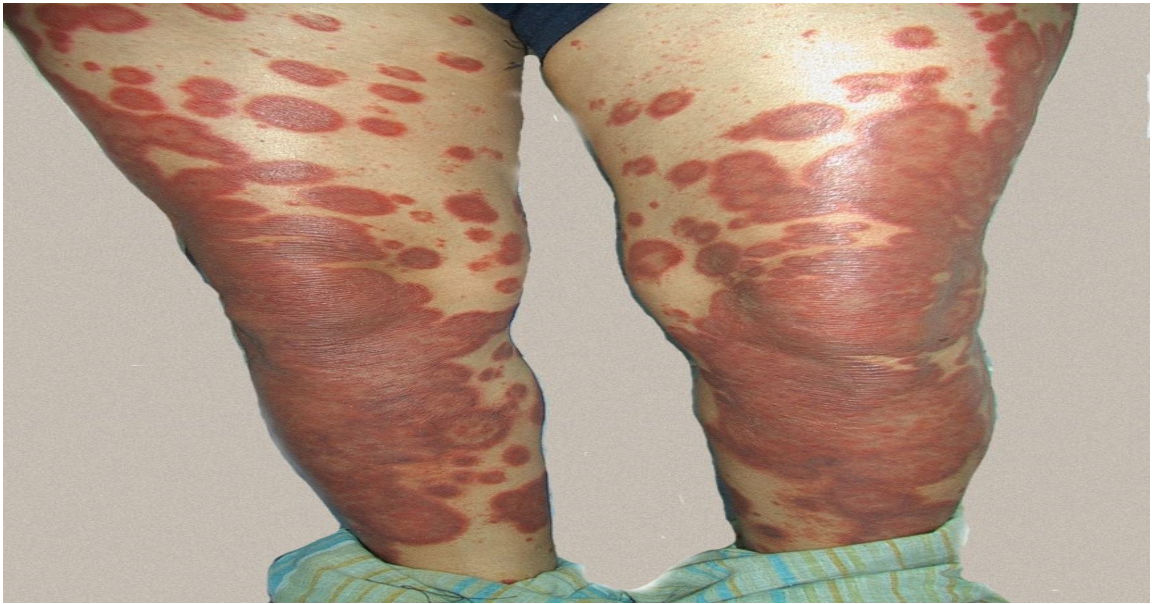


Рисунок 7 – Больной Н., 45 лет. Обыкновенный псориаз, прогрессирующая стадия
(локализация патологического процесса на нижних конечностях).

До начала терапии



Рисунок 8 – Пациент Н., 45 лет. Обыкновенный псориаз, регрессирующая стадия.

16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата



Рисунок 9 – Больной Н., 45 лет. Обыкновенный псориаз, стадия регрессирования.
16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата



Рисунок 10 – Больной П., 51 год. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на туловище и верхних конечностях). До начала терапии



Рисунок 11 – Больной П., 51 год. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на нижних конечностях). До начала терапии



Рисунок 12 – Пациент П., 51 год. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, регрессирующая стадия. 16 сутки терапии комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата



Рисунок 13 – Пациент П., 51 год. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, стадия регрессирования. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата



Рисунок 14 – Больной Т., 49 лет. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на туловище и верхних конечностях). До начала лечения



Рисунок 15 – Больной Т., 49 лет. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на пояснично-крестцовом отделе позвоночника). До начала лечения



Рисунок 16 – Пациент Т., 49 лет. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, регрессирующая стадия. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата



Рисунок 17 – Пациент Т., 49 лет. Обыкновенный псориаз с экссудативным компонентом, стадия регрессирования. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата



Рисунок 18 – Пациент С., 42 года. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на спине). До начала терапии

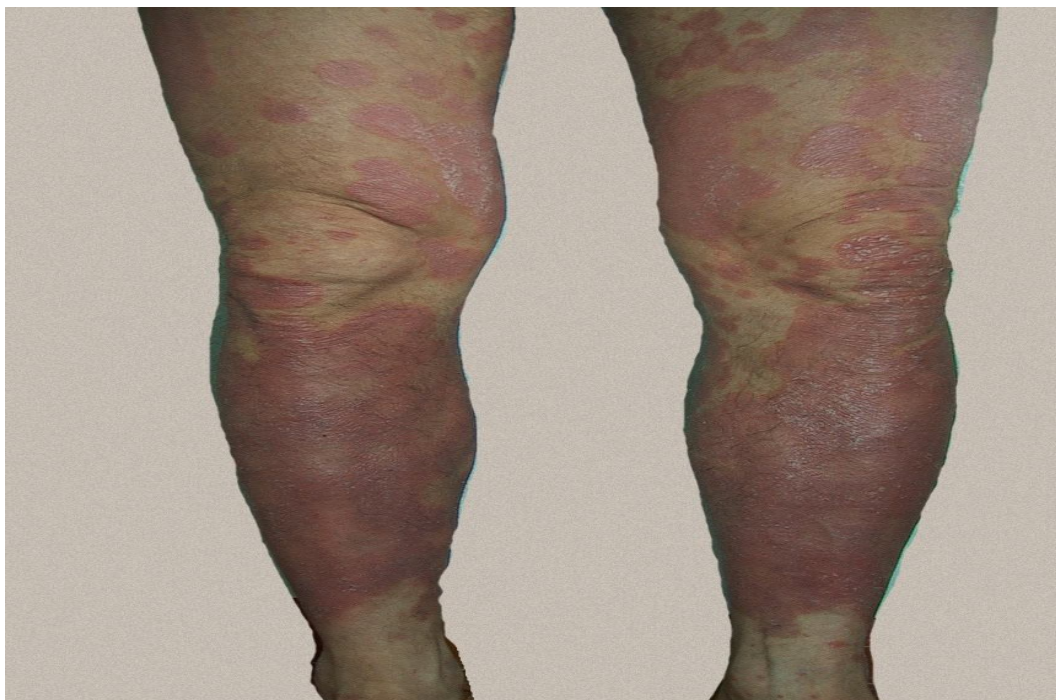


Рисунок 19 – Пациент С., 42 года. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия
(локализация патологического процесса на нижних конечностях).

До начала терапии



Рисунок 20 – Пациент С., 42 года. Вульгарный псориаз, регрессирующая стадия.
16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата



Рисунок 21 – Пациент С., 42 года. Обыкновенный псориаз, стадия регрессирования. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата



Рисунок 22 – Пациент А., 49 лет. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на спине). До начала лечения



Рисунок 23 – Пациент А., 49 лет. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на нижних конечностях).

До начала лечения



Рисунок 24 – Пациент А., 49 лет. Обыкновенный псориаз, стадия регрессирования. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата



Рисунок 25 – Пациент А., 49 лет. Обыкновенный псориаз, регрессирующая стадия. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата



Рисунок 26 – Больной В., 38 лет. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на верхних конечностях и спине).
До начала лечения



Рисунок 27 – Больной В., 38 лет. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на нижних конечностях).

До начала лечения



Рисунок 28 – Больной В., 38 лет. Вульгарный псориаз, регрессирующая стадия. 16 суток лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата



Рисунок 29 – Больной В., 38 лет. Вульгарный псориаз, стадия регрессирования.
16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата



Рисунок 30 – Пациент М., 35 лет. Обыкновенный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на абдоминальной области).
До начала терапии

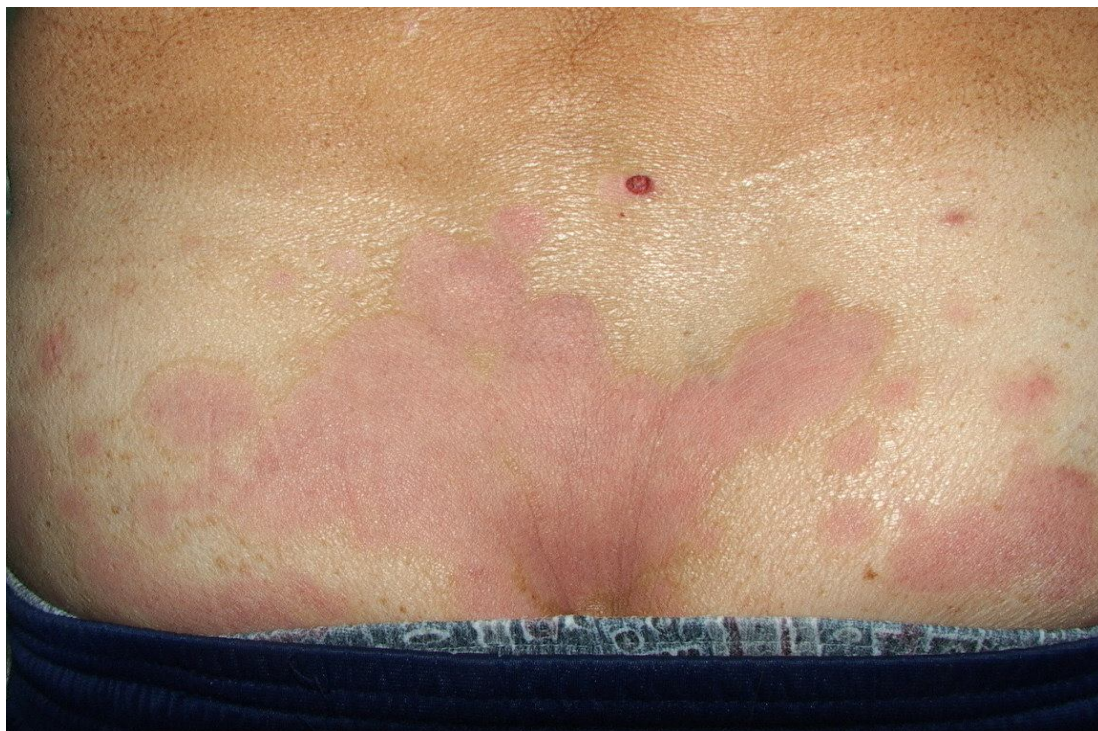


Рисунок 31 – Пациент М., 35 лет. Обыкновенный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на пояснично-крестцовой области). До начала терапии



Рисунок 32 – Пациент М., 35 лет. Вульгарный псориаз, регрессирующая стадия. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата



Рисунок 33 – Пациент М., 35 лет. Вульгарный псориаз, стадия регрессирования.
16 сутки терапии комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата

Факторы, определяющие клиническую эффективность терапии псориаза: возрастная категория пациентов, давность и форма дерматоза, состояние иммунной системы, методика лечения [25]. Исходя из выше перечисленных факторов, в исследовании оценивалась эффективность итогов терапии пациентов с вульгарным псориазом.

Пациентам второй группы ($n = 30$) назначалась ПУВА-терапия.

У 3 (10 %) больных отмечена минимальная активность процесса, характеризующаяся появлением незначительного количества свежих точечных высыпаний в виде плоских воспалительных эпидермо-дермальных милиарных, лентикулярных и нумулярных папул, плотной консистенции, округлой или овальной формы, увеличением роста папулезных элементов. Папулы имели багрово-красный цвет, серебристо-белое шелушение было выражено в центре элементов, по периферии наблюдался венчик гиперемии Пильнова, лишенный чешуек.

На 7–8 сутки от момента начала терапии отмечалась стабилизация

патологического процесса, которая выражалась отсутствием появления новых высыпаний, снижением остроты воспалительных явлений, уменьшением выраженности зуда. Затем отмечался плавный регресс папул и бляшек в области центра и по периферической зоне в виде «псевдоатрофического» ободка Воронова.

На 16-ый день лечения у 27 (90 %) пациентов второй группы определена стационарная стадия заболевания, характеризующаяся отсутствием появления свежих элементов и ростом прежних. Образовавшиеся очаги поражения не изменялись в размерах, они бледнели или приобретали синюшный оттенок. Разрешалась инфильтрация папул и бляшек. Серебристо-белое шелушение отмечалось на всей площади высыпаний. Предвестником активного разрешения патологического процесса являлась зона псевдоатрофии размером 1–2 миллиметра с нежной складчатостью рогового слоя ("воротничок" Воронова). У некоторых пациентов, на месте разрешившихся папул и бляшек, наблюдалось формирование очагов гиперпигментации или областей вторичной ("ложной") лейкодермы (рисунок 34).

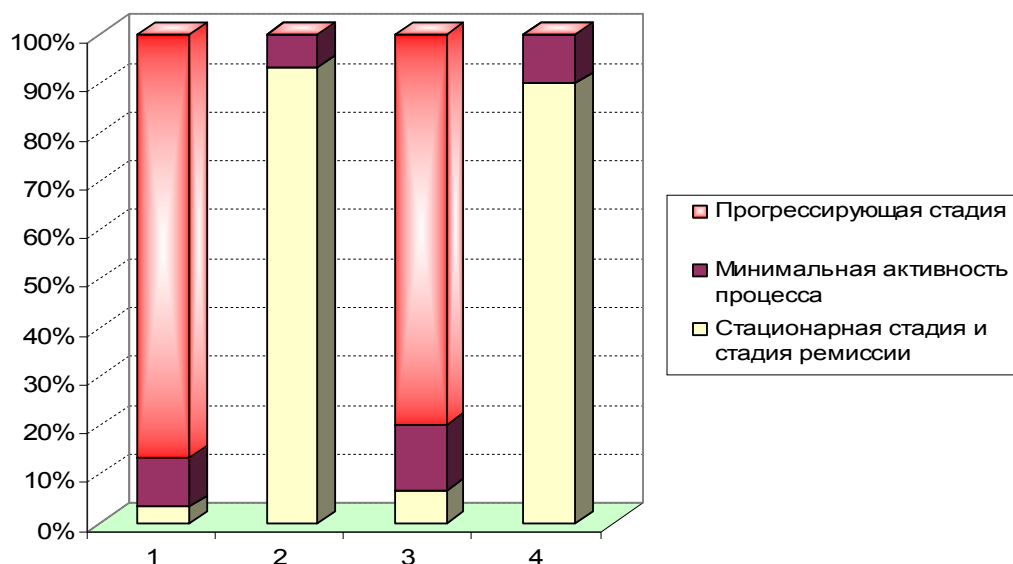


Рисунок 34 – Структура пациентов первой и второй групп по стадиям процесса в точках исследования (1 и 16 сутки)

У одного пациента (3,3 %) второй группы отмечалось значительное клиническое улучшение, у двадцати восьми больных (93,3 %) – клиническое улучшение и у одного пациента (3,3 %) – незначительное клиническое улучшение. Данные клинической эффективности, в зависимости от возраста, демонстрируют, что максимальный эффект отмечался в возрасте до 49 лет.

Наиболее устойчивыми к проведенному лечению являются лица в возрасте более 50 лет. Результативность лечения в зависимости от возраста представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Результативность лечения пациентов с вульгарным псориазом второй группы в зависимости от возрастной категории

Возрастная категория больных (количество лет)	Количество больных (n)	Результат терапии на 16 день наблюдения					
		значительное улучшение		клиническое улучшение		незначительное улучшение	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
20–29	8	—	—	8	100,0	—	—
30–39	9	1	11,1	7	77,8	1	11,1
40–49	10	—	—	10	100,0	—	—
50–55	3	—	—	3	100,0	—	—

Итоги терапии пациентов с псориазом, в зависимости от давности заболевания, визуализированы в таблице 13. Патологический процесс разрешался быстрее у пациентов с вульгарным псориазом с давностью дерматоза до 15 лет. При длительности заболевания более 15 лет клиническая эффективность снижается.

Таблица 13 – Результативность лечения пациентов с вульгарным псориазом второй группы в зависимости от давности заболевания

Давность дерматоза (лет)	Количество больных (n)	Результат терапии на 16 день наблюдения					
		значительное улучшение		клиническое улучшение		незначительное улучшение	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
5–15	17	1	5,9	16	94,1	—	—
Более 15 лет	13	—	—	12	92,3	1	7,7

Таблица 14 демонстрирует итоги терапии пациентов с вульгарным псориазом второй группы, в зависимости от наличия системной иммуносупрессивной терапии в анамнезе. Анализ полученных данных выявил высокую эффективность терапии у лиц, не получавших ранее системную иммуносупрессивную терапии. К 16 дню лечения из семнадцати (56,7 %) пациентов у шестнадцати (94,1 %) зарегистрировано клиническое улучшение и у одного (5,9 %) пациента – значительное клиническое улучшение.

Таблица 14 – Результативность лечения пациентов с вульгарным псориазом второй группы в зависимости от наличия в анамнезе системной иммуносупрессивной терапии

Иммуносупрессивная терапия	Количество больных (n)	Результат терапии на 16 день наблюдения					
		значительное улучшение		клиническое улучшение		незначительное улучшение	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Отсутствует	17	1	5,9	16	94,1	—	—
В анамнезе	13	—	—	12	92,3	1	7,7

Показатели PASI у больных второй группы до лечения и на 16-й день лечения представлены в ниже приведенной таблице 15.

Таблица 15 – Показатели индекса PASI у пациентов второй группы на 1 и 16 сутки от момента начала лечения

Сутки	Вторая группа ПУВА (n = 30)						Статистическая значимость различий		
	M	SD	SE	P25	P50	P75	U	Z	p
1	14,28	0,75	0,14	13,8	14,2	14,7	445,0	0,1	0,94
2	14,12	0,73	0,13	13,6	14,1	14,5	287,5	2,4	0,02
3	13,89	0,63	0,11	13,5	13,8	14,3	89,5	5,3	0,00
4	13,64	0,54	0,10	13,4	13,6	13,9	2,0	6,6	0,00
5	13,45	0,47	0,09	13,3	13,4	13,8	0,0	6,7	0,00
6	13,27	0,46	0,08	13,2	13,2	13,7	0,0	6,7	0,00
7	13,10	0,41	0,08	13,1	13,1	13,4	0,0	6,7	0,00
8	12,83	0,40	0,07	12,8	12,9	12,9	0,0	6,7	0,00
9	12,64	0,36	0,07	12,7	12,8	12,8	0,0	6,7	0,00
10	12,30	0,46	0,08	12,4	12,5	12,6	0,0	6,7	0,00
11	11,65	0,40	0,07	11,5	11,8	11,9	0,0	6,7	0,00
12	11,09	0,50	0,09	11,2	11,2	11,5	0,0	6,7	0,00
13	10,40	0,58	0,11	10,5	10,5	10,8	0,0	6,7	0,00
14	9,73	0,57	0,10	9,8	9,8	10,1	0,0	6,7	0,00
15	9,35	0,51	0,09	9,4	9,4	9,6	0,0	6,7	0,00
16	8,92	0,42	0,08	8,8	9,1	9,2	0,0	6,7	0,00

Динамическое наблюдение больных второй группы позволило установить, что отсутствие возникновения новых элементов и периферического роста, уменьшение остроты воспалительных явлений выявляется на 7–8 день лечения. Феномен Кёбнера не воспроизводился, отмечалась слабая выраженность симптомов псориатической триады. На 14–16 сутки терапии отмечался регресс папул и бляшек. Показатель PASI у больных второй группы на 16-й день терапии – 8,92 балла. При статистическом исследовании определено достоверное снижение этого показателя ($p = 0,0001$) (рисунок 35).

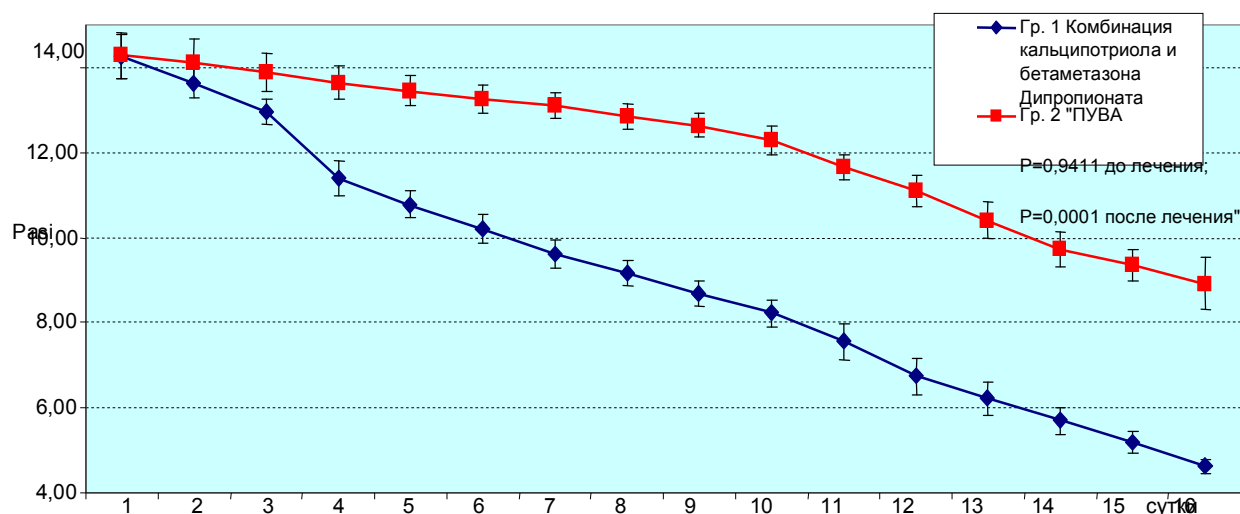


Рисунок 35 – Динамика индекса PASI в группах исследования на 1 и 16 сутки от момента начала терапии ($p = 0,9411$ – до лечения, $p = 0,0001$ – после лечения)

Для последующего анализа клинической эффективности традиционной терапии, нужно было оценить характер уменьшения показателя PASI к 16 дню терапии, в зависимости от давности болезни и присутствия в анамнезе системной иммуносупрессивной терапии. Следовательно, необходимо было распределить больных обеих групп на подгруппы. У пациентов второй группы к завершению терапии отмечалось яркое уменьшение показателя PASI, а именно у лиц, страдающих псориазом до 15 лет, но статистически достоверной разницы не выявлено ($U = 0,009$; $p = 0,005$) (рисунок 36).

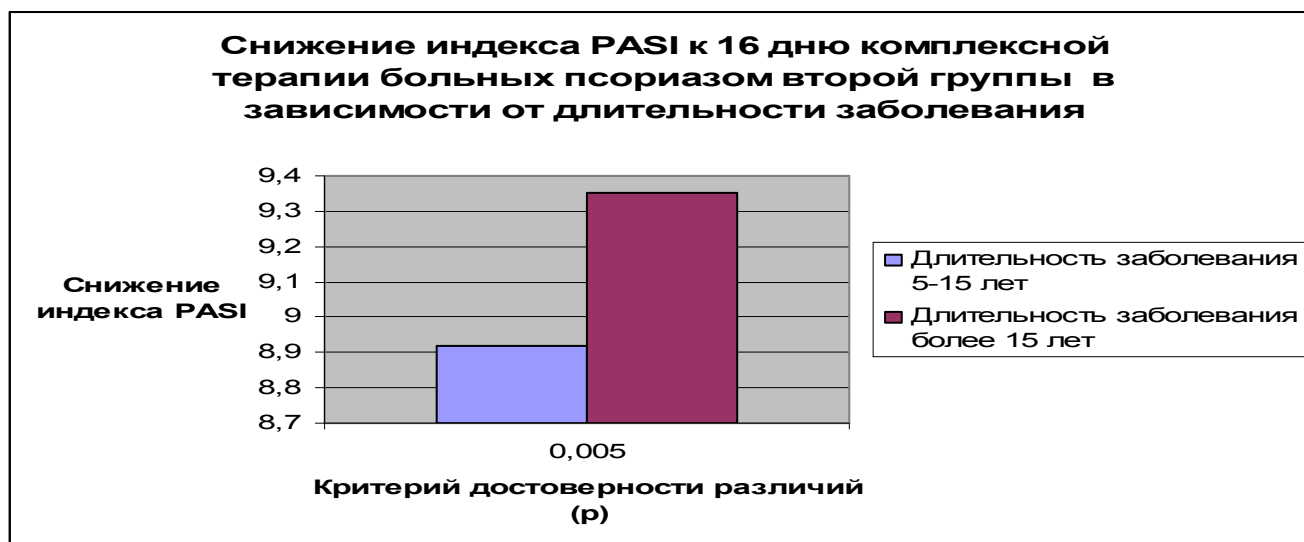


Рисунок 36 – Уменьшение показателя PASI к 16 дню комплексного лечения пациентов с вульгарным псориазом второй группы в зависимости от давности болезни

Анализируя динамику изменений индекса PASI к 16 дню терапии, в зависимости от наличия иммуносупрессивной терапии в анамнезе, выявлено максимальное снижение у больных второй группы, не получавших системную иммуносупрессивную терапию (таблица 16), но по данным статистики отмечается недостоверность показателей ($U = 0,003$; $p = 0,007$).

Таблица 16 – Уменьшение показателя PASI к 16 дню комплексного лечения пациентов с вульгарным псориазом второй группы в зависимости от наличия иммуносупрессивной терапии в анамнезе

Иммуносупрессивная терапия	Число больных (n)	Снижение индекса PASI
Отсутствует	17	$8,92 \pm 3,38$
В анамнезе	13	$9,35 \pm 3,98$

Итак, у пациентов второй группы к моменту окончания терапии отсутствуют статистически значимые различия при анализе уменьшения индекса PASI.

Эффективность терапии с использованием традиционных методов лечения в комплексе с ПУВА-терапией наблюдалась у всех пациентов с вульгарным

псориазом вне зависимости от давности болезни и наличия иммуносупрессивной терапии в анамнезе.

Исходя из вышеизложенного, применение комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата в комплексной терапии пациентов первой группы, страдающих вульгарным псориазом, обладает высокой клинической эффективностью, что делает ее препаратом выбора для пациентов:

- в возрастной категории до 29 лет;
- с давностью дерматоза до 15 лет;
- рецидив у которых ассоциирован с инфекционным фактором;
- отсутствием в анамнезе системной иммуносупрессивной терапии.

Данные клинических, гистологических и иммуногистохимических методов исследования показывают, что включение в традиционную терапию больных 1 группы комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата ведет к наиболее ранней стабилизации патологического процесса на 3–4 сутки терапии, достоверному уменьшению показателя PASI к 16 суткам лечения (составил 4,63 балла), высокому проценту достижения значительного клинического улучшения (53,3 %), скорому и полному регрессу элементов сыпи, а также уменьшению продолжительности терапии.

Результаты проведенного клинико-гистологического анализа подтверждают, что включение ПУВА-терапии в качестве базисной методики терапии показано для больных с вульгарным псориазом в возрастной категории до 49 лет, давностью дерматоза до 15 лет и многофакторной природой рецидива.

У больных второй группы, получающих ПУВА-терапию, стабилизация кожного процесса отмечается на 7–8 день терапии, уменьшение показателя PASI к 16 суткам лечения составило 8,92 Ед, у 3,3 % больных отмечалось значительное клиническое улучшение.

У больных первой группы на момент завершения курса традиционной терапии отмечено ярко выраженное уменьшение числа TLR-2,4 позитивных кератиноцитов, в отличие от больных второй группы, что свидетельствует о результативности проведенного лечения.

Значительная клиническая эффективность комбинации кальцитриола/бетаметазона дипропионата обуславливается комплексным механизмом действия компонентов препарата, оказывающих действие на различные звенья патологического процесса, это ведет к наиболее быстрой клинической ремиссии, в то время, как ПУВА-терапия сконцентрирована на нормализации механизмов клеточного обновления и усиление темпов апоптоза кератиноцитов.

3.2 Характер гистологических изменений в биоптатах элементов сыпи у пациентов двух групп до лечения

В исследовании были изучены 60 биоптатов кожи с псориатической папулы, взятых у пациентов с их согласия до лечения. До начала проведения терапии у всех пациентов наблюдалась прогрессирующая стадия заболевания. У 60 пациентов в биоптатах кожи морфологически была выявлена стадия прогрессирования патологического процесса.

Гистологические проявления патологического процесса у пациентов первой и второй групп, в прогрессирующей стадии заболевания, носят патогномоничный характер. Полиморфно-клеточный воспалительный инфильтрат лежит в основе псориатической папулы и расположен в границах дермы и в эпителиальном компартменте.

Клетки базального слоя локализовались на базальной мембране, имели овальную форму и нечеткие границы. В базальном и супрабазальных слоях эпидермиса встречалось большое количество фигур митозов. Кератиноциты шиповатого слоя имели полигональную форму, с выраженной цитоплазмой и многочисленными шипиками. Для ядер клеток шиповатого слоя характерна была гипохромия с наличием 2–4 ядрышек. Зернистый слой в биоптатах отсутствовал. Роговой слой представлен клетками с вытянутыми ядрами и имел слоистое строение.

Значимым диагностическим маркером прогрессирующей стадии вульгарного

псориаза являются очаговые скопления нейтрофильных лейкоцитов в субкорнеальном отделе эпидермиса (микроабсцессы Мунро-Сабуро-Копытовского) (рисунок 37).

В новообразованных сосудах сосочкового слоя дермы обнаружены явления полнокровия. Феномен краевого стояния лимфоцитов обнаруживался в просветах капилляров мелкого калибра. Создаются устойчивые соединения с клетками эндотелия, необходимые для проникновения лимфоцитов и макрофагов в окружающую тканевую зону (рисунок 38). Мононуклеарный воспалительный инфильтрат в сетчатом слое дермы создавал плотные муфты вокруг сосудов (рисунок 39).

В эпидермисе определялись характерные для псориаза структурные изменения с гиперплазией зернистого слоя и признаками паракератоза и гиперкератоза.

Акантоз имел регулярный характер с яркой пролиферацией гребешков эпидермиса внутрь дермального пласта. Это придавало акантотическим тяжам колбообразную форму (рисунок 40). Значительный объем цитоплазмы кератиноцитов составляла светооптически пустая вакуоль, отодвигавшая уменьшенное в размерах ядро на периферическую область (рисунок 41).

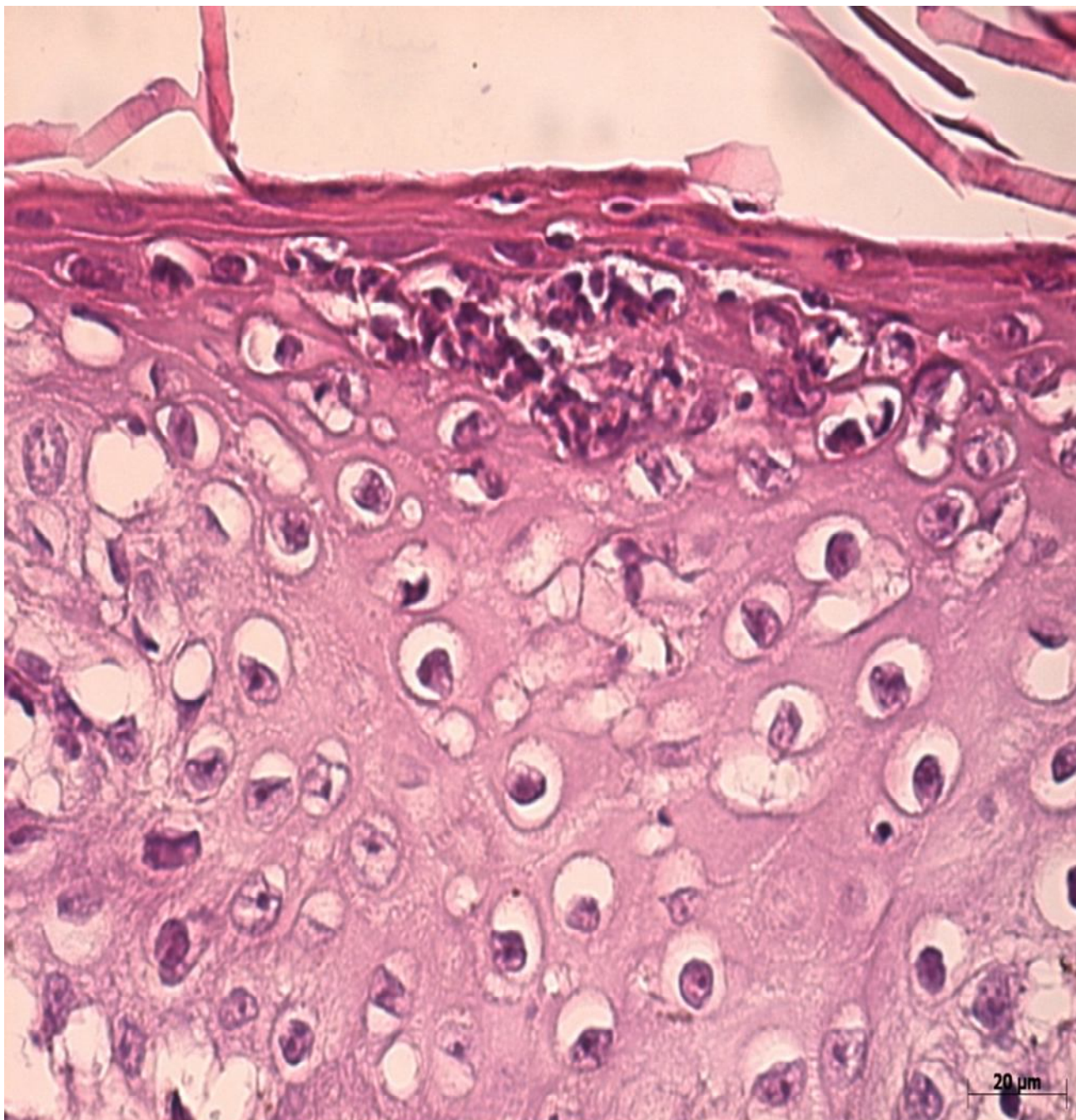


Рисунок 37 – Микроабсцесс Мунро-Сабуро-Копытовского в прогрессирующую стадию вульгарного псориаза. Очаговое скопление нейтрофилов в роговом слое.

Окрашивание гематоксилином и эозином

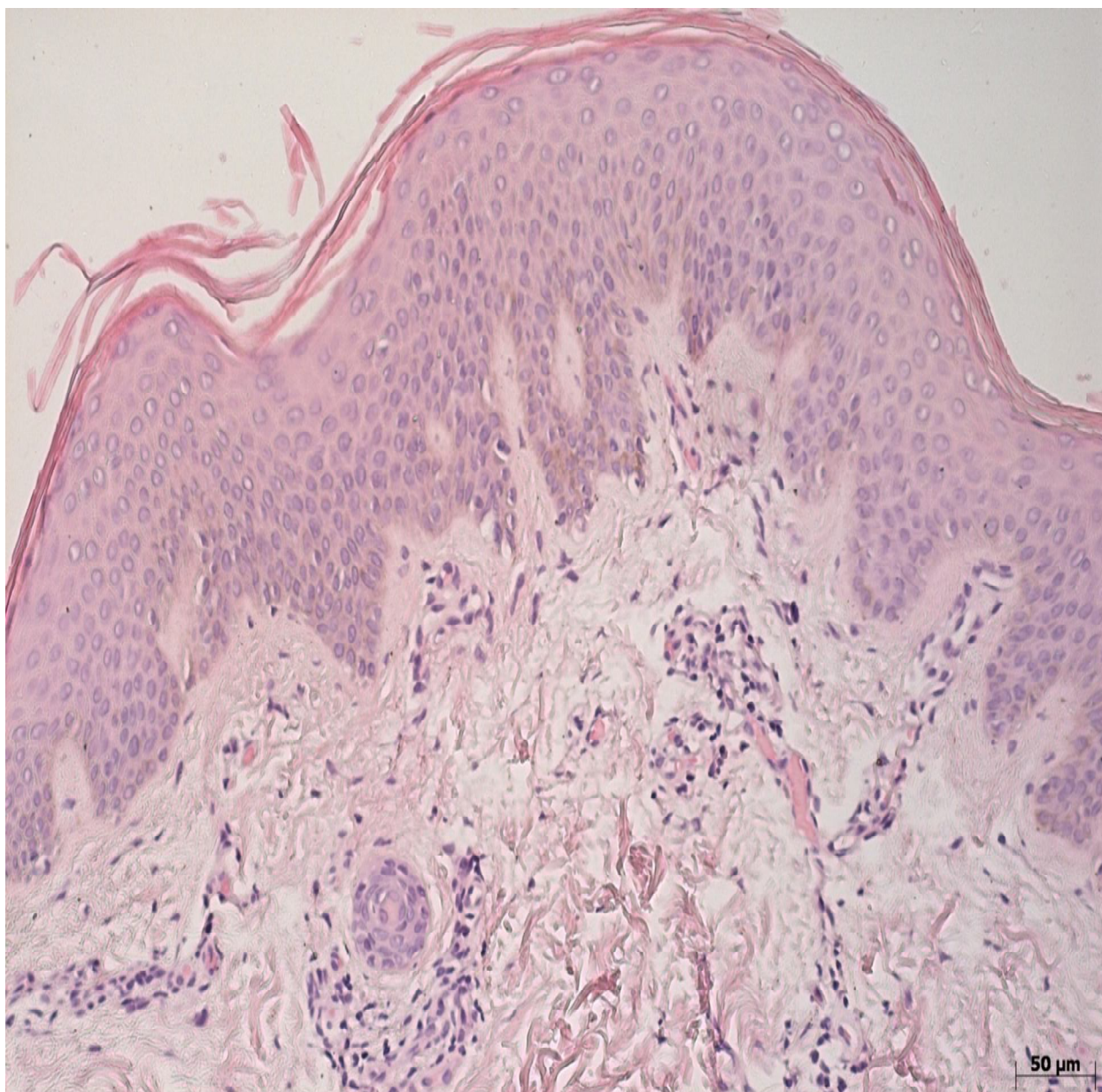


Рисунок 38 – Воспалительный инфильтрат из макрофагов и лимфоцитов, незначительно выраженный, в области сосудов сосочкового слоя дермы.

Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия

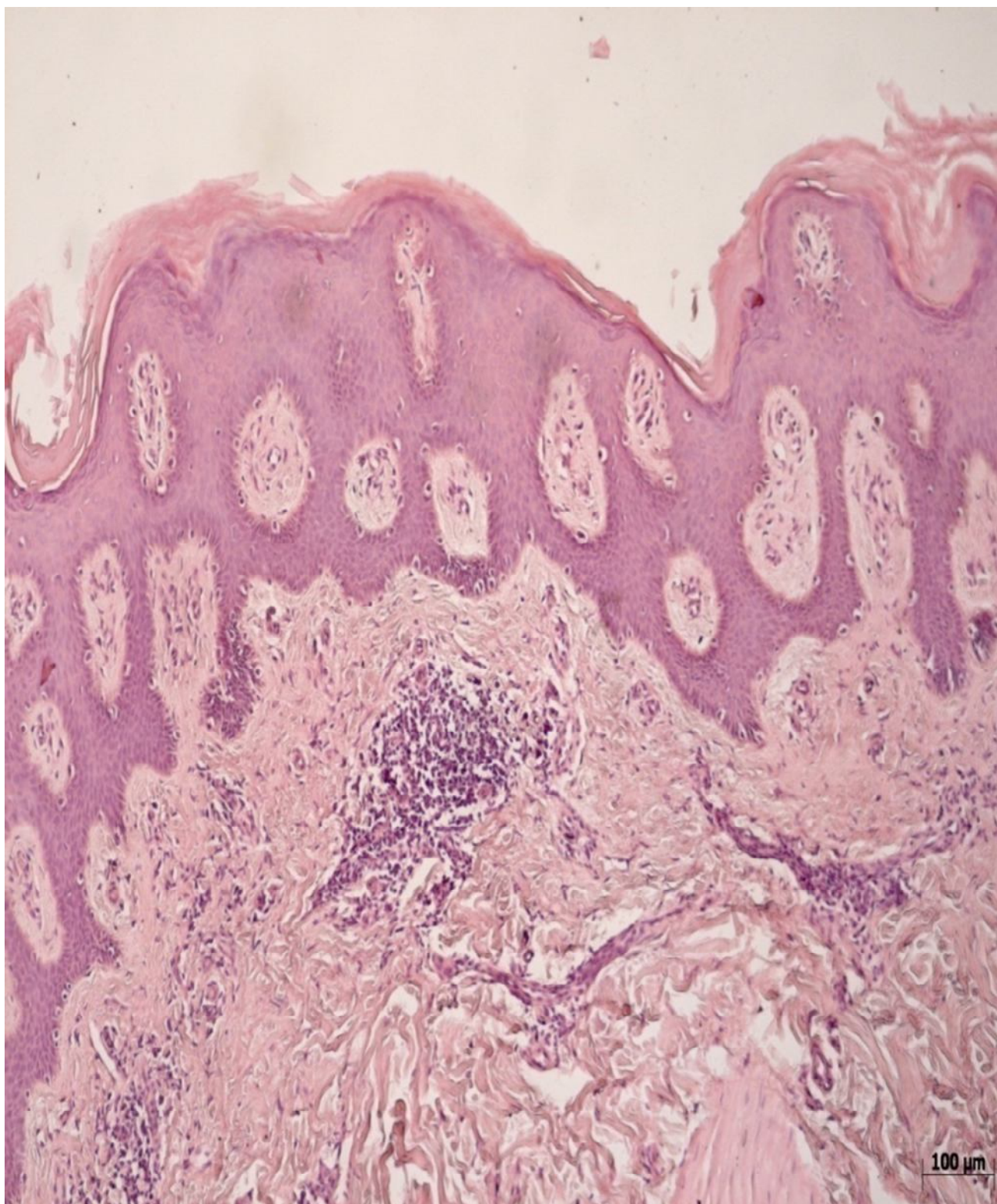


Рисунок 39 – Воспалительный мононуклеарный инфильтрат в области сосудов сетчатого слоя дермы. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия.

Окрашивание гематоксилином и эозином

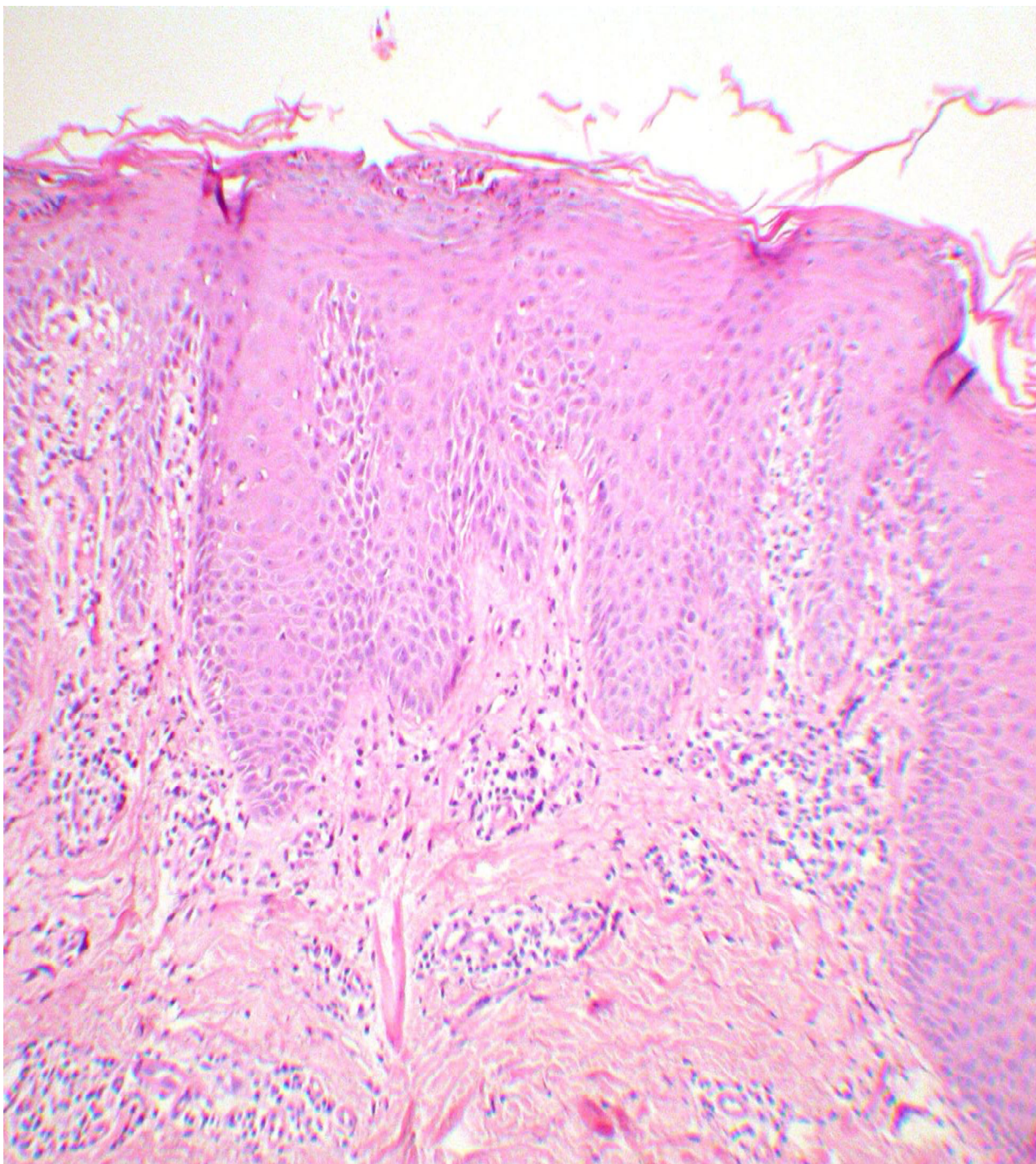


Рисунок 40 – Акантоз регулярного характера в стадию прогрессирования вульгарного псориаза, воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов.

Окрашивание гематоксилином и эозином

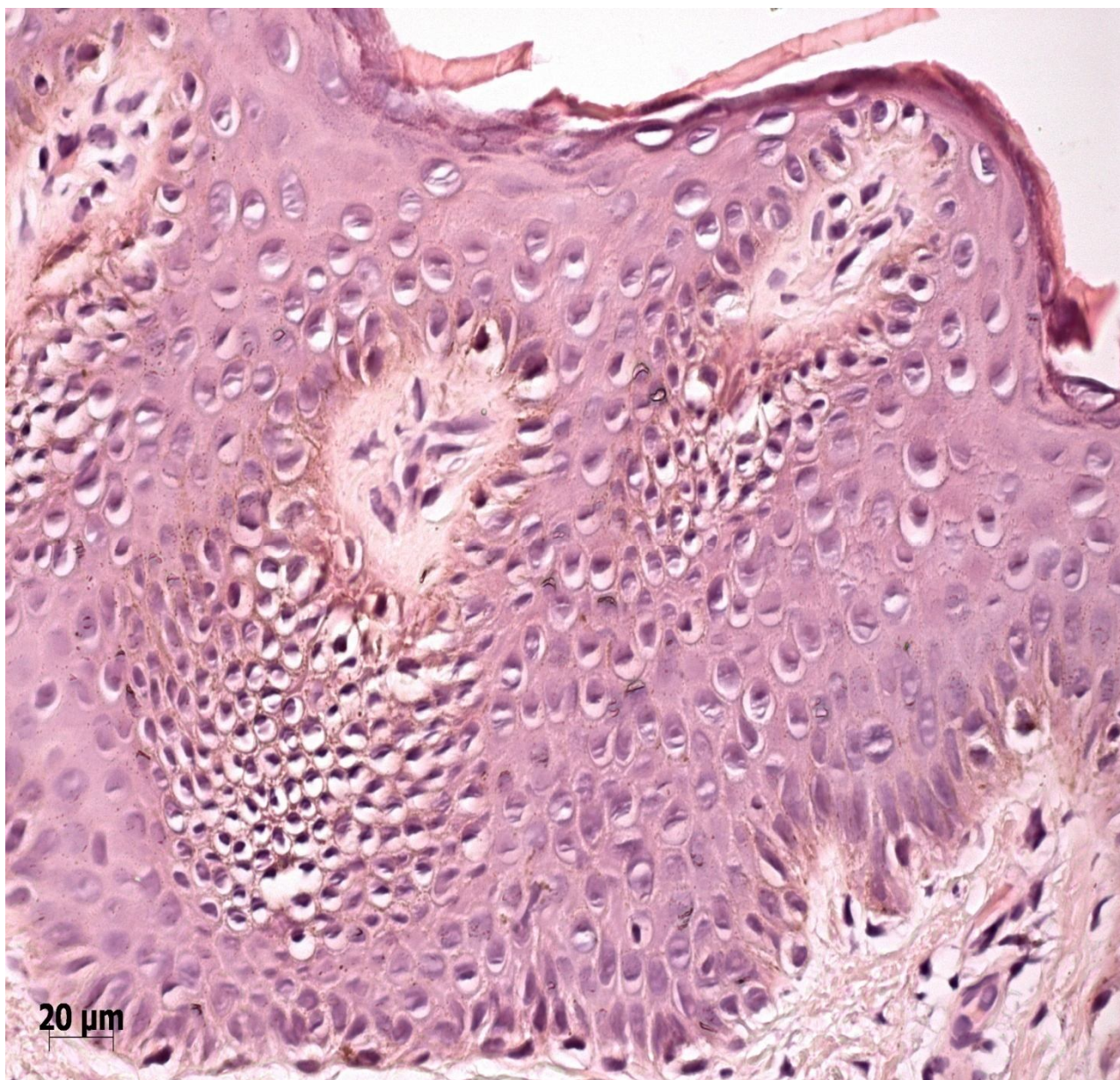


Рисунок 41 – Кератиноциты зернистого слоя эпидермиса, вакуольная дистрофия.

Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия.

Окрашивание гематоксилином и эозином

Исследование показало, что гистологическая картина псориатической папулы варьируется сообразно стадиям патологического процесса. В стадию прогрессирования отмечается гиперпролиферация кератиноцитов и нарушение их дифференцировки под внешним воздействием, в ответ на неспецифическое повреждение кожи. Гиперпролиферация потенцирует приток факторов воспаления в очаг, что приводит к образованию псориатической папулы и указывает на клиническую картину, выявленную у 60 больных в стадию

прогрессирования дерматоза.

3.3 Характер гистологических изменений в биоптатах пациентов первой группы к 16 дню терапии

У 30 больных первой группы, комплексная терапия которых включала комбинацию кальципотриола/бетаметазона дипропионата, к 16 дню лечения определены разные стадии течения патологического процесса.

У 28 пациентов, после проведенной комплексной терапии, получилось достичь перехода патологического процесса в стационарную и регрессирующую стадии дерматоза. В регрессирующую стадию в очагах гиперкератоза воспалительный инфильтрат не наблюдался (рисунок 42).

При сравнительной характеристике биоптатов пациентов в первой и второй исследовательских точках, наблюдались качественные и количественные изменения в воспалительном инфильтрате. В любом компартменте кожи полностью отсутствовали нейтрофильные лейкоциты. Выраженность акантоза изменялась от слабой до умеренно выраженной. В эпителиальном пласте явления дистрофии вакуолей не выявлялись. В пределах эпидермиса наблюдались немногочисленные лимфоциты. Уменьшалась область инфильтрата воспаления, в состав которой входили лимфоциты и макрофаги, обнаруженные вокруг сосудов.

В биопсийном материале двух больных первой группы обнаружены признаки минимального прогрессирования дерматоза.

Гиперкератоз носил умеренный характер. Клетки рогового слоя эпидермиса имели палочковидные ядра. Паракератоз слабо выражен, по сравнению с больными в стадию прогрессирования дерматоза. В биоптатах пациентов этой группы отсутствовали субкорнеальные микроабсцессы. Интраэпидермально локализовались единичные лимфоциты. Полнокровные сосуды располагались в сетчатом слое дермы, вокруг них находились инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и макрофагов.

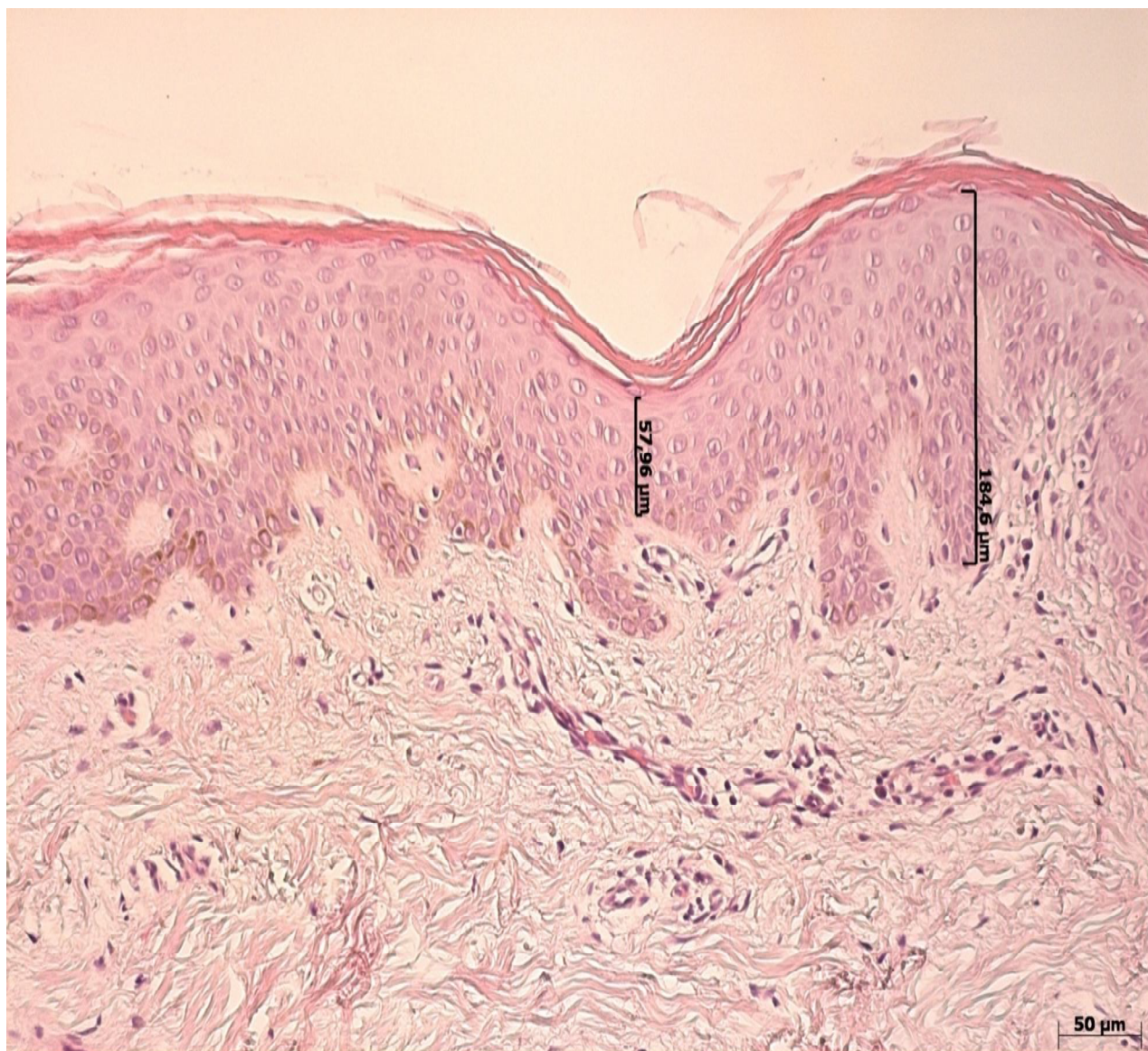
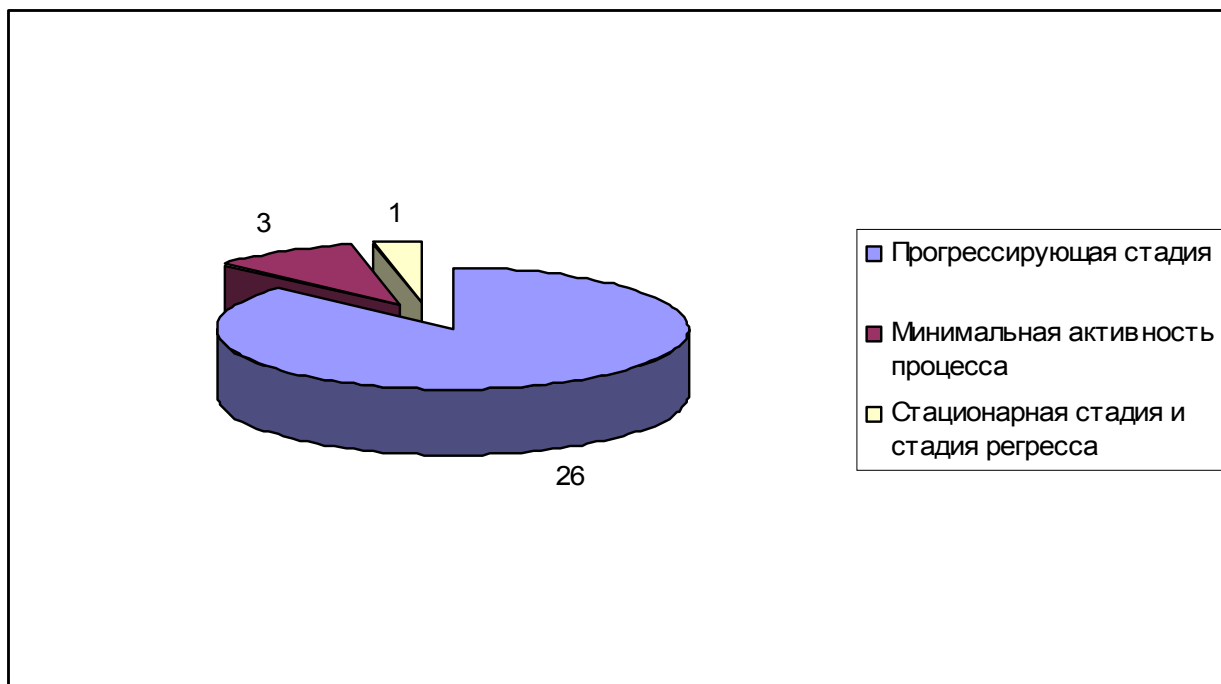


Рисунок 42 – Признаки слабо выраженного гиперкератоза и акантоза; периваскулярный воспалительный инфильтрат в дерме в незначительном количестве. Вульгарный псориаз, регрессирующая стадия.

Окрашивание гематоксилином и эозином

Первая точка исследования



Вторая точка исследования

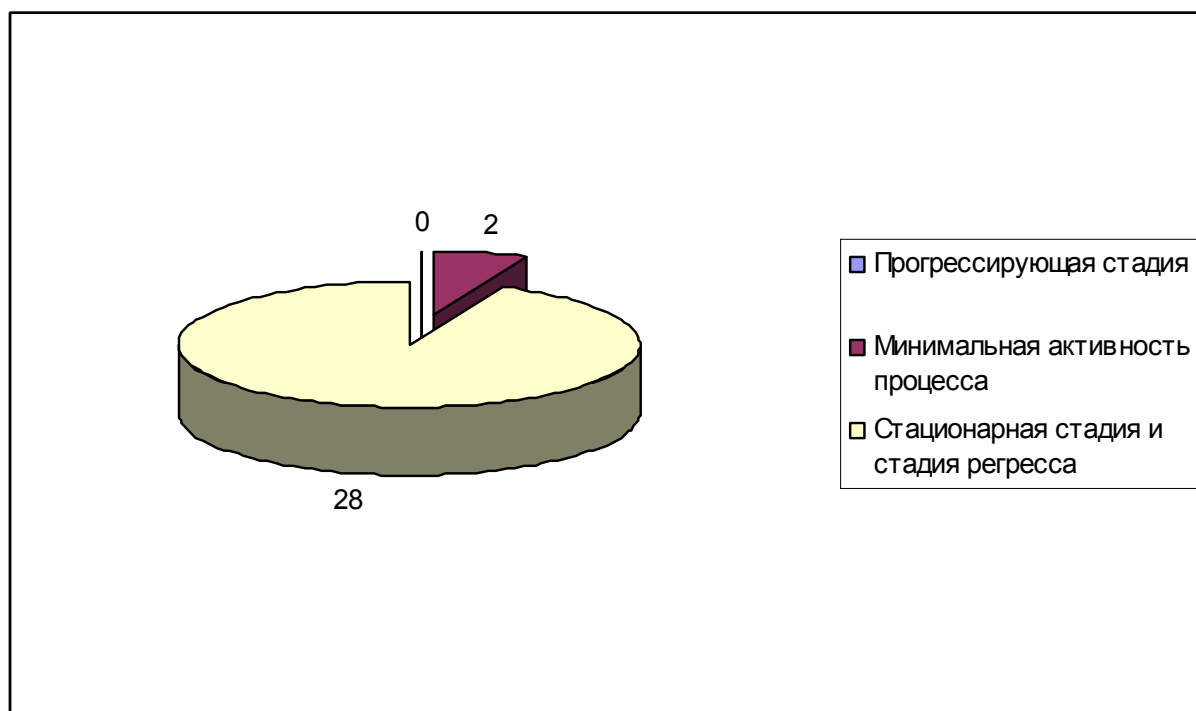


Рисунок 43 – Структура результатов гистологического исследования биоптатов пациентов первой группы по стадиям патологического процесса в точках исследования (1 и 16 сутки)

3.4 Характер гистологических изменений в биоптатах пациентов второй группы к16 дню терапии

Во второй группе пациентов с вульгарным псориазом (27 человек) наблюдалось угасание воспалительного процесса до стационарной стадии (рисунок 44). Уменьшалась интенсивность акантоза, разрешалась инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, сокращалось число макрофагов и лимфоцитов.

В биоптатах трех пациентов отмечалась частичная редукция морфологических изменений прогрессирования вульгарного псориаза (рисунок 45), которая не позволяет отнести эту группу биоптатов к стационарной стадии воспалительного процесса. Отмечались явления дистрофии в очагах эпидермальных клеток, слабо выраженная пролиферация эпидермальных тяжей. Значительное число лимфоцитов располагалось интраэпителиально. Характерна незначительная редукция сосудистого русла. Скопления макрофагов и лимфоцитов отмечались вокруг капилляров.

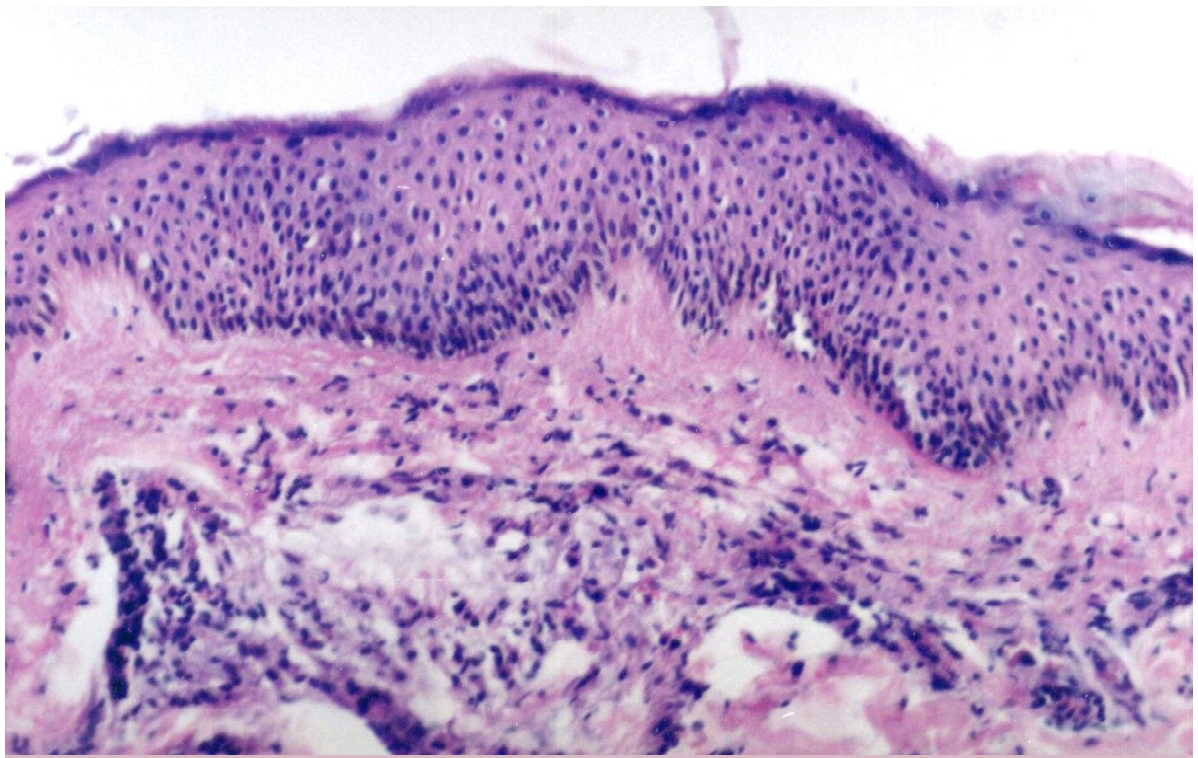


Рисунок 44 – Акантоз слабой степени выраженности. Стационарная стадия патологического процесса. Окрашивание гематоксилином и эозином

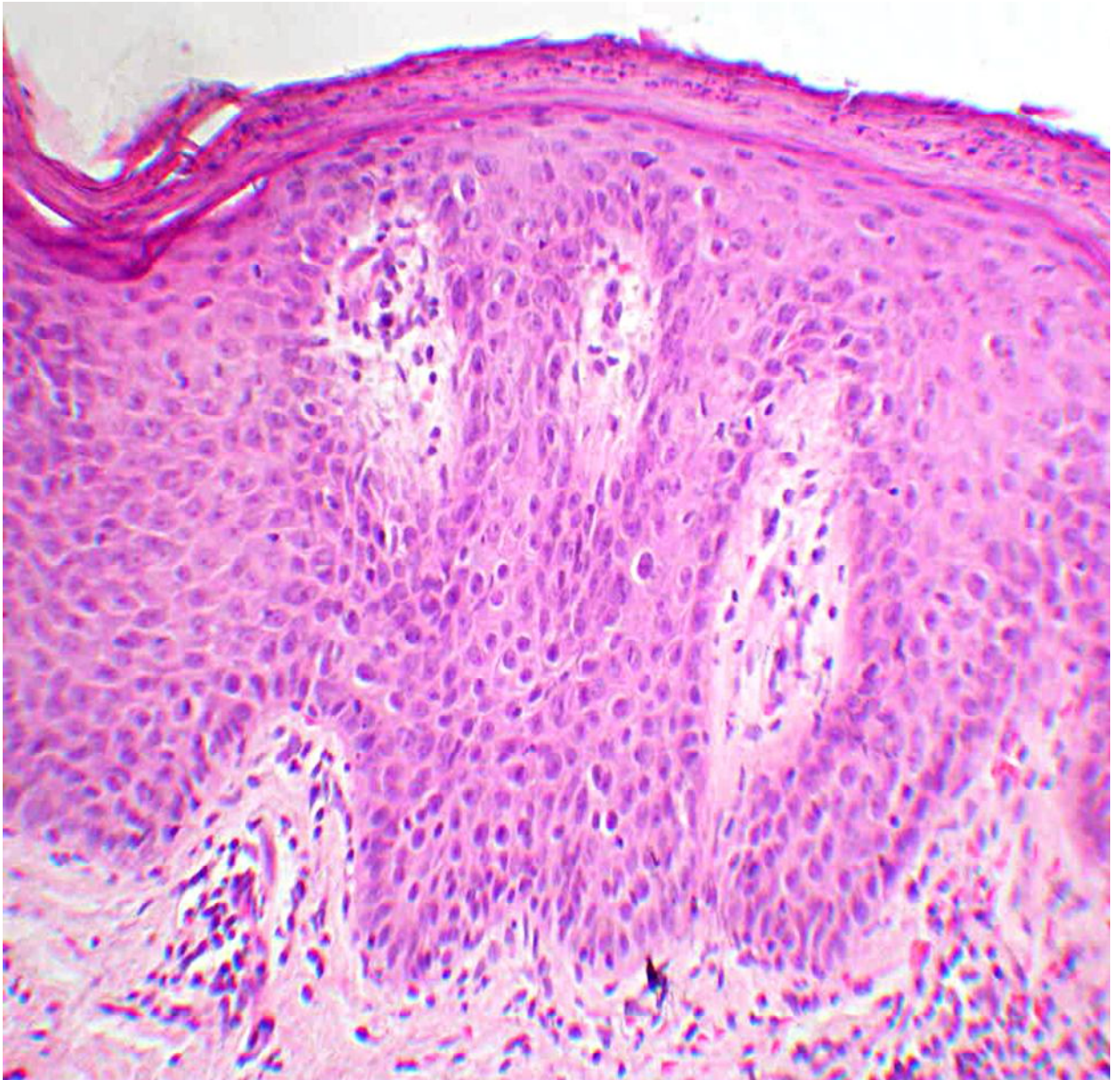
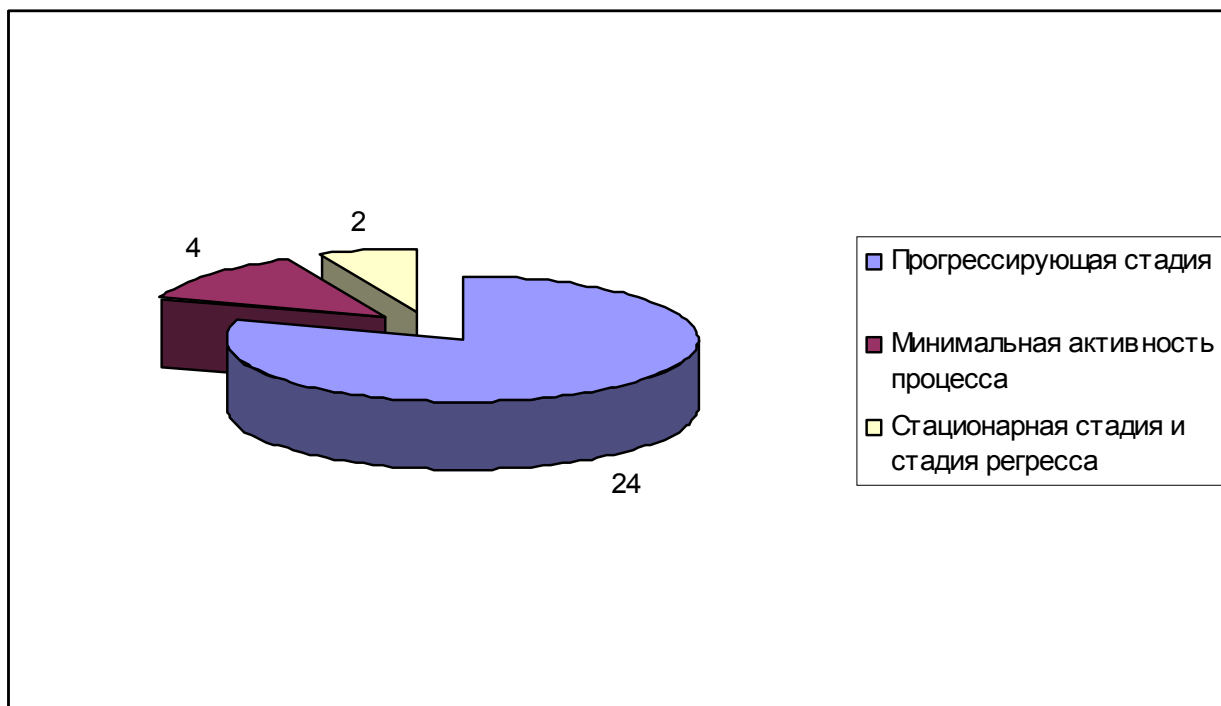


Рисунок 45 – В дерме воспалительный инфильтрат с примесью мононуклеаров и периваскулярной локализацией. Вульгарный псориаз, признаки минимальной активности процесса. Окрашивание гематоксилином и эозином

Первая точка исследования



Вторая точка исследования

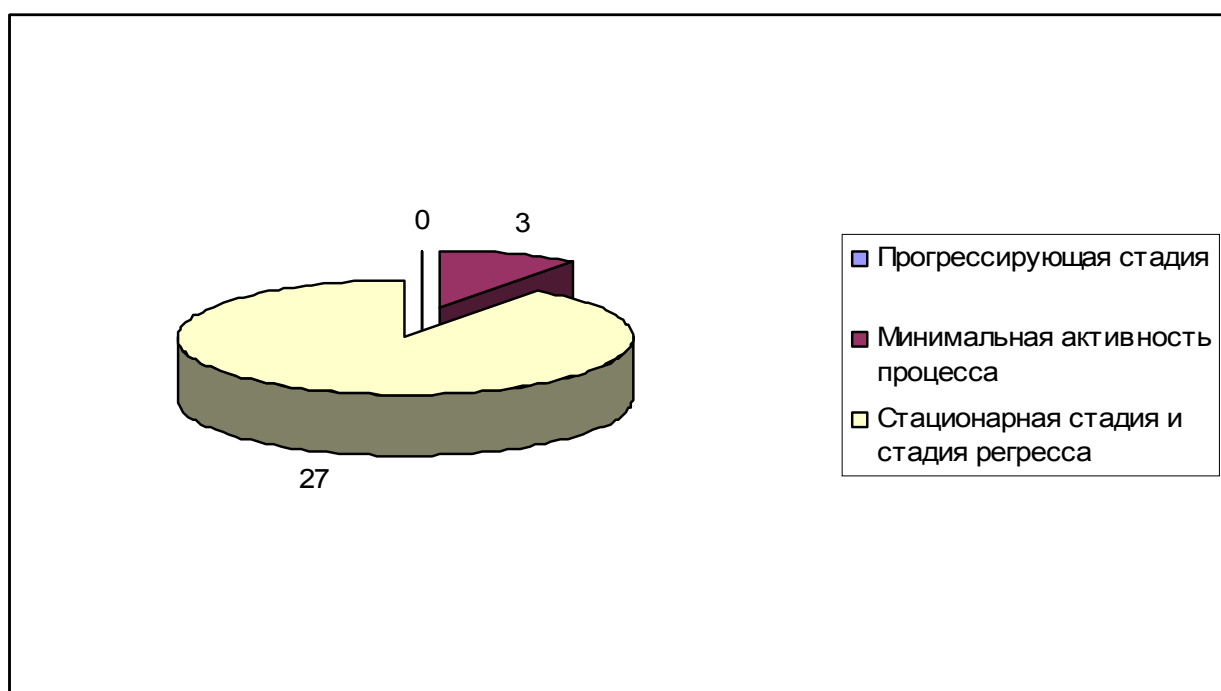


Рисунок 46 – Структура результатов гистологического исследования биоптатов пациентов второй группы по стадиям патологического процесса в точках исследования (1 и 16 сутки)

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что степень

выраженности гистологических изменений в биопсийном материале больных первой и второй групп не зависит от схемы терапии.

На основании субъективной гистологической оценки тяжести процесса воспаления вульгарного псориаза, не было выявлено отличий между первой группой пациентов, получавших комплексное лечение с включением кальцитриола/бетаметазона дипропионата и второй группой пациентов, находившихся на традиционной терапии (с включением ПУВА).

Поэтому, на следующем этапе, для оценки эффективности традиционной терапии вульгарного псориаза, в биоптатах элементов сыпи больных проводилось иммуногистохимическое исследование состояния системы антиген-распознающих рецепторов (TLR-2, TLR-4).

3.5 Иммуногистохимическое исследование состояния системы антиген-распознающих рецепторов (TLR-2, TLR-4) в псориатической папуле под влиянием различных вариантов лечения

В биоптатах 60 пациентов было проведено иммуногистохимическое исследование для определения характера экспрессии толл-подобных рецепторов 2 и 4 типа в биоптатах кожи с псориатической папулы (первая группа – 30 наблюдений, вторая группа – 30 наблюдений).

Выполнялось на серийных парафиновых срезах с использованием мышинных поликлональных антител к TLR2 и TLR4 производства фирмы Epitomics (USA, catalog TO337 и catalog TO342), разведение 1 : 100.

Экспрессия толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов в биопсийном материале при иммуногистохимическом методе исследования отмечалась только в эпидермисе. Следует отметить, что окрашиванию подвергались клетки базального и супрабазального слоев. Экспрессия толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов не отмечалась: в зонах рогового слоя, паракератоза, на эндотелиальных клетках сосудов, в очагах микроабсцессов Мунро-Сабуро-Копытовского, на клетках воспалительного инфильтрата (рисунки 47, 48, 49 и 50). Отмечено, что антитела к

толл-подобным рецепторам 2 и 4 типов находились на поверхности клеточной мембраны, но цитоплазма имела фоновое неспецифическое окрашивание. Итак, это доказывает суждение многих учёных о нахождении данных рецепторов на мембранной поверхности клеток. Очевидно, что проникновение комплекса толл-подобный рецептор 2 типа-патоген и толл-подобный рецептор 4 типа-патоген в цитоплазматическую мембрану клетки не наблюдается. Отмечалось ярко выраженное уменьшение показателя метки в областях вакуольной дистрофии эпидермальных клеток. После проведенного статистического анализа методом рандомизации, не было выявлено достоверных отличий индекса метки толл-подобных 2 и 4 типов (рисунок 51, таблица 17), что говорит о равноправии 2-х изучаемых групп (TLR2 $p = 0,4795$, TLR4 $p = 0,9062$).

Таблица 17 – Изменение иммуногистохимических показателей в воспалительном инфильтрате клеток биоптатов больных первой и второй группы

Показатель	Первая группа (комбинация кальципотриола и бетаметазона дипропионата)						Вторая группа (ПУВА)						Статистическая значимость различий		
	М	SD	SE	P25	P50	P75	М	SD	SE	P25	P50	P75	U	Z	p
TLR 2 (До)	773,24	70,95	15,48	738,0	745,0	834,0	767,57	47,90	12,80	737,0	742,5	830,0	126,0	–0,7	<i>0,4795</i>
TLR 2 (После)	436,10	64,96	14,18	390,0	436,0	439,0	481,86	49,73	13,29	438,0	445,0	535,0	65,5	2,7	<i>0,0061</i>
TLR 4 (До)	752,19	69,90	15,25	735,0	745,0	753,0	743,71	7,03	1,88	735,0	744,0	752,0	143,5	–0,1	<i>0,9062</i>
TLR 4 (После)	428,33	63,91	13,95	432,0	433,0	446,0	473,07	43,11	11,52	441,0	450,5	526,0	67,0	2,7	<i>0,0071</i>

Анализируя экспрессию толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов, во второй точке исследования у больных первой группы, с включением в традиционную терапию комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата, качественных изменений экспрессии данных рецепторов не выявлено (рисунки 52 и 53). Наблюдалось статистически наиболее выраженное уменьшение индекса метки (см. рисунок 51, см. таблицу 17) по отношению к показателям в первой точке исследования (TLR2, 1 группа $p = 0,0010$, TLR4, 1 группа $p = 0,0010$).

Анализируя экспрессию толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов, во второй точке исследования у больных второй группы, с включением в традиционную терапию ПУВА-терапии, качественных изменений экспрессии данных рецепторов не выявлено (рисунки 54 и 55).

Наблюдалось статистически наиболее выраженное уменьшение индекса метки (см. рисунок 51, см. таблицу 17) по отношению к биоптатам пациентов в первой точке исследования (TLR2, 2 группа $p = 0,0061$; TLR4, 2 группа $p = 0,0071$).

На основании вышеизложенного, у больных первой группы на момент завершения курса традиционной терапии отмечено ярко выраженное уменьшение числа толл-подобных 2 и 4 позитивных кератиноцитов, в сравнении с больными второй группы. Это свидетельствует о результативности проведенного лечения.

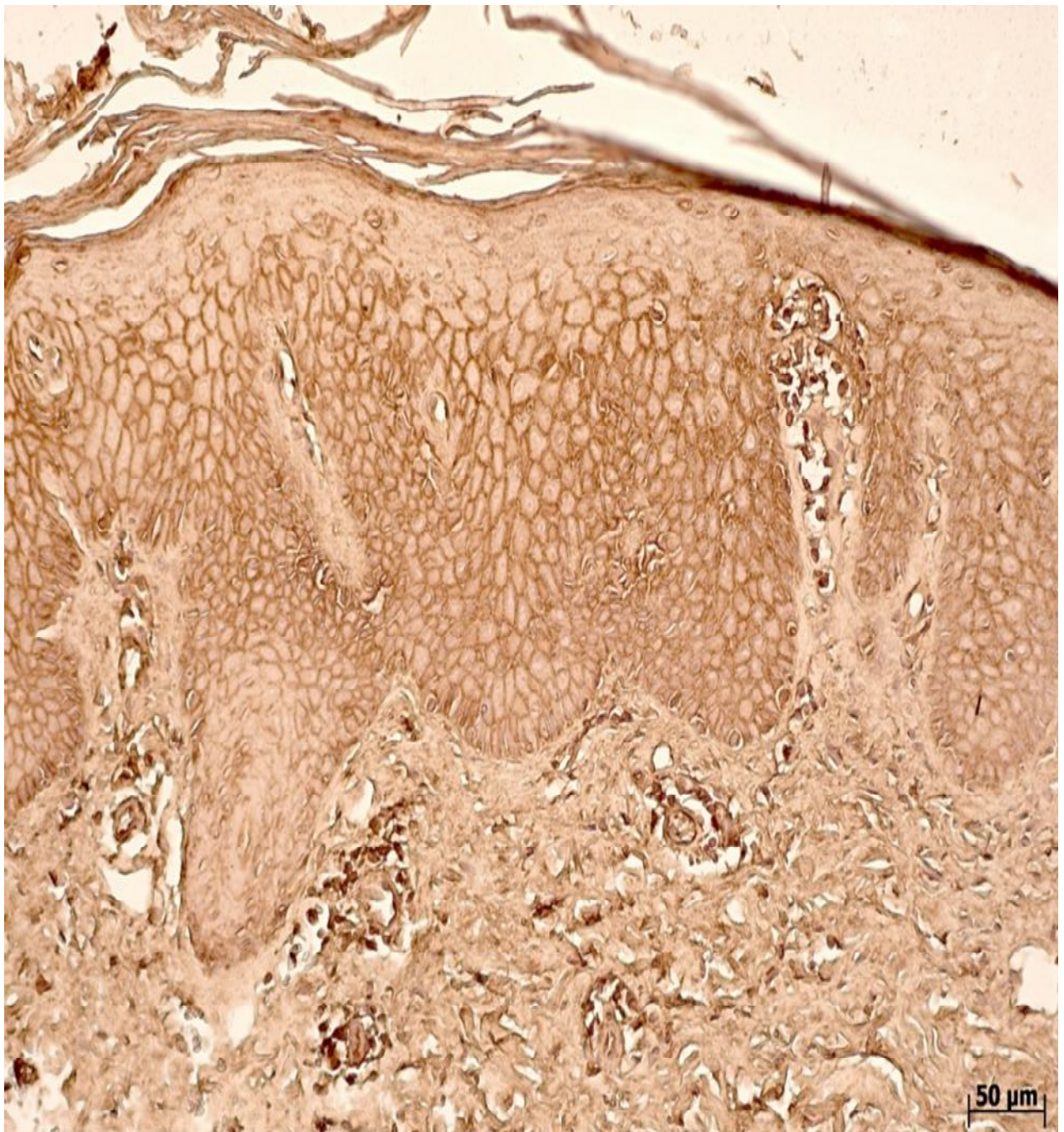


Рисунок 47 – Экспрессия TLR-2-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента первой группы до начала терапии. Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином

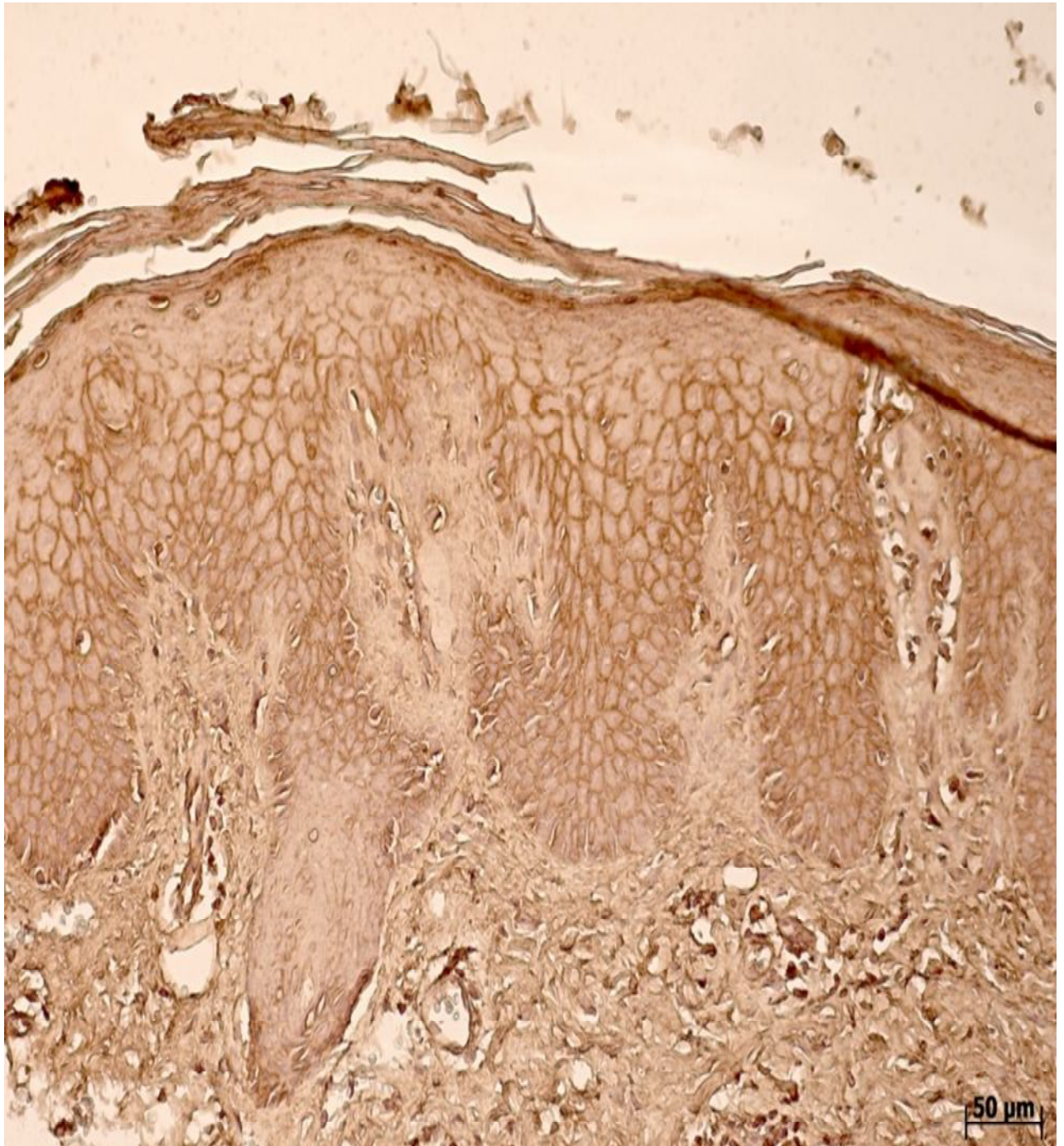


Рисунок 48 – Экспрессия TLR-4-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента первой группы до начала терапии. Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином

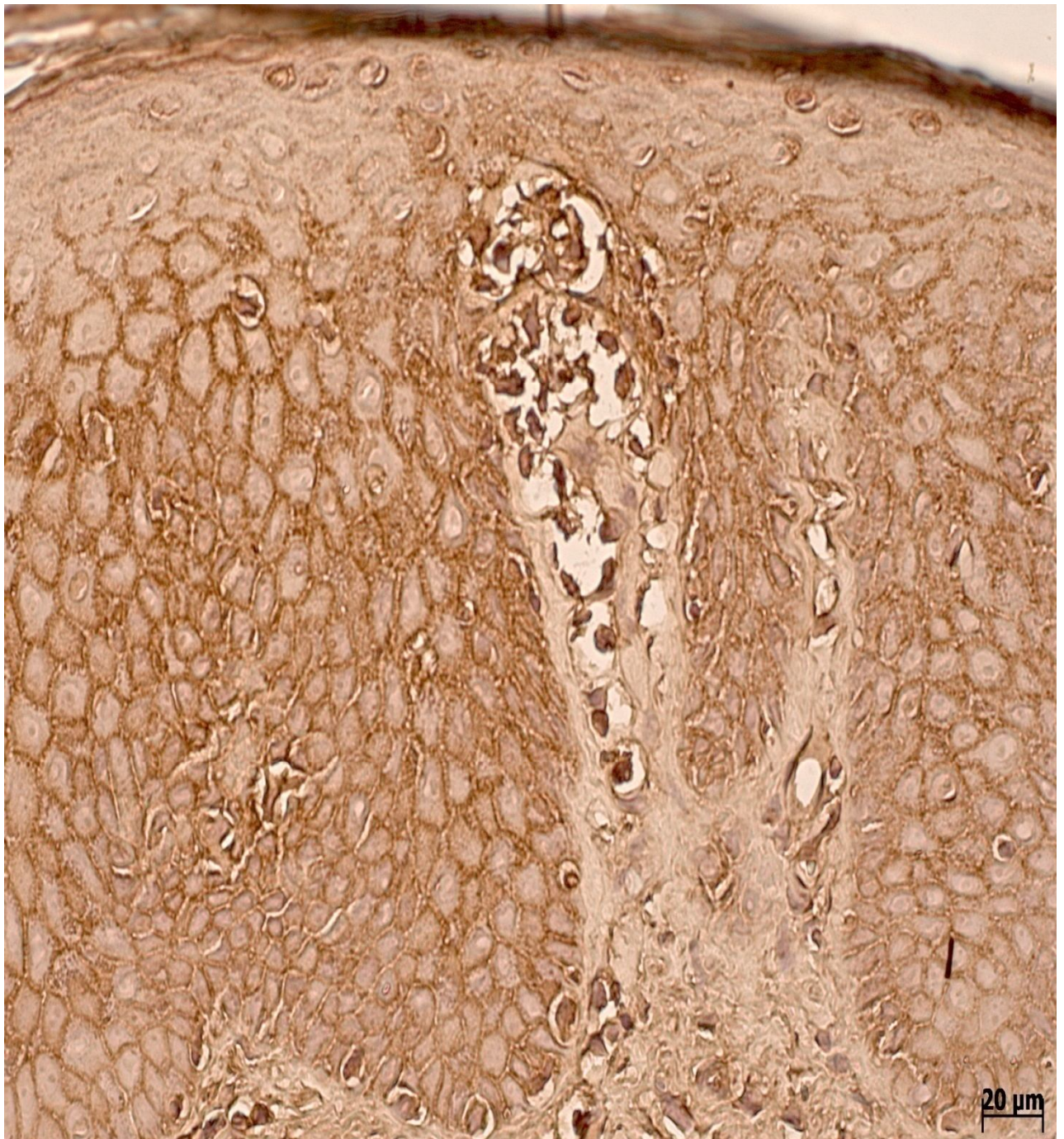


Рисунок 49 – Экспрессия TLR-2-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента второй группы до начала терапии. Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином

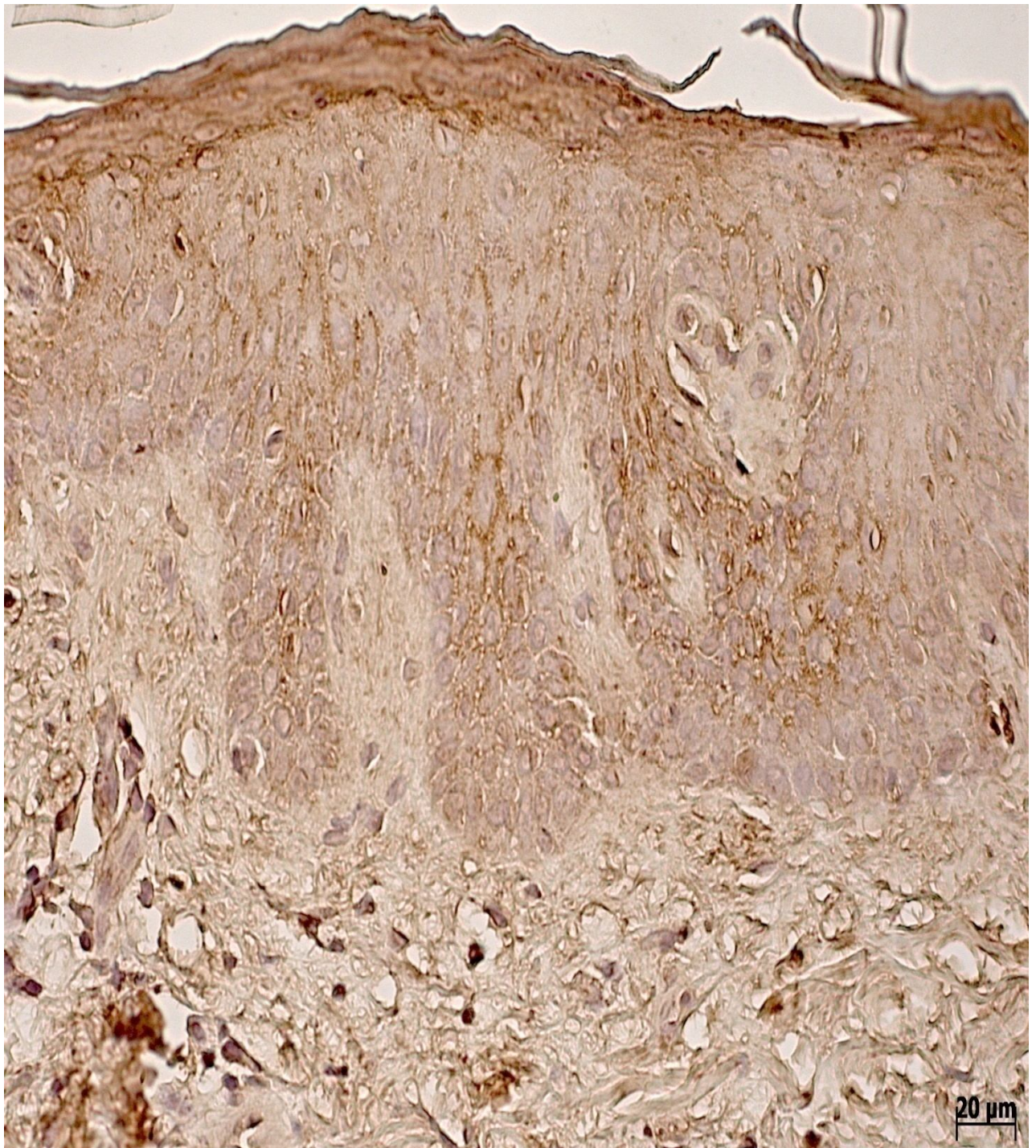


Рисунок 50 – Экспрессия TLR-4-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента второй группы до начала терапии. Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином

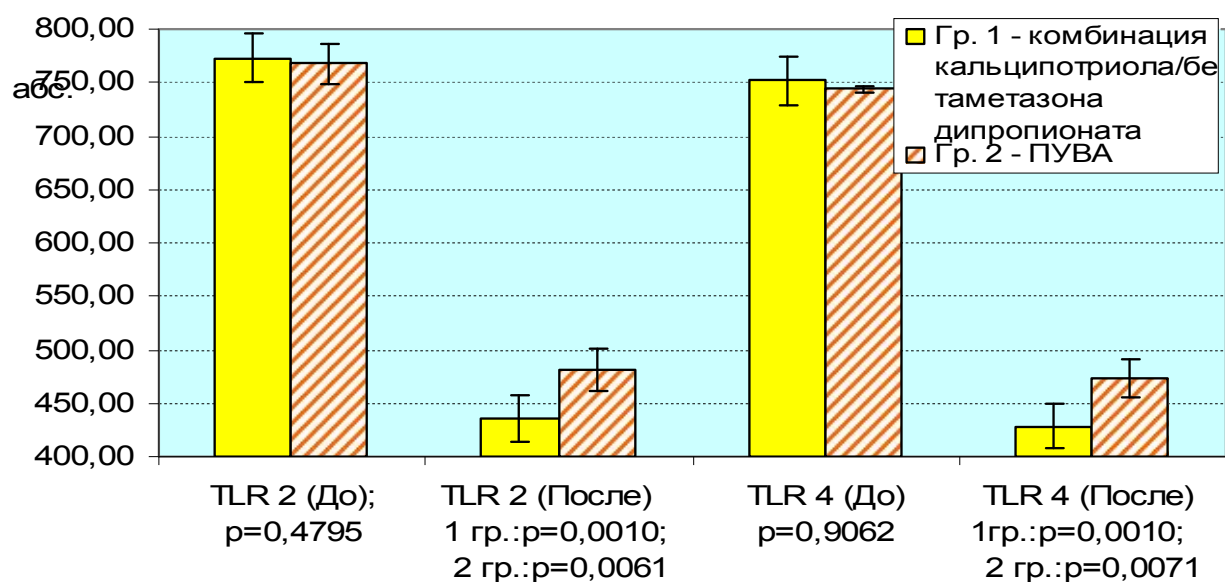


Рисунок 51 – Анализ выраженности экспрессии толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов у больных первой и второй групп до начала терапии (TLR2 $p = 0,4795$, TLR4 $p = 0,9062$) и на 16 день лечения (TLR2, 1 группа $p = 0,0010$, 2 группа $p = 0,0061$; TLR4, 1 группа $p = 0,0010$, 2 группа $p = 0,0071$)

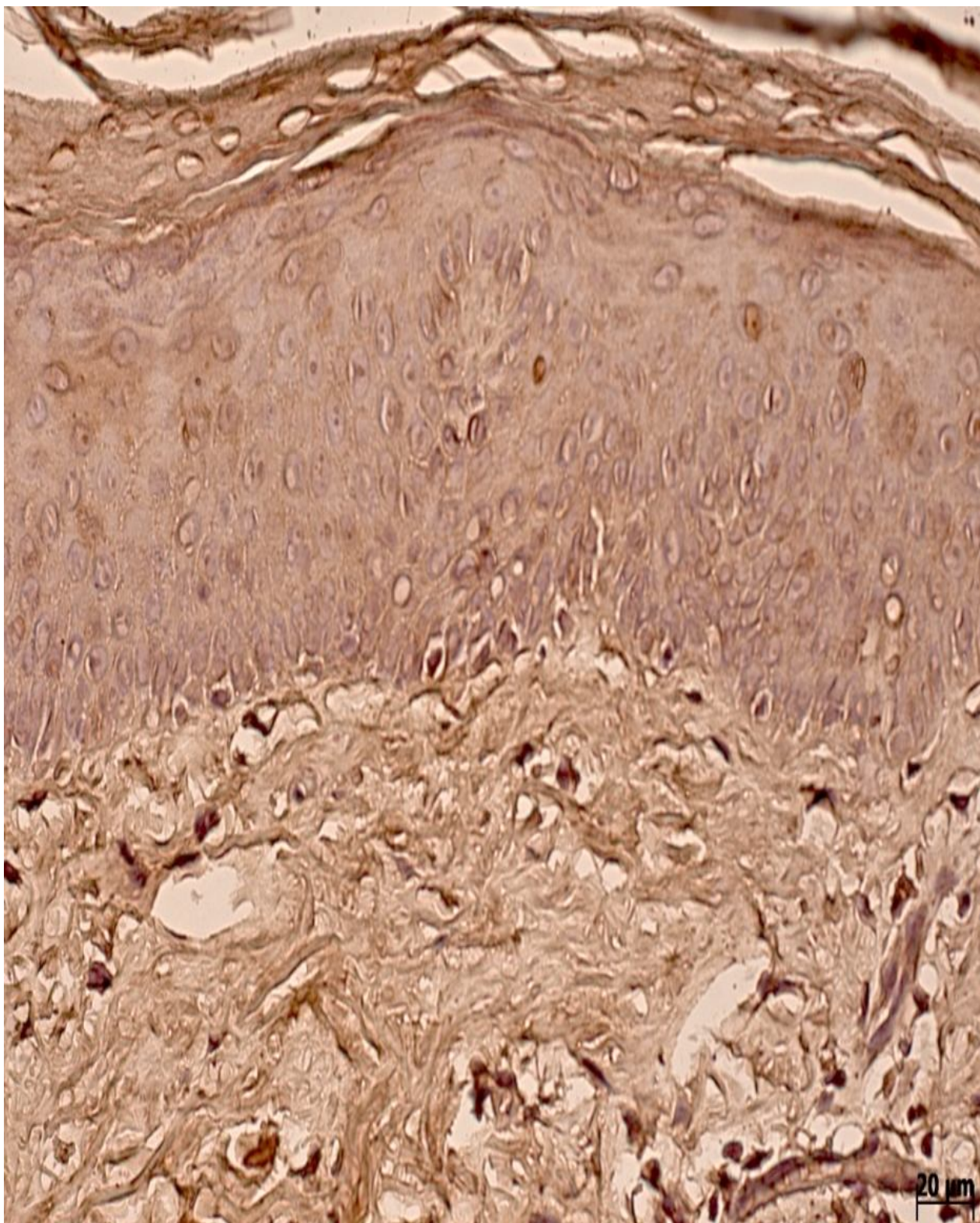


Рисунок 52 – Экспрессия TLR-2-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента первой группы после терапии. Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином

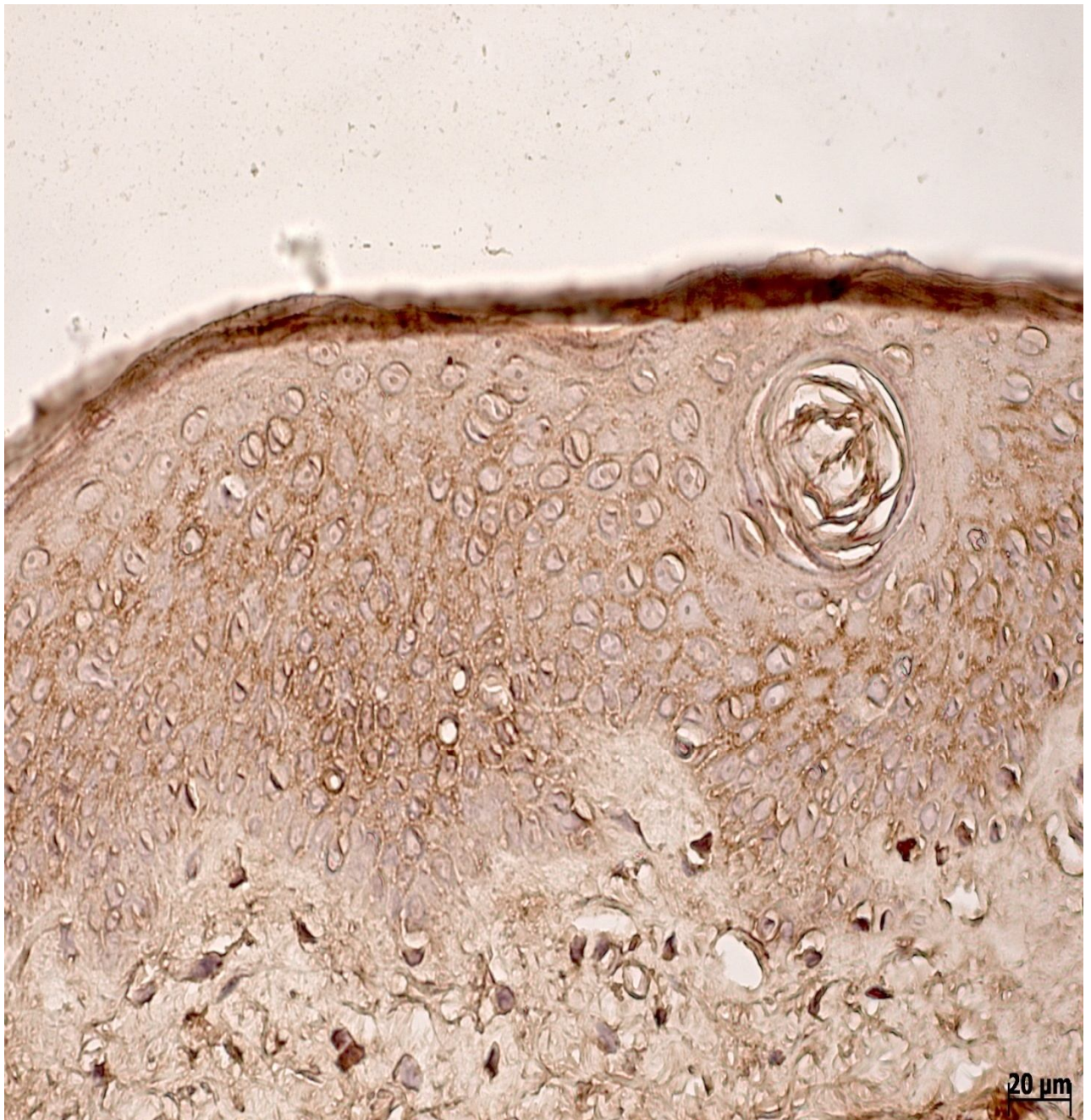


Рисунок 53 – Экспрессия TLR-4-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента первой группы после терапии. Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином

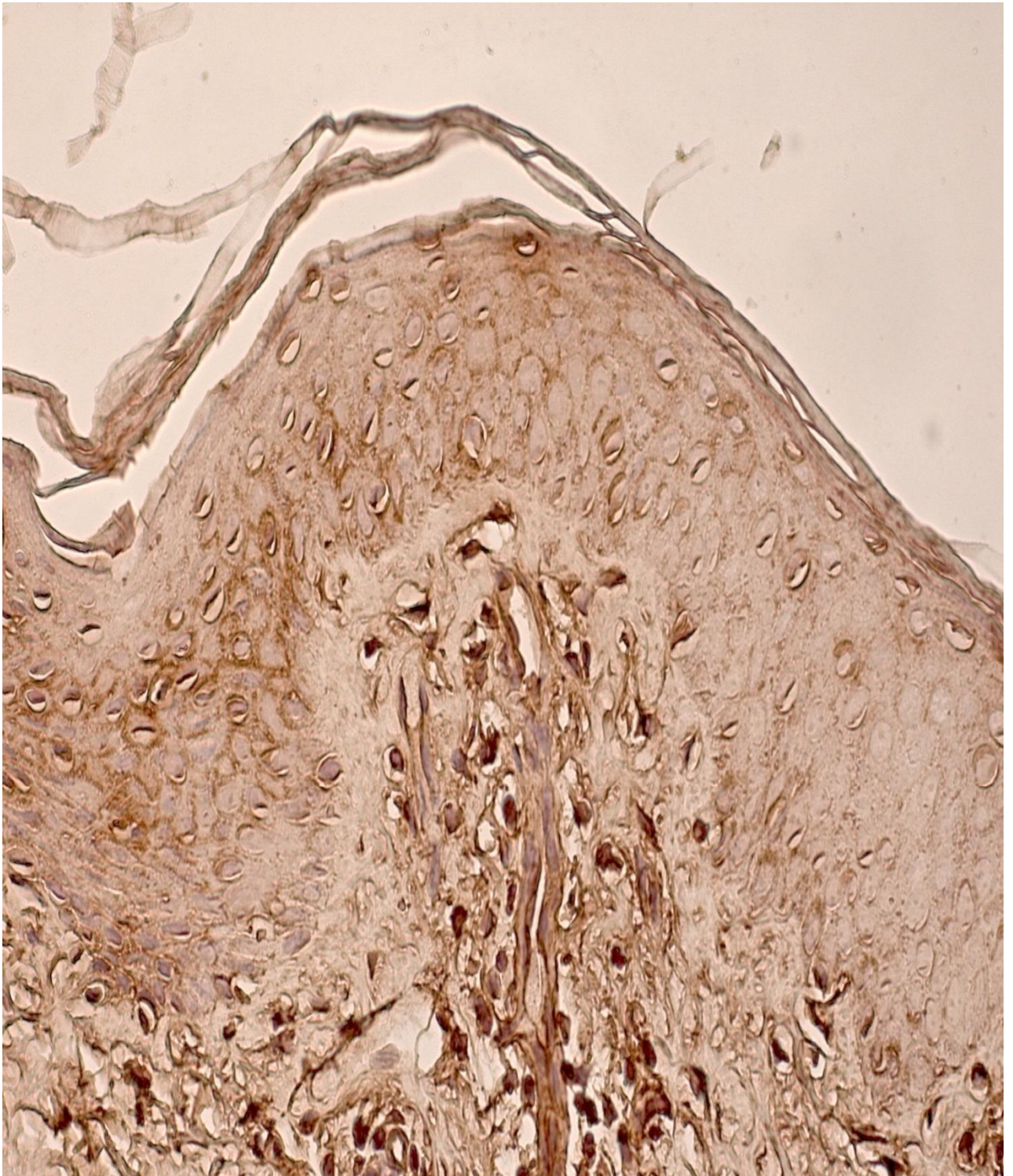


Рисунок54 – Экспрессия TLR-2-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента второй группы после терапии. Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином

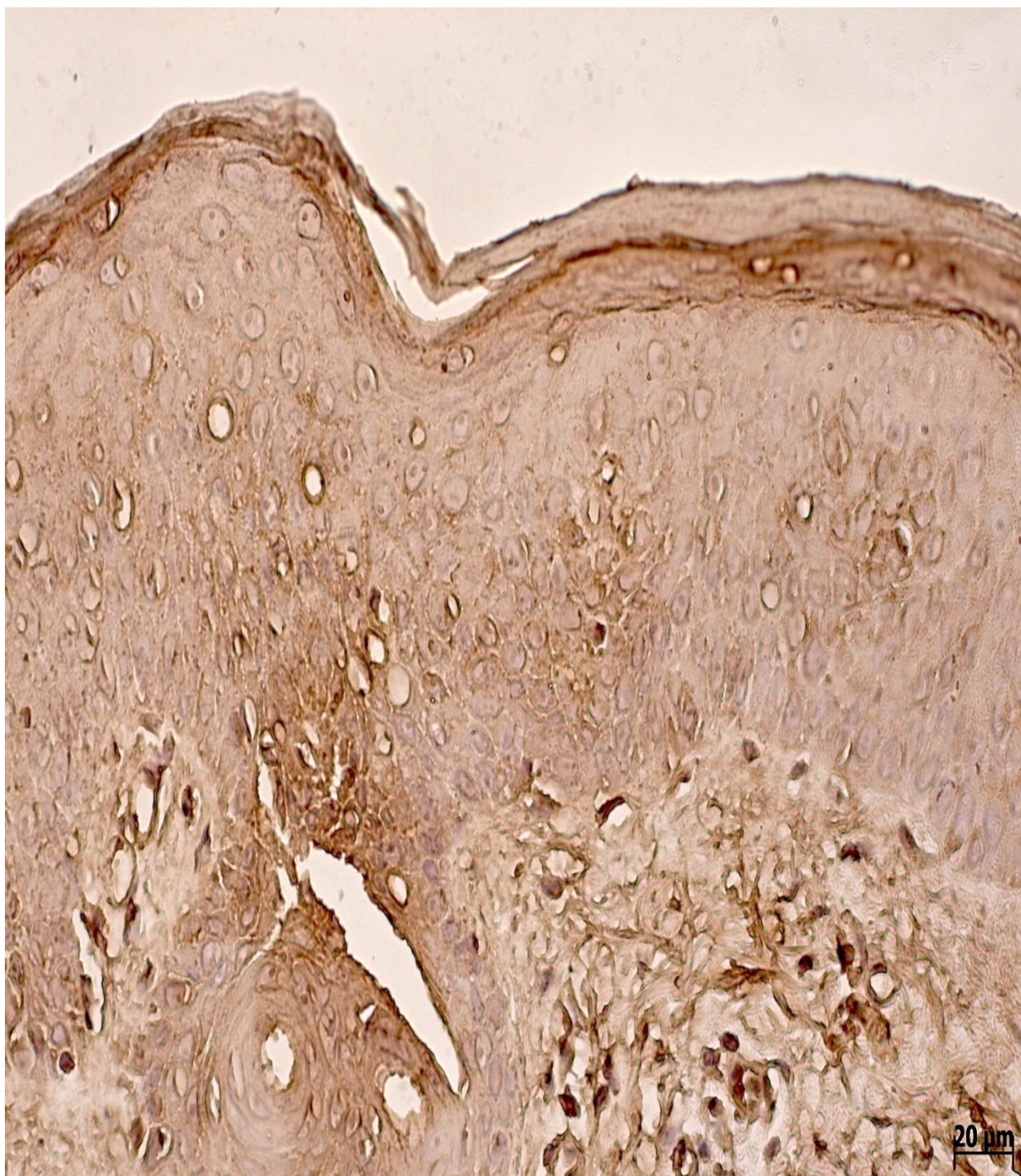


Рисунок 55 – Экспрессия TLR-4-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента второй группы после терапии. Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином

Морфометрическое исследование было проведено у 60 пациентов, страдающих вульгарным псориазом. Для объективной оценки степени акантоза проводилось измерение толщины эпидермиса в 5 полях зрения (от базальной

мембраны до рогового слоя). При этом в каждом поле зрения был выбран самый длинный акантотический тяж и участок наиболее истонченного эпидермиса. У пациентов 1 группы с включением в традиционную терапию комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата и у больных 2 группы с включением ПУВА-терапии во второй точке исследования отмечается статистически достоверное уменьшение толщины эпидермиса ($p < 0,001$) (таблица 18).

Таблица 18 – Показатели степени оценки акантоза у пациентов 1 и 2 группы в двух исследовательских точках

	N	Среднее	Стд. отклонение	Минимум	Максимум	Процентили (квантили)		
						25 %	50 % (Медиана)	75 %
1 группа, до лечения	30	218,05	27,62	142,05	259,29	206,55	221,39	240,57
2 группа, до лечения	30	214,03	29,95	148,76	271,52	193,87	217,8300	238,14
1 группа, после лечения	30	83,70	11,76	65,34	107,75	70,79	83,8825	92,10
2 группа, после лечения	30	85,01	13,118	62,35	110,32	72,68	86,40	94,08

В исследовании при сравнительной оценке результативности проведенного лечения у пациентов 1 и 2 групп в первой точке исследования показано, что толщина эпидермиса в обеих группах была одинаковой ($p = 0,584$) (таблица 19).

Во второй точке исследования у больных в обеих группах статистически достоверных различий толщины эпидермиса не выявлено ($p = 0,723$) (см. таблицу 19).

Таким образом, традиционная терапия с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата и ПУВА-терапия оказывают одинаковое влияние на регресс акантоза в коже пациентов вульгарным псориазом.

Таблица 19 – Анализ эффективности традиционной терапии у пациентов 1 и 2 группы в зависимости от толщины эпидермиса

Ранги				
	Группы	N	Средний ранг	Сумма рангов
До лечения	1 группа	30	31,73	952,00
	2 группа	30	29,27	878,00
	Всего	60	—	—
После лечения	1 группа	30	29,70	891,00
	2 группа	30	31,30	939,00
	Всего	60	—	—
Статистические критерии				
Статистика U Манна-Уитни			413,000	426,000
Статистика W Уилкоксона			878,000	891,000
Z			–0,547	–0,355
Асимпт. знч. (двухсторонняя)			0,584	0,723

В связи с этим, можно сделать вывод об эффективности использованных вариантов традиционной терапии. Включение комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата и ПУВА-терапии в лечение больных вульгарным псориазом приводит, в конечном итоге, к достижению как клинического, так гистологического эффекта.

Благоприятное действие комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата на клиническую симптоматику и течение дерматоза выявило высокую эффективность созданного метода терапии. В проведенном исследовании показан значительный клинический эффект традиционной терапии с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата за счёт динамичного разрешения воспалительного процесса, по сравнению с ПУВА-терапией. У всех пациентов первой группы на 3–4 сутки от момента начала терапии, наблюдалось прекращение появления свежих высыпаний, отсутствие роста очагов по периферии, уменьшалась острота воспалительных явлений и псориазические элементы очищались от чешуек. У пациентов второй группы стабилизация воспалительного процесса отмечалась к 7–8 суткам терапии.

У пациентов 1 группы индекс PASI на 16 день лечения составил 4,63 балла, в сравнении с больными 2 группы 8,92 баллов.

К шестнадцатому дню лечения значительное клиническое улучшение в части уменьшения показателя PASI на 75 % и более зарегистрировано у 16 пациентов (53,3 %) первой группы, в то время как во второй группе, оно отмечено у 1 (3,3 %) пациента; клиническое улучшение диагностировано у 13 (43,3 %) пациентов, получавших комплексное лечение с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата и у 28 (93,3 %) больных второй группы; уменьшение индекса PASI, менее чем на 25 %, отмечалось у одного пациента (3,3 %) в первой и второй группах и расценивалось как незначительное клиническое улучшение (рисунок 56).

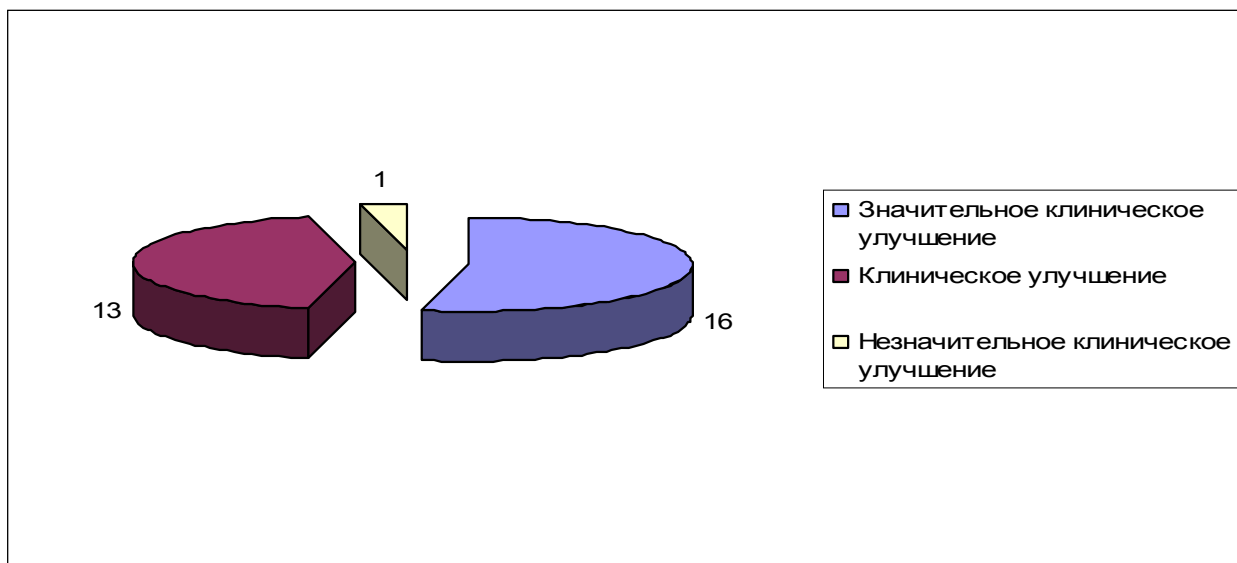
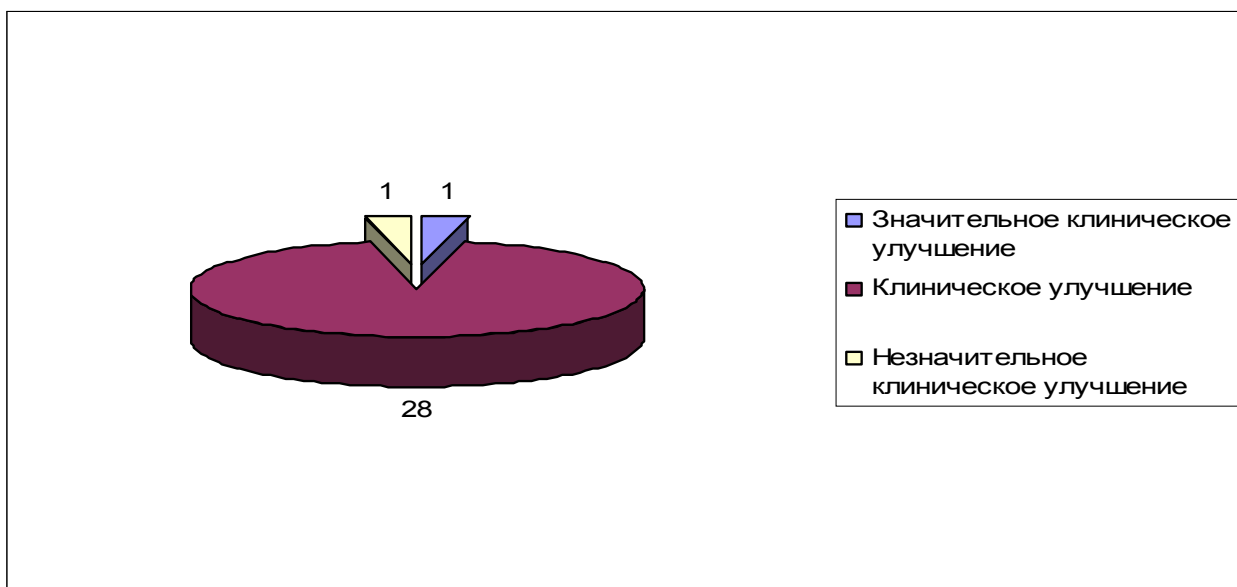
Первая группа*Вторая группа*

Рисунок 56 – Результаты лечения пациентов первой и второй групп
к 16 дню терапии

Результаты исследования доказывают высокую клиническую эффективность комплексной терапии с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата. Это свидетельствует о динамичном разрешении элементов сыпи и достоверным уменьшением индекса PASI в первой группе, в отличие от второй группы к 16 дню терапии. Статистически достоверные отличия в уменьшении показателя PASI к шестнадцатому дню

терапии и большой процент значительного клинического улучшения (53,3 %), в виде регресса более 80 % элементов, были выявлены у данной группы больных.

Результаты исследования показывают, что комбинация кальципотриола/бетаметазона дипропионата является препаратом выбора у пациентов, страдающих вульгарной формой псориаза, в возрасте до 29 лет, давностью дерматоза менее 15 лет, рецидив у которых ассоциирован с инфекционным фактором, отсутствием в анамнезе системной иммуносупрессивной терапии.

ПУВА-терапия пациентов с вульгарным псориазом направлена на устранение одного из патогенетических механизмов образования папулы при вульгарном псориазе: на стабилизацию механизмов обновления клеток и усиление темпов апоптоза кератиноцитов путем непосредственного УФ-облучения.

Таким образом, становится понятным, обнаруженное статистически достоверное снижение количества TLR-2 и TLR-4 в эпидермисе. Нормализация процессов клеточного обновления под действием ПУВА-терапии приводит к уменьшению объемной плотности эпидермиса, его истончению и уменьшению количества кератиноцитов, что соответственно сказывается на снижении количества экспрессируемых антиген-распознающих рецепторов.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1 Патогенетическое обоснование применения комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата в комплексной терапии вульгарного псориаза

Существенная частота встречаемости дерматоза, хронизация патологического процесса и учащение случаев тяжелых форм, приводящих к инвалидизации, недостаточная эффективность существующих методик терапии представляют вульгарный псориаз, как одну из актуальных проблем в медицине.

Псориаз редко приводит к летальному исходу, но он значительно снижает качество жизни больных, что в первую очередь связано с недостаточной эффективностью существующих методов терапии. В настоящее время возрастает не только число пациентов с вульгарным псориазом, но и степень тяжести дерматоза, ведущего к инвалидизации [28].

Несмотря на то, что патогенез этой болезни изучен весьма детально, лечение её является самой трудной задачей в дерматологии [39]. Современная патогенетическая терапия псориаза заключается в применении супрессивных методов, направленных на снижение пролиферативной активности кератиноцитов и нормализацию их дифференцировки, подавление Т-клеточных иммунных реакций в дерме и устранение дисбаланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами.

Оптимальное лечение заболевания должно быть направлено, с одной стороны на быстрое купирование обострения, а с другой – на поддержание длительной ремиссии заболевания.

Неотъемлемой частью комплексной терапии псориаза, нередко занимающей в ней ведущее место, является наружная терапия. Увеличение результативности наружной терапии предполагает индивидуальный подход и рациональное применения местных лекарственных форм с целью положительного воздействия

на разрешение кожного процесса и профилактики рецидивов.

В прогрессирующей стадии заболевания наиболее часто используется комбинация кальципотриола/бетаметазона дипропионата.

С целью оценки клинической эффективности и безопасности комплексной терапии с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата, было проведено исследование в дизайне открытого проспективного контролируемого рандомизированного.

В исследовании принимали участие 60 пациентов с вульгарной формой псориаза в прогрессирующей стадии на момент включения. В состав 1 группы вошли 30 пациентов, комплексное лечение которых было дополнено комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата. Во второй группе наблюдалось 30 пациентов, получивших традиционную комплексную терапию (с включением ПУВА-терапии).

Результаты лечения больных первой и второй групп оценивались с учетом возраста, давности дерматоза, наличия провоцирующих факторов и иммуносупрессивной терапии в анамнезе.

Благоприятное действие комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата на клиническую симптоматику и течение дерматоза выявило высокую эффективность созданного метода терапии. В проведенном исследовании показан значительный клинический эффект традиционной терапии с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата за счёт динамичного разрешения воспалительного процесса, по сравнению с ПУВА-терапией. У всех пациентов первой группы на 3–4 сутки от момента начала терапии, наблюдалось прекращение появления свежих высыпаний, отсутствие роста очагов по периферии, уменьшалась острота воспалительных явлений и псориазические элементы очищались от чешуек.

Так, в исследовании Н. Н. Филимонковой, Я. В. Кашеева 2010 года, отмечена положительная динамика псориазического процесса на третьи сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата в виде уменьшения гиперемии (в 100 % случаев), инфильтрации (в 76 %) и шелушения

(в 73,3 %).

У пациентов второй группы стабилизация воспалительного процесса отмечалась к 7–8 суткам терапии. У пациентов 1 группы индекс PASI на 16 сутки лечения составил 4,63 балла, в сравнении с больными 2 группы 8,92 баллов.

К шестнадцатому дню лечения значительное клиническое улучшение в части уменьшения показателя PASI на 75 % и более зарегистрировано у 16 пациентов (53,3 %) первой группы, в то время, как во второй группе, оно отмечено у 1 (3,3 %) пациента; клиническое улучшение диагностировано у 13 (43,3 %) пациентов, получавших комплексное лечение с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата и у 28 (93,3 %) больных второй группы; уменьшение индекса PASI, менее чем на 25 %, отмечалось у одного пациента (3,3 %) в первой и второй группах и расценивалось как незначительное клиническое улучшение.

В исследованиях О. Л. Иванова, А. Н. Львова 2010 года общая клиническая эффективность применения комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата составила 86,7 %, при этом клиническое выздоровление наступило у 12 (40 %) больных, а у 14 (46,7 %) пациентов достигнуто значительное улучшение.

В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов первой и второй групп, с длительностью дерматоза до 15 лет, отмечается высокая клиническая эффективность, в отличие от пациентов с длительностью дерматоза более 15 лет.

Так, в работах Ю. К. Скрипкина, П. Г. Богуш 2011 года, показана высокая терапевтическая эффективность комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата (87 %) у пациентов с давностью заболевания 20 лет.

Сравнительный анализ индекса PASI к 16 дню терапии в первой и второй группах показал достоверное его уменьшение у пациентов первой группы (4,63 Ед) с длительностью заболевания менее 15 лет ($U = 0,002$; $p = 0,003$), что свидетельствует об эффективности применения комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата.

В работах К. Н. Монахова, М. М. Хобейш 2011 года показано, что за 16 дней использования комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата индекс PASI снизился на 42,7 % (среднее значение индекса PASI до начала лечения – 15,7 баллов, через 16 дней – 9 баллов).

У пациентов, с отсутствием данных в анамнезе о наличии иммуносупрессивной терапии, комплексное лечение с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата оказалось более эффективным.

У пациентов первой группы уменьшение индекса PASI к 16 дню лечения было однозначно выше, чем у пациентов ($U = 0,002$; $p = 0,003$), которые впервые получали комплексную терапию с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата.

Анализируя клинический эффект в зависимости от наличия иммуносупрессивной терапии в анамнезе, итоги работы выявили значительное клиническое улучшение (53,3 %) у пациентов, впервые получающих комплексную терапию с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата. Полученные результаты совпадают с результатами в исследовании Н. Г. Короткого, А. А. Кубылинского 2009 года. У 3,3 % пациентов второй группы при традиционной терапии (с включением ПУВА), достигнуто значительное клиническое улучшение.

Данные проведенного исследования показывают, что применение комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата в комплексной терапии больных 1 группы, страдающих вульгарным псориазом, обладает высокой клинической эффективностью, что делает ее препаратом выбора для пациентов:

- в возрастной категории до 29 лет;
- с давностью дерматоза до 15 лет;
- рецидив у которых ассоциирован с инфекционным фактором;
- с отсутствием в анамнезе системной иммуносупрессивной терапии.

Клинические и морфологические методы исследования показали, что включение в традиционную терапию больных 1 группы комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата, ведет к наиболее ранней

стабилизации патологического процесса на 3–4 сутки терапии, достоверному уменьшению показателя PASI к 16 суткам лечения (составил 4,63 балла), высокому проценту достижения значительного клинического улучшения (53,3 %), скорому и полному регрессу элементов сыпи, а также уменьшению продолжительности терапии, в отличие от больных 2 группы, получающих ПУВА-терапию.

Результаты проведенного клинико-гистологического анализа подтверждают, что включение ПУВА-терапии, в качестве базисной методики терапии, показано для больных с вульгарным псориазом в возрастной категории до 49 лет, давностью дерматоза до 15 лет и многофакторной природой рецидива.

У больных второй группы, получающих ПУВА-терапию, стабилизация кожного процесса отмечается на 7–8 день терапии, уменьшение показателя PASI к 16 суткам лечения составило 8,92 Ед, у 3,3 % больных отмечалось значительное клиническое улучшение.

4.2 Гистологическое исследование у больных на фоне традиционной терапии с применением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата и комплексной терапии с включением ПУВА

В работе были изучены 120 биоптатов кожи с псориатической папулы, полученных у 60 больных с их согласия до начала терапии и на 16 день после начала лечения. У всех пациентов до лечения была диагностирована прогрессирующая стадия заболевания, а на фоне терапии – стационарная и регрессирующая стадии.

У 60 пациентов в биоптатах кожи морфологически была выявлена стадия прогрессирования патологического процесса.

Гистологические проявления патологического процесса у пациентов первой и второй групп, в прогрессирующей стадии заболевания, носят патогномоничный характер. Полиморфно-клеточный воспалительный инфильтрат лежит в основе псориатической папулы и расположен в границах дермы и в эпителиальном

компарimente.

Клетки базального слоя локализовались на базальной мембране, имели овальную форму и нечеткие границы. В базальном и супрабазальных слоях эпидермиса встречалось большое количество фигур митозов. Кератиноциты шиповатого слоя имели полигональную форму, с выраженной цитоплазмой и многочисленными шипиками. Для ядер клеток шиповатого слоя характерна была гипохромия с наличием 2–4 ядрышек. Зернистый слой в биоптатах отсутствовал. Роговой слой представлен клетками с вытянутыми ядрами и имел слоистое строение.

Значимым диагностическим маркером прогрессирующей стадии вульгарного псориаза являются очаговые скопления нейтрофильных лейкоцитов в субкорнеальном отделе эпидермиса (микроабсцессы Мунро-Сабуро-Копытовского).

В новообразованных сосудах сосочкового слоя дермы обнаруживались явления полнокровия. В капиллярах мелкого калибра был выявлен феномен краевого стояния лимфоцитов. Создаются устойчивые соединения с клетками эндотелия, необходимые для проникновения лимфоцитов и макрофагов в окружающую тканевую зону. В эпидермисе определялись характерные для псориаза структурные изменения с гиперплазией зернистого слоя и признаками паракератоза и гиперкератоза. Акантоз имел регулярный характер с яркой пролиферацией гребешков эпидермиса внутрь дермального пласта.

Это придавало акантотическим тяжам колбообразную форму. Значительный объем цитоплазмы кератиноцитов составляла светооптически пустая вакуоль, отодвигавшая уменьшенное в размерах ядро на периферическую область.

Однако в 31 наблюдении, при гистологическом исследовании биоптатов, воспалительный процесс носил стационарный характер. В супрабазальных слоях эпидермиса отсутствовали фигуры митоза. В биоптатах пациентов зернистый слой определялся в виде одного ряда клеток. Отмечался умеренно выраженный гиперкератоз. Сосочки дермы изменяли колбообразную форму, имели полнокровные сосуды. В шиповатом слое эпидермиса наблюдались немногочисленные лимфоциты.

У 24 пациентов в биоптатах кожи были зарегистрированы морфологические признаки регрессирующей стадии. В базальном слое наблюдалось значительное количество пигмента, в шиповатом слое отмечался слабо выраженный межсосочковый акантоз. Сохранялся зернистый слой и очаги слабо выраженного гиперкератоза. Сосочки дермы имели нормальное строение. В пределах сетчатого и сосочкового слоев дермы отмечались скудные периваскулярные инфильтраты.

При исследовании в биоптатах 5 пациентов обеих групп на 16 сутки лечения отмечены признаки минимального прогрессирования дерматоза. Возможно, что отсутствие микроскопических признаков обострения заболевания в данных наблюдениях, свидетельствует о проведении терапии до момента взятия биопсийного материала.

Гистологическая картина характеризовалась уменьшением фигур митоза в супрабазальных слоях, отсутствием зернистого слоя эпидермиса. Гиперкератоз был умеренно выражен, клетки рогового слоя эпидермиса имели эозинофильную окраску, в них находились палочковидные ядра. Отмечалась умеренно выраженная пролиферация эпидермальных выростов. Интраэпидермально наблюдались единичные лимфоциты. Полнокровные сосуды располагались в сетчатом слое дермы. В биоптатах пациентов данной группы отсутствовали субкорнеальные микроабсцессы в составе воспалительного инфильтрата.

Исследование показало, что гистологическая картина псориатической папулы варьируется сообразно стадиям патологического процесса. В стадию прогрессирования отмечается гиперпролиферация кератиноцитов и нарушение их дифференцировки под внешним воздействием в ответ на неспецифическое повреждение кожи. Гиперпролиферация потенцирует приток факторов воспаления в очаг, что приводит к образованию псориатической папулы и указывает на клиническую картину, выявленную у 60 пациентов в прогрессирующую стадию заболевания.

В стационарную (31 пациент) и регрессирующую (24 пациента) стадии отмечается стабилизация патологического процесса. Происходит уменьшение объемной доли воспалительного инфильтрата, состоящего из мононуклеаров и

числа кератиноцитов, находящихся в стадии пролиферации. Поверхностные корнеоциты отторгаются, что ведет к воссозданию архитектоники эпидермиса.

У 5 пациентов в биоптатах кожи выявляли минимальные признаки прогрессирования, но клинически диагностирована стационарная стадия. Данное состояние оценивается, как промежуточная стадия регресса псориатической папулы, которая может оценить эффективность проводимой терапии. Следовательно, такие пациенты нуждаются в продолжении комплексной терапии, завершение которой на данной стадии ведёт к скорому обострению дерматоза.

У 30 больных 1 группы, в комплексную терапию которых входила комбинация кальципотриола/бетаметазона дипропионата, к 16 дню лечения определены разные стадии течения патологического процесса.

У 28 пациентов, после проведенной комплексной терапии, получилось достичь перехода патологического процесса в стационарную и регрессирующую стадии дерматоза. В регрессирующую стадию в очагах гиперкератоза воспалительный инфильтрат не наблюдался.

При сравнительной характеристике биоптатов пациентов в первой и второй исследовательских точках, наблюдались качественные и количественные изменения в воспалительном инфильтрате. В любом компартменте кожи полностью отсутствовали нейтрофильные лейкоциты. Выраженность акантоза изменялась от слабой до умеренно выраженной. В эпителиальном пласте явления дистрофии вакуолей не выявлялись. В пределах эпидермиса наблюдались немногочисленные лимфоциты. Уменьшалась интенсивность инфильтрата воспаления, который состоял из лимфоцитов и макрофагов, расположенных вокруг сосудов.

В биопсийном материале двух больных 1 группы отмечены признаки минимального прогрессирования дерматоза.

Гиперкератоз носил умеренный характер. Клетки рогового слоя эпидермиса имели палочковидные ядра. Паракератоз выражен слабо, в отличие от больных в стадию прогрессирования дерматоза. В биоптатах пациентов этой группы отсутствовали субкорнеальные микроабсцессы. Интраэпидермально

локализовались единичные лимфоциты. Полнокровные сосуды располагались в сетчатом слое дермы, вокруг них находились инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и макрофагов.

Во второй группе пациентов с вульгарным псориазом (27 человек) наблюдалось угасание процесса воспаления с переходом его в стационарную стадию. Уменьшалась интенсивность акантоза, разрешалась инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, сокращалось число макрофагов и лимфоцитов. В биоптатах трех пациентов отмечалась частичная редукция морфологических изменений прогрессирования вульгарного псориаза, которая не позволяет отнести эту группу биоптатов к стационарной стадии воспалительного процесса. Отмечались явления дистрофии эпидермальных клеток в очагах, а также незначительно выраженная пролиферация тяжелой эпидермиса. Значительное число лимфоцитов располагалось интраэпителиально. Характерна незначительная редукция сосудистого русла. Скопления макрофагов и лимфоцитов отмечались вокруг капилляров.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что степень выраженности гистологических изменений в биопсийном материале больных первой и второй групп не зависит от схемы терапии.

На основании субъективной гистологической оценки тяжести процесса воспаления вульгарного псориаза, не было выявлено отличий между первой группой пациентов, получавших комплексное лечение с включением кальципотриола/бетаметазона дипропионата и второй группой пациентов, находившихся на традиционной терапии (с включением ПУВА).

4.3 Иммуногистохимическое исследование у больных на фоне традиционной терапии с применением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата и комплексной терапии с включением ПУВА

В биоптатах 60 пациентов было проведено иммуногистохимическое

исследование для определения характера экспрессии толл-подобных рецепторов 2 и 4 типа в биоптатах кожи с псориатической папулы (первая группа – 30 наблюдений, вторая группа – 30 наблюдений).

Экспрессия толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов в биопсийном материале, при иммуногистохимическом методе исследования, отмечалась только в эпидермисе. Следует отметить, что окрашиванию подвергались клетки базального и супрабазального слоев. Экспрессия толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов не отмечалась: в зонах рогового слоя, паракератоза, на эндотелиальных клетках сосудов, в очагах микроабсцессов Мунро-Сабуро-Копытовского, на клетках воспалительного инфильтрата (см. рисунки 47, 48, 49 и 50). Отмечено, что антитела к толл-подобным рецепторам 2 и 4 типов находились на поверхности клеточной мембраны, но цитоплазма имела фоновое неспецифическое окрашивание. Итак, это доказывает суждение многих учёных о нахождении данных рецепторов на мембранной поверхности клеток. Очевидно, что проникновение комплекса толл-подобный рецептор 2 типа-патоген и толл-подобный рецептор 4 типа-патоген в цитоплазматическую мембрану клетки не наблюдается. Отмечалось ярко выраженное уменьшение показателя метки в областях вакуольной дистрофии эпидермальных клеток. После проведенного статистического анализа методом рандомизации не было выявлено достоверных отличий индекса метки толл-подобных 2 и 4 типов, что говорит о равноправии 2-х изучаемых групп (TLR2 $p = 0,4795$, TLR4 $p = 0,9062$).

Анализируя экспрессию толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов, во второй точке исследования у больных первой группы, с включением в традиционную терапию комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата, качественных изменений экспрессии данных рецепторов не выявлено. Наблюдалось статистически наиболее выраженное уменьшение индекса метки по отношению к показателям в первой точке исследования (TLR2, 1 группа $p = 0,0010$, TLR4, 1 группа $p = 0,0010$).

Анализируя экспрессию толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов, во второй точке исследования у больных второй группы, с включением в традиционную

терапию ПУВА-терапии, качественных изменений экспрессии данных рецепторов не выявлено.

Наблюдалось статистически наиболее выраженное уменьшение индекса метки по отношению к биоптатам пациентов в первой точке исследования (TLR2, 2 группа $p = 0,0061$; TLR4, 2 группа $p = 0,0071$).

На основании вышеизложенного, у больных первой группы, на момент завершения курса традиционной терапии, отмечено ярко выраженное уменьшение числа толл-подобных 2 и 4 позитивных кератиноцитов, в сравнении с больными второй группы. Это свидетельствует о результативности проведенного лечения.

Значительное воздействие на механизмы приобретенного иммунитета, принимающие участие в образовании папулы при вульгарном псориазе, проявляет комбинация кальципотриола/бетаметазона дипропионата. Если рассматривать вульгарный псориаз, как генетический дерматоз, то можно предположить его прямое участие в патогенезе реакций врожденного иммунитета. В запуске процесса воспаления при вульгарном псориазе главную роль играют механизмы связывания патогенов. Установлено, что паттерн-распознающие рецепторы выполняют основную роль во врожденном иммунитете. Данные научных исследований о расположении толл-подобных рецепторов в коже и их значение в инициации воспалительного процесса при обыкновенном псориазе недостаточны. В работах В. Baker описана значительная экспрессия TLR2 вверху шиповатого слоя эпидермиса в измененной коже пациентов с вульгарным псориазом.

В научных трудах В. А. Beutler, G. K. Hansson, 2005 г. показана значительная экспрессия паттерн-распознающих рецепторов 2 и 4 типов в области ядер клеток эпидермиса, на эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и гистиоцитах, макрофагах, находящихся в инфильтрате воспаления.

В проведенной работе выявлена экспрессия толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов только на кератиноцитах. Экспрессия толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов не отмечалась на нейтрофильных клетках и на гистиоцитах воспалительного инфильтрата.

Научных исследований, отражающих анализ показателей врожденного

иммунитета, на фоне патоморфоза терапии высыпаний при обыкновенном псориазе, крайне мало.

В работе О. Р. Катунинной 2011 г. описано достоверное увеличение экспрессии паттерн-распознающих рецепторов 2 и 4 типов в коже пациентов, страдающих обыкновенным псориазом. Это говорит о важном значении толл-подобных рецепторов в образовании процесса воспаления в коже пациентов с участием клеток адаптивного иммунитета, что совпадает с результатами проведенной научной работы.

Проведя анализ двух методик терапий, можно сделать заключение об их непрямом воздействии на механизмы врожденного иммунитета.

В данных исследования больных 1 группы, которые получали традиционную терапию в сочетании с комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата, было установлено достоверное уменьшение экспрессии толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов в эпидермальном пласте, в отличие от больных 2 группы, получавших ПУВА-терапию. Очевидно, это косвенный эффект препарата.

В научных трудах Y. C. Lu, 2008 г, доказано, что активация толл-подобного рецептора 2 типа на эпидермальных клетках ведет к повышению экспрессии фермента витамин-Д-1-гидроксилазы CYP27B1 и рецептора к витамину D. Этот фермент превращает неактивную форму витамина D в активную. Активная форма витамина D3 соединяет рецептор к витамину D, который потенцирует образование антимикробного пептида – кателицидина. Потенцирование толл-подобного рецептора 2 типа с помощью витамин-Д-зависимого антимикробного пути – значимое звено в образовании кожного патологического процесса. Бетаметазон, обладающий механизмом местной иммунодепрессии, который входит в состав препарата, снижает активность рециркулирующих Т-клеток папулы при вульгарном псориазе. Итак, отмечается уменьшение выраженности каскада цитокинов в инфильтрате воспаления. А также, действие кальципотриола ведет к стабилизации механизмов обновления клеток в эпидермальном пласте и характеризуется подавлением темпов пролиферации

эпидермоцитов.

Может быть уменьшение объемной плотности эпидермиса связано с абсолютным уменьшением числа толл-подобных рецепторов в коже, которое выявлено в научной работе. Однако снижение числа толл-подобных рецепторов может утверждать о наступлении «иммунологической ремиссии» обыкновенного псориаза.

4.4 Морфометрическое исследование у больных на фоне традиционной терапии с применением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата и комплексной терапии с включением ПУВА

Морфометрическое исследование было проведено у 60 пациентов, страдающих вульгарным псориазом. Для объективной оценки степени акантоза проводилось измерение толщины эпидермиса в 5 полях зрения (от базальной мембраны до рогового слоя). При этом в каждом поле зрения был выбран самый длинный акантотический тяж и участок наиболее истонченного эпидермиса. У пациентов 1 группы с включением в традиционную терапию комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата и у пациентов 2 группы с включением ПУВА-терапии, во второй точке исследования отмечается статистически достоверное уменьшение толщины эпидермиса ($p < 0,001$).

В исследовании при сравнительной оценке результативности проведенного лечения у пациентов 1 и 2 групп в первой точке исследования показано, что толщина эпидермиса в двух группах была одинаковой ($p = 0,584$).

Во второй точке исследования у больных в обеих группах статистически достоверных различий толщины эпидермиса не выявлено ($p = 0,723$).

Таким образом, традиционная терапия с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата и ПУВА-терапия оказывают одинаковое влияние на регресс акантоза в коже пациентов вульгарным псориазом.

В связи с этим, можно сделать вывод об эффективности использованных вариантов традиционной терапии. Включение комбинации

кальцитриола/бетаметазона дипропионата и ПУВА-терапии в лечении больных вульгарным псориазом приводит в конечном итоге к достижению, как клинического, так и гистологического эффекта.

ВЫВОДЫ

1. На основании клиническо-морфологических методов исследования доказано, что включение в традиционную терапию больных с вульгарным псориазом комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата ведет к наиболее ранней стабилизации патологического процесса, на 3–4 день терапии, достоверному уменьшению показателя PASI к 16 суткам лечения (составляет 4,63 балла), высокому проценту наступления значительного клинического улучшения (53,3 %), скорому и полноценному регрессу элементов сыпи и уменьшению времени терапии.

2. На основании клинικο-морфологических методов исследования доказано, что у пациентов с вульгарным псориазом, получающих ПУВА-терапию, стабилизация патологического процесса отмечена на 7–8 день терапии, уменьшение показателя PASI к 16 суткам лечения (составил 8,92 баллов), у 3,3 % больных отмечено значительное клиническое улучшение.

3. Характер гистологических изменений в биоптатах элементов сыпи у обследуемых пациентов не зависит от схемы терапии.

4. Регресс воспалительного процесса обыкновенного псориаза характеризуется снижением выраженности воспалительного инфильтрата, состоящего из лимфоцитов и макрофагов, в псориатической папуле, а также уменьшением числа эпителиальных клеток, которые экспрессируют паттерн-распознающие рецепторы, независимо от толщины эпителиального пласта.

5. Используя иммуногистохимические методы исследования, выявлена локализация толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов на мембране кератиноцитов.

6. Применение комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата в комплексной терапии пациентов, страдающих вульгарным псориазом, обладает высокой клинической эффективностью, что делает ее препаратом выбора для пациентов в возрастной категории до 29 лет, с давностью дерматоза до 15 лет, рецидив у которых ассоциирован инфекционным фактором, отсутствием в

анамнезе системной иммуносупрессивной терапии, а применение ПУВА-терапии, в качестве базисного метода терапии, рекомендовано для пациентов с вульгарным псориазом в возрастной группе до 49 лет, давностью дерматоза до 15 лет и мультифакториальной природой обострения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследования с оценкой состояния толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов показаны пациентам с минимальными признаками прогрессирования в псориатической папуле по окончании проводимой терапии.

2. Комплексная терапия с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата является высокоэффективным и относительно безопасным методом лечения пациентов вульгарным псориазом, преимущественно до 29 лет, с давностью дерматоза до 15 лет, рецидив у которых ассоциирован инфекционным фактором, отсутствием в анамнезе системной иммуносупрессивной терапии.

3. Применение ПУВА-терапии в качестве одного из основных и эффективных методов терапии у пациентов, страдающих вульгарным псориазом, оправдано в возрастной категории до 49 лет, давностью дерматоза до 15 лет и мультифакториальной природой обострения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AP-1	фактор ядерной транскрипции
CD	кластеры дифференцировки (поверхностные маркеры и рецепторы клеток)
ICAM	межклеточная адгезивная молекула
IFN	интерферон
IRF	фактор ядерной транскрипции
IRAK	киназа, ассоциированная с IL-1R
ИЛ	интерлейкин
ИФ- γ	интерферон-гамма
HLA	главный комплекс гистосовместимости
JNK	протеинкиназа
LPS	липополисахарид
MAPK	семейство MAP-киназ
MAP	белок, активированный митогеном
MyD88	миелоид-дифференцированный протеин
mRNA	матричная рибонуклеиновая кислота
NF- κ B	фактор ядерной транскрипции κ B
PPR	паттерн-распознающие рецепторы
PAMP	паттерны, ассоциированные с микроорганизмами
TAK1	активированный киназой 1 трансформирующий ростовой фактор
TAB	белок, связывающий TAK-1
TLR	толл-подобные рецепторы
TRAF	семейство белков, активирующих MAP – киназы
TRIF	адапторная молекула
TIRAP	адапторный белок, содержащий TIR домен
TRAM	внутриклеточная адапторная молекула
RIP	внутриклеточный фактор проводящих путей
ФНО- α	фактор некроза опухоли-альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В. П. Дерматологические индексы в дерматологии / В. П. Адаскевич. – Москва : Медицинская книга, 2004. – 165 с.
2. Ахтямов, С. Н. Проведение биопсии кожи / С. Н. Ахтямов // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2004. – № 6. – С. 56–60.
3. Бадюкин, В. В. Современная терапия псориатического артрита / В. В. Бадюкин // Consilium medicum. – 2008. – № 3. – С. 12–22.
4. Бурместер, Г. Р. Наглядная иммунология / Г. Р. Бурместер, А. Пецутто. – Москва, 2007. – 320 с.
5. Бутов, Ю. С. Роль оксида азота в нормальной физиологии организма и при псориазе (обзор литературы) / Ю. С. Бутов, А. А. Архипенкова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 3. – С. 24–28.
6. Бутов, Ю. С. Клинико-биохимический статус у больных псориазом и методы его коррекции / Ю. С. Бутов, В. Ю. Васенова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 5. – С. 23–27.
7. Владимиров, В. В. Светотерапия в лечении кожных болезней / В. В. Владимиров // Les nouvelles esthetiques. – 2006. – № 2. – С. 90–96.
8. Владимиров, Ю. А. Физико-химические основы фотобиологических процессов / Ю. А. Владимиров. – М. : Высшая школа, 2003. – 199с.
9. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. – М. : Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
10. Воробьев, А. А. Иммунология и аллергология / А. А. Воробьев, А. С. Быкова. – Москва : Практическая медицина, 2006. – 287с.
11. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. М. : Практика, 1998. – 459 с.
12. Громова, А. Ю. Полиморфизм генов семейства интерлейкина – 1 при псориазе / А. Ю. Громова, А. В. Чаплыгин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 3. – С. 4–8.
13. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания /

Е. В. Гублер. — М. : Медицина, 1978. — 296 с.

14. Данилов, С. И. Медико-социальные факторы риска обострений хронический дерматозов / С. И. Данилов, О. С. Нечаева // Российский журнал кожно-венерологических болезней. — 2006. — № 1. — С. 60–62.

15. Довжанский, С. И. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза / С. И. Довжанский, И. Я. Пинсон // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2006. — № 1. — С. 14–19.

16. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский. — СПб. : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. — 432 с.

17. Иванов, О. Л. Ретроспективный сравнительный анализ затрат и эффективности двух разных схем комбинированной наружной терапии вульгарного псориаза (кальципотриол/бетаметазон дипропионат в сравнении с мометазоном фураоатом/салициловой кислотой) / О. Л. Иванов, А. Н. Львов // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2008. — № 4. — С. 1–5.

18. Караулов, А. В. Клиническая иммунология и аллергология : учебное пособие / А. В. Караулов. — М. : МИА, 2002. — 651 с.

19. Катунина, О. Р. Функции толл-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии / О. Р. Катунина // Вестник дерматологии и венерологии. — 2011. — № 2. — С. 18–23.

20. Кашеева, Я. В. Клинический эффект последовательного назначения препаратов «Дайвобет» и «Дайвонекс» в комплексной терапии больных псориазом / Я. В. Кашеева, Н. Н. Филимонкова // Вестник дерматологии и венерологии. — 2008. — № 6. — С. 18–20.

21. Козлов, И. Г. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета / И. Г. Козлов. — М. : Пептек, 2005. — 585 с.

22. Колядо, В. Б. Медицинская статистика / В. Б. Колядо. — Барнаул, 1998. — 152 с.

23. Короткий, Н. Г. Дайвобет — новый высокоэффективный препарат для наружного лечения больных, страдающих среднетяжелым и тяжелым вульгарным

псориазом / Н. Г. Короткий, В. Ю. Уджуху // Клиническая дерматология и венерология. – 2007. – № 4. – С. 15–21.

24. Короткий, Н. Г. Современная терапия тяжелых форм псориаза / Н. Г. Короткий, А. А. Полякова // Consilium medicum. – 2007. – № 1. – С. 25–26.

25. Короткий, Н. Г. Современная наружная и физиотерапия дерматозов / Н. Г. Короткий. – Москва, 2007. – 703 с.

26. Корсунская, И. М. Препараты кальципотриола в терапии псориаза / И. М. Корсунская, С. Е. Зеленцова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 3. – С. 56–57.

27. Коряков, В. Н. Очерки о врожденном иммунитете / В. Н. Коряков. – СПб., 2006. – 286 с.

28. Кубанова, А. А. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / А. А. Кубанова, О. Л. Иванов. – Москва, 2012. – 868 с.

29. Кунгуров, Н. В. Псориатическая болезнь / Н. В. Кунгуров, Н. Н. Филимонкова. – Екатеринбург, 2010. – 193 с.

30. Лебедев, К. А. Иммунология образраспознающих рецепторов / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – Москва, 2009. – 253 с.

31. Лебедев, К. А. Новая иммунология – иммунология образраспознающих рецепторов / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – Москва, 2006. – 529 с.

32. Лебедев, К. А. Иммунофизиология эпителиальных клеток и образраспознающих рецепторы / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – Москва, 2006. – 245 с.

33. Лебедев, К. А. Болезни конфликта организма с его микрофлорой – новый вид иммунопатологии, связанный с нарушением реакции образраспознающих рецепторов / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – Москва, 2008. – 273 с.

34. Лилли, Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М. : Мир, 1969. – 645 с.

35. Лифшиц, Е. Г. Патоморфологические особенности кожи при

различных формах псориаза / Е. Г. Лифшиц // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 5. – С. 35–36.

36. Меджитов, Р. Врожденный иммунитет / Р. Меджитов, Ч. Джаневей // Казанский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 161–167.

37. Медуницын, Н. В. Иммунологическая память / Н. В. Медуницын // Медицинская иммунология. – 2003. – № 3. – С. 302–304.

38. Мерков, А. М. Санитарная статистика / А. М. Мерков. – СПб. : Медицина, 1974. – 384 с.

39. Монахов, К. Н. Современные аспекты наружной терапии псориаза / К. Н. Монахов, М. М. Хобейш // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 2. – С. 47–50.

40. Мордовцев, В. Н. Современные концепции по патогенезу псориаза / В. Н. Мордовцев, А. Ю. Прохоров // Вестник Дерматологии. – 2005. – № 7. – С. 28–33.

41. Новиков, А. И. Патоморфологическое обоснование современной иммуносупрессивной терапии псориаза / А. И. Новиков, А. В. Кононов // Сибирский журн. дерматологии и венерологии. – 2006. – № 7. – С. 36–37.

42. Олисова, О. Ю. Современные подходы к ведению больных псориазом / О. Ю. Олисова // Рос. мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 7–15.

43. Олисова, О. Ю. Фототерапия псориаза / О. Ю. Олисова // Лечащий врач. – 2007. – № 6. – С. 90–91.

44. Охлопков, В. А. Клинико-морфологическая характеристика вульгарного псориаза в условиях терапии / В. А. Охлопков. – Омск : Изд-во ОмГМА, 2004. – 166 с.

45. Петри, А. Наглядная статистика в медицине : пер. с англ. / А. Петри, К. Сэбин. – М. : ГЭОТАР МЕД, 2003. – 144 с.

46. Пинсон, И. Я. К вопросу о патогенезе псориаза / И. Я. Пинсон, С. И. Довжанский // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 2. – С. 24–27.

47. Пирс, Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – М. :

Иностр. лит., 1962. – 963 с.

48. Плохинский, Н. А. Биометрия / Н.А. Плохинский. – М. : Издательство МГУ, 1970. – 367 с.

49. Родионов, А. Н. Кальципотриол – новое патогенетическое направление в терапии псориаза / А. Н. Родионов // Вест. дерматологии и венерологии. – 2003. – № 5. – С. 14–22.

50. Саркисов, Д. С. Микроскопическая техника: руководство для врачей и лаборантов / Д. С. Саркисов. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.

51. Симбирцев, А. С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета / А. С. Симбирцев // Иммунология. – 2005. – № 6. – С. 368–377.

52. Скрипкин, Ю. К. Национальное руководство по дерматовенерологии / Ю. К. Скрипкин, Ю. С. Бутов, О. Л. Иванов. – М. : Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 1021 с.

53. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрипкин. – М. : Медицина, 1999. – 117 с.

54. Тогоева, Л. Ш. Наружная терапия ограниченных форм псориаза / Л. Ш. Тогоева, З. В. Невозинская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 2. – С. 42–44.

55. Урбах, В. Ю. Биометрический анализ / В. Ю. Урбах. – М. : Медицина, 1964. – 237 с.

56. Филимонкова, Н. Комплексная терапия больных псориазом препаратами «Дайвобет» и «Дайвонекс» / Н. Филимонкова, К. Чуверова // Врач. – 2008. № 8. – С. 21–25.

57. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Р. Флетчер. – Москва : Медиа Сфера, 1998. – 392 с.

58. Хаитов, Р. М. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете / Р. М. Хаитов, М. В. Пашенков // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 66–76.

59. Хобейш, М. М. Псориаз. Современные методы лечения /

М. М. Хобейш. – СПб., 2000. – 136 с.

60. Шарапова, Г. Я. Псориаз / Г. Я. Шарапова, Н. Г. Короткий. – М. : Медицина, 2003. – 223 с.

61. Шахмейстер, И. Я. Влияние фотохимиотерапии на митотический режим эпидермиса при псориазе / И. Я. Шахмейстер, И. Я. Казенцова // Вестник дерматологии. – 2005. – № 4. – С. 4–7.

62. Школьник, М. Н. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза: перспективы применения статинов / М. Н. Школьник, Ю. Н. Перламутров // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 4. – С. 10–17.

63. Эллиниди, В. Н. Практическая иммуногистоцитохимия / В. Н. Эллиниди. – СПб. : ВЦЭРМ МЧС России, 2002. – 36 с.

64. Ярилин, А. А. Иммунологические функции кожи / А. А. Ярилин // Вестник эстетической медицины. – 2009. – № 2. – С. 72–77.

65. Akira, S. A. Toll-like receptor signaling / S. A. Akira, T. A. Kawai // Nat. Rev. Immun. – 2007. – Vol. 4, № 3. – P. 499–511.

66. Anders, H. J. Signaling Danger: Toll-like receptors and their potential roles in kidney disease / H. J. Anders, B. A. Bana // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15, № 1. – P. 854–867.

67. Asadullah, K. B. Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology / K. B. Asadullah // Clin. Exp. Dermatol. – 2004. – Vol. 27, №7. – P. 578–584.

68. Bagot, M. A. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis. Where are we standing and where will we be going? / M. A. Bagot // Dermato-Endocrinology. – 2011. – Vol. 2, № 5. – P. 180–186.

69. Baker, B. S. Normal keratinocytes express Toll-like receptors 1,2 and 5: Modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis / B. S. Baker // Dermatology. – 2004. – Vol. 148, № 7. – P. 670–679.

70. Bashir, E. H. Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy / E. H. Bashir // Immunol. – 2004. – Vol. 172, № 2. – P. 6978–6984.

71. Beani, J. C. Prescription of phototherapy in psoriasis / J.C. Beani // *Rev. Prat.* – 2006. – Vol. 54, № 1. – P. 43–47.
72. Begone, E. E. Toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria / E. E Begone, D. A. Zhang // *Science.* – 2004. Vol. 21, № 6. – P. 1522–1526.
73. Berth-Jones, J. B. The use of coclosporin in psoriasis / J. B. Berth-Jones // *J. Dermatolog. Treat.* – 2005. – Vol. 16, № 5–6. – P. 258–277.
74. Beutler, B. A. Innate immune responses to microbial poisons: discovery and function of the toll-like receptors / B. A. Beutler // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2003. – Vol. 43, № 6. – P. 609–628.
75. Beutler, B. A. Evolution of the TIR, tolls and TLRs: functional inferences from computational biology / B. A. Beutler, M. A. Rehli // *Microbiology and Immunology.* – 2002. – Vol. 48, № 32. – P. 1–21.
76. Bowcock, A. N. The genetics of psoriasis, psoriatic dermatitis / A. N. Bowcock, W. O. Cookson // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 23, № 15. – P. 1–21.
77. Brown, G. D. Dectin-1: a signaling non- TLR patternrecognition receptor / G. D. Brown // *Nat. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 6, № 8. – P. 33–43.
78. Cho, H. H. Role of toll-like receptors on human adipose-derived stromal cells / H. H. Cho // *Stem. Cell.* – 2006. – Vol. 24, № 12. – P. 2744–2752.
79. Christophers, E. A. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum / E. A. Christophers // *Clin. Exp. Dermal.* – 2006. – Vol. 26, № 10. – P. 314–320.
80. Elfatih, M. H. Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy / M. H. Elfatih // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172, № 2. – P. 6978–6987.
81. Elder, D. E. Psoriasis: epidemiology / J. E. Gudjonsson // *Clin. Dermatol.* – 2011. – Vol. 25, № 6. – P. 535–546.
82. Fitzgerald, K. A. LPS-TLR signaling to IRF-3/7 and NF-KB involves the Toll adapters TRAM and TRIP / K. A. Fitzgerald // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 198, № 5 – P. 1043–1055.
83. Frantz, S. A. Role of TLR-2 in the activation of nuclear factor Kappa B by

oxidative stress in cardiac myocytes / S. A. Frantz, R. A. Kelly // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 276, № 2 – P. 5197–5203.

84. Gleeson, M. A. Exercise and Toll-like receptors running head: exercise and TLRs / M. A. Gleeson // Immunol. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 34–35.

85. Griffiths, C. E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C. E. Griffiths // Lancet. – 2007. – Vol. 370, № 4. – P. 263–271.

86. Gudjonsson, J. E. Psoriasis: epidemiology / J. E. Gudjonsson // Clin. Dermatol. – 2011. – Vol. 25, № 6. – P. 535–546.

87. Hansson, G. K. Toll to be paid at the gateway to the vessel wall / G. K. Hansson // Dermatology. – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 1085–1087.

88. Henseler, T. I. Disease concomitance in psoriasis / T. I. Henseler, E. A. Christophers // Dermatology. – 2000. – Vol. 62, № 2. – P. 982–986.

89. Hoffmann, V. A. Comparison of the effects of vitamin D products in a psoriasis plaque test and a murine psoriasis xenograft model / V. A. Hoffmann // Dermatology. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 381–386.

90. Hoffmann, V. A. Toll-like receptors and antimicrobial peptides expressions of psoriasis: Correlation with vitamin D / V. A. Hoffmann // Dermatology. – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 1506–1512.

91. Hornef, M. W. Toll-like receptor 4 resides in the Golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells / M. W. Hornef // Dermatology. – 2004. – Vol. 195, № 1. – P. 559–570.

92. Hoshino, K. A. Toll-like receptor 4 deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR / K. A. Hoshino // Dermatology. – 2006. – Vol. 19, № 1. – P. 55–57.

93. Inoue, K. I. The role of toll-like receptor 4 in airway inflammation induced by diesel exhaust particles / K. I. Inoue, H. Takano // Toxicol. – 2009. – Vol. 28, № 2. – P. 1–5.

94. Inagaki, S. A. Porphyromonas gingivalis vesicles Enhance Attachment, and the Leucine-Rich Repeat BspA is required for invasion of epithelial cells / S. A. Inagaki // Infect. Immun. – 2006. – Vol. 74, № 9. – P. 5023–5028.

95. Iwasaki, A. A. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses / A. A. Iwasaki, R. A. Medzhitov // *Immunology*. – 2010. – Vol. 57, № 40. – P. 987–995.
96. James, E. A. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease / E. A. James // *J. invest. Derm.* – 2005. – Vol. 10, № 3. – P. 1–8.
97. Kastanis, A. E. Calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis vulgaris / A. E. Kastanis // *Dermatology*. – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 141–148.
98. Kawasaki, K. E. Mouse Toll-like receptor-4- MD 2 complex mediates lipopolysaccharide-mimetic signal transduction / K. E. Kawasaki, S. Akashi // *Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 275, № 8. – P. 2251–2260.
99. Kiechl, S. A. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis / S. A. Kiechl // *Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 347, № 5. – P. 185–192.
100. Krueger, J. G. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis / J. G. Krueger, A. Bowock // *Ann. Rheumat. Dis.* – 2005. – Vol. 64, № 2. – P. 1130–1136.
101. Krueger, J. G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents / J. G. Krueger // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 46, № 3. – P. 1–23.
102. Krueger, J. G. Potential new cellular targets of psoriasis / J. G. Krueger // *Skin. Allergy New.* – 2002. – Vol. 15, № 8. – P. 7–9.
103. Krueger, J. G. Potential of tumor necrosis factor inhibitors in psoriasis and psoriatic arthritis / J. G. Krueger, K. Callis // *Arch. Dermatol.* – 2004. Vol. 140, № 2. – P. 218–225.
104. Kupper, T. S. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences / T. S. Kupper, R. C. Fuhlbrigge // *Immunology*. – 2004. – Vol. 31, № 3. – P. 211–222.
105. Kurt-Jones, E. A. Toll-like receptors and antimicrobial peptides expressions of psoriasis: Correlation with vitamin D / E. A. Kurt-Jones // *Nat. Immunology*. – 2001. – Vol. 1, № 3. – P. 398–401.
106. Lain, E. L. Early and explosive development of nodular basal cell carcinoma and multiple keratoacanthomas in psoriasis patients treated with cyclosporine

- / E. L. Lain, R. F. Markus // J. Drugs Dermatol. – 2004. – Vol. 3, № 6. – P. 680–682.
107. Lee, M. R. Immunopathogenesis of psoriasis / M. R. Lee, A. J. Cooper // Australas. J. dermatol. – 2006. – Vol. 47, № 3. – P. 51–59.
108. Lee, M. S. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross / M. S. Lee // Rev. Biochem. – 2007. – Vol. 76, № 1. – P. 447–480.
109. Lim, J. L. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients / J. L. Lim, R. S. Stern // J. Invest. Dermatol. – 2007. – Vol. 124, № 9. – P. 505–513.
110. Lu, Y. C. LPS/TLR4 signal transduction pathway Cytokine 42 / Y. C. Lu, P. S. Ohashi // Immunology. – 2008. – Vol. 2, № 10. – P. 145–151.
111. Medzhitov, R. A. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity / R. A. Medzhitov, C. A. Janeway // Immunology. – 2006. – Vol. 91, № 68. – P. 394–397.
112. Mempel, M. A. Toll-like receptor expression in human keratinocytes / M. A. Mempel // J. Invest Derm. – 2004. – Vol. 121, № 8. – P. 1389–1397.
113. Mrowietz, U. E. Treatment of severe psoriasis with anti-CD25 monoclonal antibodies / U. E. Mrowietz, K. Zhu, E. Christophers // Arch. Dermatol. – 2001. – Vol. 136, № 4. – P. 675–676.
114. Muller, K. A. 1-alfa, 25- dihydroxyvitamin D and a novel vitamin D analogue are potent inhibitors of human interleukin 1 in vitro / K. A. Muller // Dermatology. – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 361–365.
115. Navarini, A. A. Toll-like receptor engagement converts T-cell autoreactivity into overt autoimmune disease / A. A. Navarini, K. S. Lang // Nature medicine. – 2011. – Vol. 11, № 3. – P. 138–145.
116. Nijsten, T. E. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study / T. E. Nijsten, R. S. Stern // J. Invest. Dermatol. – 2003. – Vol. 121, № 2. – P. 451–458.
117. Park, L. S. The role of IL-7 and its receptor in B cell ontogeny / L. S. Park // Adv. Exp. Med. Biol. – 2007. – Vol. 323, № 5. – P. 125–129.
118. Pivaresi, A. E. Expression and function of toll-like receptors 2 and 4 in

human keratinocytes / A. E. Pivaresi // *Int Immun.* – 2003. – Vol. 15, № 2. – P. 721–730.

119. Prinz, J. C. Psoriasis vulgaris – a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T-cells / J. C. Prinz // *Dermatol.* – 2009. – Vol. 26, № 1. – P. 326–332.

120. Raiss, M. E. Skin cancer and psoralen plus UVA: a retrospective study of 106 patients exposed to a great number of PUVA treatments / M. Raiss, L. Templier, J. C. Beani // *Ann. Dermatol. Venereal.* – 2006. – Vol. 131, № 5. – P. 437–443.

121. Randhawa, A. K. Toll-like receptors: their roles in bacterial recognition and respiratory infections / A. K. Randhawa, T. R. Hawn // *Dermatology.* – 2008. – Vol. 81, № 10. – P. 479–495.

122. Reich, K. A. Psoriasis – New Insights into pathogenesis and treatment / K. A. Reich // *Dermatology.* – 2010. – Vol. 10, № 2. – P. 1–9.

123. Retrospective analysis of the occurrence of internal malignancy in patients treated with PUVA between 1986 and 1999 in South Warwickshire / J. E. Gach [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* 2004. – Vol. 29, № 2. – P. 154–155.

124. Sabroe, R. F. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain / R. F. Sabroe, R. C. Read // *Immunol.* – 2007. – Vol. 171, № 3. – P. 1630–1638.

125. Sandor, F. A. Importance of extra- and intracellular domains of TLR 1 and TLR 2 in NF κ B signaling / F. A. Sandor // *J. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 162, № 2. – P. 1099–1110.

126. Stern, R. S. p53 mutation in nonmelanoma skin cancers occurring in psoralen ultraviolet a-treated patients: evidence for heterogeneity and field cancerization / R. S. Stern // *J. Invest. Dermatol.* – 2002. – Vol. 119, № 2. – P. 522–526.

127. Sutherland, E. W. Studies on the mechanism of hormone action / E. W. Sutherland // *Science.* – 2002. – Vol. 177, № 2. – P. 401–408.

128. Takeda, K. A. Toll-like receptors in innate immunity / K. A. Takeda, S. Akira // *Immunol.* – 2008. – Vol. 17, № 1. – P. 1–14.

129. Tapping, R. I. Genetic polymorphisms within the human Toll-like receptor 2 subfamily / R. I. Tapping, C. M. Johnson // *Dermatology.* – 2007. – Vol. 50, № 8. –

P. 25–29.

130. Walsh, S. R. Psoriasis and the new biologic agents interrupting a T-AP dance / S. R. Walsh, N. H. Shear // CMAJ. – 2005. – Vol. 170, № 13. – P. 1933–1941.

131. Wu, T. A. Antibodies against heat shock proteins in environmental stresses and diseases / T. A. Wu // Cell. Stress. – 2007. – Vol. 11, № 1. – P. 1–12.

132. Закс, Л. Статистическое оценивание / Л. Закс. – М. : Статистика, 1976. – 598 с.

133. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач. – Киев : МОРИОН, 2001. – 319 с.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования.....	С. 27
2.	Рисунок 2 – Больной Л., 35 лет. Обыкновенный псориаз, прогрессирующая стадия. До начала терапии.....	С. 33
3.	Рисунок 3 – Область взятия биопсийного материала.....	С. 36
4.	Рисунок 4 – Показатели PASI в группах исследования на 1 и 16 сутки от момента начала лечения ($p = 0,9411$ – до лечения, $p = 0,0001$ – после лечения).....	С. 41
5.	Рисунок 5 – Структура пациентов первой и второй групп по стадиям процесса в точках исследования (1 и 16 сутки).....	С. 43
6.	Рисунок 6 – Пациент Н., 45 лет. Обыкновенный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на спине и верхних конечностях). До начала лечения.....	С. 47
7.	Рисунок 7 – Больной Н., 45 лет. Обыкновенный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на нижних конечностях). До начала терапии.....	С. 48
8.	Рисунок 8 – Пациент Н., 45 лет. Обыкновенный псориаз, регрессирующая стадия. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата.....	С. 48
9.	Рисунок 9 – Больной Н., 45 лет. Обыкновенный псориаз, стадия регрессирования. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата.....	С. 49
10.	Рисунок 10 – Больной П., 51 год. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на туловище и верхних конечностях). До начала терапии.....	С. 49
11.	Рисунок 11 – Больной П., 51 год. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на нижних конечностях).	

- До начала терапии..... С. 50
12. Рисунок 12 – Пациент П., 51 год. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, регрессирующая стадия. 16 сутки терапии комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата. С. 50
 13. Рисунок 13 – Пациент П., 51 год. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, стадия регрессирования. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата. С. 51
 14. Рисунок 14 – Больной Т., 49 лет. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на туловище и верхних конечностях). До начала лечения..... С. 51
 15. Рисунок 15 – Больной Т., 49 лет. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на пояснично-крестцовом отделе позвоночника). До начала лечения..... С. 52
 16. Рисунок 16 – Пациент Т., 49 лет. Вульгарный псориаз с экссудативным компонентом, регрессирующая стадия. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата. С. 52
 17. Рисунок 17 – Пациент Т., 49 лет. Обыкновенный псориаз с экссудативным компонентом, стадия регрессирования. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата. С. 53
 18. Рисунок 18 – Пациент С., 42 года. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на спине). До начала терапии..... С. 53
 19. Рисунок 19 – Пациент С., 42 года. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на нижних конечностях). До начала терапии..... С. 54
 20. Рисунок 20 – Пациент С., 42 года. Вульгарный псориаз, регрессирующая стадия. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата..... С. 54

21. Рисунок 21 – Пациент С., 42 года. Обыкновенный псориаз, стадия регрессирования. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата..... С. 55
22. Рисунок 22 – Пациент А., 49 лет. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на спине). До начала лечения..... С. 55
23. Рисунок 23 – Пациент А., 49 лет. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на нижних конечностях). До начала лечения..... С. 56
24. Рисунок 24 – Пациент А., 49 лет. Обыкновенный псориаз, стадия регрессирования. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата..... С. 56
25. Рисунок 25 – Пациент А., 49 лет. Обыкновенный псориаз, регрессирующая стадия. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата..... С. 57
26. Рисунок 26 – Больной В., 38 лет. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на верхних конечностях и спине). До начала лечения..... С. 57
27. Рисунок 27 – Больной В., 38 лет. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на нижних конечностях). До начала лечения..... С. 58
28. Рисунок 28 – Больной В., 38 лет. Вульгарный псориаз, регрессирующая стадия. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата..... С. 58
29. Рисунок 29 – Больной В., 38 лет. Вульгарный псориаз, стадия регрессирования. 16 сутки лечения комбинацией кальципотриола/бетаметазона дипропионата..... С. 59
30. Рисунок 30 – Пациент М., 35 лет. Обыкновенный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на абдоминальной области). До начала терапии..... С. 59

31. Рисунок 31 – Пациент М., 35 лет. Обыкновенный псориаз, прогрессирующая стадия (локализация патологического процесса на пояснично-крестцовой области). До начала терапии..... С. 60
32. Рисунок 32 – Пациент М., 35 лет. Вульгарный псориаз, регрессирующая стадия. 16 сутки лечения комбинацией кальцитриола/бетаметазона дипропионата..... С. 60
33. Рисунок 33 – Пациент М., 35 лет. Вульгарный псориаз, стадия регрессирования. 16 сутки терапии комбинацией кальцитриола/бетаметазона дипропионата..... С. 61
34. Рисунок 34 – Структура пациентов первой и второй групп по стадиям процесса в точках исследования (1 и 16 сутки)..... С. 62
35. Рисунок 35 – Динамика индекса PASI в группах исследования на 1 и 16 сутки от момента начала терапии ($p = 0,9411$ – до лечения, $p = 0,0001$ – после лечения)..... С. 66
36. Рисунок 36 – Уменьшение показателя PASI к 16 дню комплексного лечения пациентов с вульгарным псориазом второй группы в зависимости от давности болезни..... С. 67
37. Рисунок 37 – Микроабсцесс Мунро-Сабуро-Копытовского в прогрессирующую стадию вульгарного псориаза. Очаговое скопление нейтрофилов в роговом слое. Окрашивание гематоксилином и эозином..... С. 71
38. Рисунок 38 – Воспалительный инфильтрат из макрофагов и лимфоцитов, незначительно выраженный, в области сосудов сосочкового слоя дермы. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия..... С. 72
39. Рисунок 39 – Воспалительный мононуклеарный инфильтрат в области сосудов сетчатого слоя дермы. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия. Окрашивание гематоксилином и эозином..... С. 73
40. Рисунок 40 – Акантоз регулярного характера в стадию

- прогрессирования вульгарного псориаза, воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов. Окрашивание гематоксилином и эозином..... С. 74
41. Рисунок 41 – Кератиноциты зернистого слоя эпидермиса, вакуольная дистрофия. Вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия. Окрашивание гематоксилином и эозином..... С. 75
42. Рисунок 42 – Признаки слабо выраженного гиперкератоза и акантоза; периваскулярный воспалительный инфильтрат в дерме в незначительном количестве. Вульгарный псориаз, регрессирующая стадия. Окрашивание гематоксилином и эозином..... С. 77
43. Рисунок 43 – Структура результатов гистологического исследования биоптатов пациентов первой группы по стадиям патологического процесса в точках исследования (1 и 16 сутки)..... С. 78
44. Рисунок 44 – Акантоз слабой степени выраженности. Стационарная стадия патологического процесса. Окрашивание гематоксилином и эозином..... С. 79
45. Рисунок 45 – В дерме воспалительный инфильтрат с примесью мононуклеаров и периваскулярной локализацией. Вульгарный псориаз, признаки минимальной активности процесса. Окрашивание гематоксилином и эозином..... С. 80
46. Рисунок 46 – Структура результатов гистологического исследования биоптатов пациентов второй группы по стадиям патологического процесса в точках исследования (1 и 16 сутки)..... С. 81
47. Рисунок 47 – Экспрессия TLR-2-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента первой группы до начала терапии. Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином.. С. 86
48. Рисунок 48 – Экспрессия TLR-4-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента первой группы до начала терапии. Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином.. С. 87
49. Рисунок 49 – Экспрессия TLR-2-позитивных клеток эпидермиса в

- биоптате пациента второй группы до начала терапии.
Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином.. С. 88
50. Рисунок 50 – Экспрессия TLR-4-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента второй группы до начала терапии.
Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином.. С. 89
51. Рисунок 51 – Анализ выраженности экспрессии толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов у больных первой и второй групп до начала терапии (TLR2 $p = 0,4795$, TLR4 $p = 0,9062$) и на 16 день лечения (TLR2, 1 группа $p = 0,0010$, 2 группа $p = 0,0061$; TLR4, 1 группа $p = 0,0010$, 2 группа $p = 0,0071$)..... С. 90
52. Рисунок 52 – Экспрессия TLR-2-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента первой группы после терапии.
Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином.. С. 91
53. Рисунок 53 – Экспрессия TLR-4-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента первой группы после терапии.
Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином.. С. 92
54. Рисунок 54 – Экспрессия TLR-2-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента второй группы после терапии.
Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином.. С. 93
55. Рисунок 55 – Экспрессия TLR-4-позитивных клеток эпидермиса в биоптате пациента второй группы после терапии.
Иммуногистохимический метод с докраской ядер гематоксилином.. С. 94
56. Рисунок 56 – Результаты лечения пациентов первой и второй групп к 16 дню терапии..... С. 98
57. Таблица 1 – Разделение пациентов по возрастным категориям..... С. 30
58. Таблица 2 – Разделение пациентов по продолжительности заболевания..... С. 31
59. Таблица 3 – Триггерные факторы, способствующие возникновению рецидивов заболевания..... С. 31
60. Таблица 4 – Разделение пациентов в зависимости от проведения

	фотохимиотерапии в анамнезе.....	С. 32
61.	Таблица 5 – Показатели индекса PASI у пациентов первой группы на 1 и 16 сутки от момента начала лечения.....	С. 42
62.	Таблица 6 – Итоги терапии на 16 день лечения.....	С. 43
63.	Таблица 7 – Инфекционный фактор, провоцирующий появления обострений у пациентов с вульгарным псориазом.....	С. 44
64.	Таблица 8 – Результативность терапии пациентов с вульгарным псориазом первой группы в зависимости от возрастной категории больных.....	С. 44
65.	Таблица 9 – Результативность терапии пациентов с вульгарным псориазом первой группы в зависимости от давности болезни.....	С. 45
66.	Таблица 10 – Результативность терапии пациентов с вульгарным псориазом первой группы в зависимости от наличия в анамнезе системной иммуносупрессивной терапии.....	С. 46
67.	Таблица 11 – Динамика показателя PASI к 16 дню комплексного лечения больных псориазом с включением комбинации кальципотриола/бетаметазона дипропионата (давность заболевания до 15 лет).....	С. 47
68.	Таблица 12 – Результативность лечения пациентов с вульгарным псориазом второй группы в зависимости от возрастной категории...	С. 63
69.	Таблица 13 – Результативность лечения пациентов с вульгарным псориазом второй группы в зависимости от давности заболевания...	С. 64
70.	Таблица 14 – Результативность лечения пациентов с вульгарным псориазом второй группы в зависимости от наличия в анамнезе системной иммуносупрессивной терапии.....	С. 64
71.	Таблица 15 – Показатели индекса PASI у пациентов второй группы на 1 и 16 сутки от момента начала лечения.....	С. 65
72.	Таблица 16 – Уменьшение показателя PASI к 16 дню комплексного лечения пациентов с вульгарным псориазом второй группы в зависимости от наличия иммуносупрессивной терапии в анамнезе...	С. 67

73. Таблица 17 – Изменение иммуногистохимических показателей в воспалительном инфильтрате клеток биоптатов больных первой и второй группы..... С. 84
74. Таблица 18 – Показатели степени оценки акантоза у пациентов 1 и 2 группы в двух исследовательских точках..... С. 95
75. Таблица 19 – Анализ эффективности традиционной терапии у пациентов 1 и 2 группы в зависимости от толщины эпидермиса..... С. 96