

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ

УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

616.517-08-07 УДК

КИМ АЛЕКСАНДРА

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

**НАРУШЕНИЯ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ
ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ И МЕТОДЫ ЕГО КОРРЕКЦИИ**

5A10122–Семейная медицина

Научный руководитель:

доцент, к.м.н. Мирахмедова Х.Т.

Ташкент-2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.1. Современные этиопатогенетические аспекты, эпидемиология и клинические особенности псориаза. Псориатический артрит
- 1.2. Понятие о метаболическом синдроме, патогенез и клинические проявления метаболического синдрома у больных псориазом и псориатическим артритом
- 1.3. Методы коррекции метаболических изменений у больных псориазом и псориатическим артритом

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 2.1. Общая характеристика клинических групп
- 2.2. Методы клинического обследования больных
- 2.3. Статистические методы исследования

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 3.1. Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска поражения костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным ретроспективных исследований.
- 3.2. Особенности клинического течения псориаза и псориатического артрита
- 3.3. Биохимические изменения у больных псориазом и псориатическим артритом

Глава 4. Оценка эффективности комплексной терапии псориаза и псориатического артрита с применением препарата Гепат Мерц с учетом динамики клинико-биохимических показателей.

Глава 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В РАБОТЕ

АГ	Артериальная гипертония
АлТ	аланинаминотрансфераза
АсТ	аспартатаминотрансфераза
АСЛО	Антистрептолизин О
ГБ	Гипертоническая болезнь
ГУ	гиперурикемия
БМП	Болезньмодифицирующие препараты
ПА	Псориатический артрит
РА	Ревматоидный артрит
РФ	Ревматоидный фактор
СД	Сахарный диабет
СРБ	Серореактивный белок
ИЛ	Интерлейкин
ИППП	Инфекции, передаваемые половым путем
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ФНО	Фактор некроза опухоли
НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
PASI	
ФТХ	фотохимиотерапия
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ОХ	Общий холестерин
МК	Мочевая кислота

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Псориаз относится к числу наиболее распространенных дерматозов мультифакториальной природы с доминирующим значением в патогенезе генетических факторов и характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалительной реакцией дермы, изменениями в различных органах и системах (Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н., 1999). Популяционная частота псориаза в различных частях мира колеблется от 0,1% до 4,7% (Мордовцев В.Н., Суколин Г.И., Сергеев А.С., 1987, Baker H., 1994, Matthews D., Powles A.V., Fry L. et al., 1995, Cribier V., Guillot V., Gambazard F. et al., 2002). В последние годы отмечено резкое увеличение в структуре псориазической болезни тяжелых клинических вариантов течения, значительно снижающих качество жизни пациентов и торпидных к традиционной терапии (Хобейш М.М., Мошкалова И.А., Соколовский Е.В., 1999).

Пациенты, страдающие псориазом, являются частью популяции и несут на себе груз «болезней цивилизации». Многие авторы отмечают несомненную связь между распространенным, резистентным к традиционной терапии псориазом, и нарушениями липидного, углеводного, пуринового обмена, сердечно-сосудистыми, эндокринными заболеваниями, считающихся в настоящее время отдельными компонентами метаболического синдрома (Мордовцев В.Н., Сергеев А.С., Рахматов А.Б. и др., 1985; Олисова М.И., 1985; Лыкова С.Г., Немчанинова О.Б., 1997; Горбунцов В.В., 1998; Бутов Ю.С., Хрусталева Е.А., Федорова Е.Г. и др., 1999; Косухин А.Б., 1999; Прохоренков В.И., Вандышева Т.М., 2002; Brenelli S.J.L., Moraes A.M., Monte-Alegre S. et al, 1995; Grzybowski G., Fafara I., Zaba R. et al., 2001; Avci O., Caliskan S., Caliskan M., 2003).

Установлено, что у больных псориазом средние показатели индекса массы тела выше, чем в общей популяции. Присутствуют изменения диабета

второго типа и гиперлипидемии, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия. У больных псориазом в 75% случаев определяется сочетанная патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, жировая дистрофия печени, и дискинезия желчевыводящих путей, хронический гепатит, хронический панкреатит, холецистит, гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Холецистобилиарная недостаточность встречается у большинства больных псориазом псориатическим артритом. Часто у больных отмечаются псориазопсихические расстройства, дистимия, рекуррентное депрессивное расстройство легкой и средней степени тяжести – у 23%-13%.

Наиболее тяжелой формой псориаза является псориатический артрит, приводящий к быстрой инвалидизации пациентов [Рахматов А.Б., Кешилева З.Н., 2012; Аляви С.Н., 2008].

Псориатический артрит (ПА) - классическое заболевание, рассматриваемое на стыке дерматологии и ревматологии. По определению ПА относится к ревматическим заболеваниям, и согласно различным классификациям, входит в группу серонегативных спондилоартритов, поскольку он может поражать и позвоночник [Рахматов А.Б., Худжамбердыев О.А., 2009]. В настоящее время ПА рассматривается как самостоятельное воспалительное заболевание суставов, связанное с псориазом кожи, и серонегативное по ревматоидному фактору.

Популяционная частота ПА, по данным Эрдеса Ш., Ибрагимова Ш.И.(1985), ранее составляла 0,1%, но за последние десятилетия распространенность ПА значительно возросла [Скрипкин Ю.К., 2004]. Частота ПА среди больных псориазом также вариабельна и составляет от 2-15% до 40%. В среднем ПА регистрируется у 10 – 20% больных псориазом, то есть практически у каждого пятого больного. Чаще ПА развивается у лиц молодого возраста, в половой структуре больных ПА преобладают мужчины [Кешилева Р.К., 2010; Бадочкин В.В., 1993; Кутасевич Я.Ф., 2002; Агабарова

Э.Р.,1 989; Бурьянов О.А., Коляденко В.Г., Скляренко Е.Т. ,2003; Галныкина С.А., Вакиряк Н.П.,2006]

Несмотря на разнообразные многолетние исследования, механизм развития ПА остается нераскрытым, установлена этиопатогенетическая значимость генетических факторов [Ибрагимов Ш.,И,1983], бактериальных и хламидийных инфекции, обсуждается негативное влияние ПУВА-терапии, кортикостероидной и цитостатической терапии. Общепризнанным считается, что ПА является аутоиммунным процессом со сложными хемокино-цитокинической и лимфоцито-лейкоцитарными реакциями, приводящими к клеточным инфильтрациям синовиальных мембран и активации остеокластов, фибробластов и эндотелиоцитов [Дюдюн А.Д., Полион А.Н., Ющинин А.И.,2005].

Для ПА характерно поражение межфаланговых суставов кистей и стоп, ассиметричный олигоартрит, сакроилеит и спондилит [Каратаев Д.Е.,2006, Эльберг Э.К, Гекк К, Кисилева Н.,2004, Рахматов А.Б., 2009]. Рентгенологически различимые изменения костно-суставного аппарата обнаруживаются у большинства больных без клинических признаков поражения суставов. Чаще это околоуставной остеопороз, сужение суставных щелей, остеофиты, кистозные просветления костной ткани, реже – эрозии костей [Скрипкин Ю.К., 1998, Мылов Н.М., Эрдесв Ш,1987]. У больных ПА изменяется не только хрящевая, но и костная ткань, по морфометрическим признакам остеопения отмечается у 42,8% больных ПА, остеопороз – у 21,4% и остесклероз – у 26,7% [Бурьянов О.А., Коляденко В.Г., Скляренко Е.Т., 2003].

ПА характеризуется выраженной гетерогенностью клинических проявлений и течения и по клинической картине близок к ревматоидному артриту (РА), анкилозирующему спондилиту и другим спондилоартритам.. Нередко наблюдается выраженное системное проявление: высокая и длительная лихорадка, лимфаденопатия, полиартрит, кардит, гепатопатия, диффузный гломерулонефрит, амилоидоз почек.

Согласно международным исследованиям ПА развивается уже на фоне кожных проявлений псориаза у 50%-65% больных, у 8-10% наблюдается одномоментное поражение кожи у суставного аппарата, у 15-25,5% суставной синдром превалирует над кожными проявлениями заболевания (Кешилева Р.К., 2010, Бадокин ВВ.,1993, Беляев Г.М., Рижко П.П., 2005, Вакиряк Н.П., 2005, Терлецкий О.В.,2007., EshedI., VollowM., McGonagleD.G.,2007). В то же время отмечено, что такой важный признак, как кожные проявления псориаза могут отсутствовать в течение длительного периода. Исследования, выполненные National Psoriasis Foundation (США), показали, что у пациентов с ограниченным псориазом ПА развивается только в 6%, а тяжелым псориазом с площадью поражения более 10% – в 56% случаев [Рахматов А.Б., Хамидов Ф.Ш., Хужамбердые О.А., 2001]. Ониходистрофии у больных псориазом придается большое значение: считается, что они являются своеобразным пусковым механизмом вовлечения в патологический процесс суставного аппарата через сухожильные сочленения (GueroS., GuichardS., FraitagS.R., 1994, McGonagleD., Marzo-Ortega, Y., O,ConnorP., 2002, ,McGonagleD., TanA.L.,BeniaminM.,2009,WilsonF.C., IcenM., CrowsonC.S.,2009,,WrightV.,1956). В связи с этим возрастает диагностическая значимость псориазической ониходистрофии (Кешилева Р.К.,2010).

Для кожных высыпаний характерны склонность к экссудации и пустулизации, резистентность терапии, локализация сыпи на дистальных фалангах с поражением ногтей вплоть до онихолизиса, на сгибательных поверхностях конечностей. Вариабельность ПА обусловлена использованием различных клинических, лабораторных и инструментальных критериев. С использованием современной ультразвуковой и магнито-резонансной диагностики значительно повысился процент выявления ПА [Сизон О.О., Степаненко В.И.,2009,CooperN.S., SorenA., MoEwenC.,1981, D,AgostinoM.A., Said-NahalR.,Hacquard-BouderC.,2003SymmonsD., LuntM., WatkinsG.,2006, TaylorW.,GladmanD., HellwellP.S.,2006]. В настоящее время большинство

ревматологов и дерматологов придерживается диагностических критериев ПА, Бадюкина В.В. (2004), которые рассчитываются в баллах. Классический ПА устанавливается при сумме баллов, равном 16 [Кешилева Р.К., 2011] В 2006 г были предложены критерии CASPAR, где предусматривалось наличие псориаза, причем семейного, обязательное поражение ногтей серонегативность ревматоидного фактора, явление дактилита на момент обследования или в анамнезе, и рентгенологические изменения.

Клинические проявления ПА не ограничиваются только поражением опорно-двигательного аппарата и кожи. Значительно чаще, чем в популяции, наблюдаются многочисленные системные проявления и метаболические нарушения [Gladman D.D. et al., 2008]. К числу особенно частых метаболических нарушений при ПА относятся изменения углеводного, липидного, пуринового обмена. дислипидемия [Gisondi P. et al., 2007]. Большинство авторов указывают на повышение проатерогенных фракций липидов и снижение - антиатерогенных [Jones S. M. et al., 2000]. Частота выявления гиперурикемии при ПА составляет от 5,6 до 32% [Gladman D.D. et al., 1987]. Доказано, что гиперурикемия ассоциирована с дислипидемией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью, ожирением и связанными с атеросклерозом сердечно-сосудистыми заболеваниями [Ockene I.S. et al., 2001]. Однако остается неясным, является ли гиперурикемия причиной или следствием кардиоваскулярной патологии, отражая наличие других факторов риска, таких как АГ, дислипидемия и СД [Vasan R.S. et al., 2005].

При ПА нередко встречаются различные коморбидные состояния. Наиболее часто наблюдаются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение и сахарный диабет [Kimhi O. et al., 2007]. Установлено, что уровень смертности при ПА значительно выше, чем в популяции. Основной причиной летальных исходов являются сердечно-сосудистые заболевания [Gladman D.D., 2008].

Лечение больных псориазом, и тем более ПА, представляет собой сложную задачу. Наиболее распространенными методами терапии ПА является использование системных глюкокортикоидов, цитостатиков (метотрексат), нестероидные противовоспалительные средства, внутрисуставные инъекции кортикостероидных препаратов [1].

Учитывая частое развитие холецистобилиарного синдрома у больных ПА, Рахматов А.Б., Кешилева Р.К. (2012) в комплекс лечения рекомендуют применение гепатопротекторов, в частности препарат Гепамерц. Активными веществами препарата являются L-орнитин- L-аспартат (аминокислоты), которые обеспечивают конечную стадию метаболизма белка в печени и способствуют восстановлению энергетического потенциала клетки. При назначении препарата Гепамерц учитывают индекс PASI, торпидность течения псориаза на фоне стандартной терапии, изменение биохимических показателей крови (АлТ, АсТ и др). Препарат назначают по 1 саше 3 раза в день в течение 20-30 дней. Авторы отмечают заметное снижение трансаминаз, уменьшение повышенного уровня мочевой кислоты, общего билирубина и щелочной фосфатазы, при этом на фоне позитивной динамики патологического процесса отмечается хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов.

Таким образом, ПА является не только тяжелой разновидностью псориаза, но и самостоятельным заболеванием с многочисленными системными поражениями и нарушениями углеводного, липидного, пуринового обмена, которые могут возникать задолго до клинических манифестаций псориаза. Изучение особенностей клинической картины и течения псориазической болезни, протекающей на фоне МС, позволит обосновать методы коррекции обменных нарушений и совершенствовать профилактику тяжелых осложнений псориазической болезни.

Цель работы: совершенствование терапии псориазического артрита с учетом нарушений липидного и пуринового обмена.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность псориатического артрита (ПА) в структуре больных псориазом
2. Изучить особенности течения ПА в зависимости от клинической картины, тяжести и распространенности кожно-патологического процесса и рентгенологических изменений суставов.
3. Изучить состояние липидного и пуринового обмена у больных псориазом и псориатическим артритом (ПА)
4. Изучить клиническую эффективность препарата Гепамерц в комплексном лечении больных псориазом и псориатическим артритом.

Научная новизна. Изучены особенности клинические особенности и этиопатогенетические факторы риска у больных псориазом в г.Ташкенте и Ташкентской области. С этой целью проведены проспективные исследования у 117 больных в возрасте 20-59 лет. Изучены биохимические показатели крови, характеризующие функциональное состояние печени. Изучено влияние системной терапии с применением препарата Гепамерц в комплексе с традиционными средствами лечения псориаза и ПА. В сравнительном аспекте изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения больных разными формами псориаза и ПА традиционными методами и комплексного лечения с применением препарата «Гепамерц», а также динамика гематологических и биохимических показателей крови. Установлено сокращение индекса PASI, стабилизация процесса, отсутствие новых очагов.

Научная и практическая значимость. Полученные результаты позволят повысить эффективность лечения больных псориаза и ПА на основании коррекции этиопатогенетических факторов

Реализация результатов исследования в практику. Разработанный метод лечения больных псориаза и ПА используется в практической и педагогической деятельности кафедры терапии и кожных и венерических

болезней Ташкентской Медицинской Академии. Результаты работы используются при лечении больных в кожном отделении Ташкентского областного КВД и в ревматологическом отделении 1 клиники ТМА.

Апробация диссертационной работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании кафедры, магистерской научно-практической конференции ТМА, 2010,2011,2012. Тезисы по основным положениям работы опубликованы в сборнике «Материалы съезда дерматовенерологов «Актуальные проблемы дерматовенерологии и косметологии», Ташкент, ноябрь 2012, на конференции молодых ученых ТМА (Ташкент, 2012)

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1.Современные этиопатогенетические аспекты, эпидемиология и клинические особенности псориаза. Псориатический артрит.

Псориаз относится к числу наиболее распространённых дерматозов. Сегодня актуальность заболевания – это изменение структуры дерматоза: учащение резистентных к терапии инвалидизирующих форм, появление тяжелых форм псориаза у лиц молодого трудоспособного возраста. По данным статистики, 2-3% от общего населения планеты Земля страдают псориазом, что составляет примерно 120 – 180 миллионов человек. Считается, что в регионах с континентальным и резко континентальным климатом частота встречаемости псориаза возрастает. Псориаз поражает мужчин и женщин с одинаковой частотой. В зависимости от возраста начала болезни разделяют два типа заболевания. При 1 типе дебют заболевания отмечается в возрасте от 16-ти до 25-ти лет, при этом высыпания обычно носят распространенный характер и часто сопровождается поражением суставов [Перламутров] Второй тип болезни возникает позже и протекает более доброкачественно.

Некоторые авторы называют псориаз «линеарным» дерматозом (*dermatosis linearis, s. striata*), подчеркивая полосовидное расположение кожной сыпи [Скрипкин Ю.К., 2005, Арифов С.С., 2009]. Псориаз является хроническим заболеванием, отличающимся симметричным расположением характерных не зудящих элементов, эритематозными бляшками, покрытыми серебристыми чешуйками. Типичным является вовлечение в процесс наружных поверхностей конечностей, локтевых, коленных участков, а также кожи спины и скальпа. Встречаются и генерализованные поражения.

Несмотря на многочисленные биохимические, гистохимические, ультраструктурные и другие исследования причина этой патологии остаётся

неясной [Reese, R.J., Canete, J.D., Parsons, W.J., Emery, P., and Veale, D.J., 1999, Resnick, D., Niwayama, G., 1981, Khan M.A., Gladman D.D., 2000]. В настоящее время псориаз рассматривают как системный процесс, что объясняет применение термина «псориазная болезнь». Системность подтверждается наличием патологии внутренних органов, нарушениями регуляторных систем. По данным литературы, у больных псориазом в зависимости от клинической картины могут выявляться : воспалительный биохимический сывороточный синдром более чем у 10% пациентов с экссудативной и эритродермической формами; синдромы гепатоцитолита и гепатоцеллюлярной недостаточности – у больных эритродермической формой, холецистобилиарный синдром – у больных артропатической формой псориаза. Лечение у таких пациентов часто неэффективно и требует больших усилий (Рахматов А.Б., Кешилева Р.К., 2012).

В настоящее время существует несколько главных моментов, как в зарубежной, так и в отечественной дерматологии, которые определяют патогенез этого заболевания. К ним относятся патологическая активность Т-лимфоцитов, нарушение функционирования иммунной системы (гиперпродукция ИЛ-1,2,6,7,8, ИФ-гамма и ФНО), нарушение микроциркуляции (повышение уровня VEGF или фактора роста эндотелия сосудов и снижение sVEGF, то есть рецепторов фактора роста эндотелия сосудов), местная гипоксия, нарушение дифференцировки кератиноцитов, гиперпролиферация эпидермальных клеток.

С одной стороны, наследственная предрасположенность является ключевым этиологическим фактором развития псориаза. Триггеры (факторы риска) псориаза – это иммунный, нейрогенный, эндокринный, инфекционный, токсический и метаболические изменения. Очень важным фактором являются коморбидные состояния у больных псориазом. Клеточный метаболизм кератиноцитов и их патологическая пролиферация являются результатом структурно-органных нарушений. Это, в первую очередь, метаболические отклонения; болезни сердечно-сосудистой системы;

заболевания желудочно-кишечного тракта, гепато-билиарной системы и психические расстройства. В связи с чем в настоящее время развитие псориаза, особенно его тяжелых форм, связывают с так называемым «метаболическим синдромом» [Moll, J.M., Wright V., 2003, Koo T., Nagy Z., Szesztak M. et al., 2001, Gottlieb S.L., Gilleaudeau P., Johnson R., Estes L., Woodworth T.G., Gottlieb A.B., et al.].

Единое понятие «метаболического синдрома X», включающее периферическую инсулинорезистентность с последующей компенсаторной гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией (преимущественно гипертриглицеридемией и гипоальфахолестеринемией), артериальную гипертензию (Reaven G.M., 1988) было предложено в рамках изучения этиологии и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, сахарного диабета 2 типа. Метаболический синдром (МС) или синдром инсулинорезистентности (ИР) - это многогранный комплекс обменных нарушений, который у каждого пациента в зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности может проявиться андронным типом ожирения (АО), гипертонической болезнью (ГБ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) [Gottlieb A., Bürge D., Wanke L., 2002].

Пациенты, страдающие псориазом, являются частью популяции и несут на себе груз «болезней цивилизации». Кожа с одной стороны, является самым наблюдаемым органом, с другой стороны - органом, который моментально реагирует на какие-то отклонения в функциях организма человека [Bhalerao, J, Bowcock, A.M., 1999,].

Еще в 1995-м году ученые отметили прямую корреляционную связь между ожирением и тяжестью течения псориаза. Установлено, что у больных псориазом средние показатели индекса массы тела выше, чем в общей популяции. Присутствуют изменения диабета второго типа и гиперлипидемии, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия. При псориазе наблюдаются существенные нарушения жирового, белкового и

углеводного обмена [1]. По сравнению с популяционным уровнем у больных ПА чаще встречаются гиперлипидемия с ранним развитием атеросклероза сосудов сердца и головного мозга, гиперурикемия и вторичная подагра, инсулинорезистентность и сахарный диабет [Шарапова Г.Я., Короткий Н.Г., Молоденков М.Н.,1998,Ташкенбаева Э.Н. ,2006Ребров А. П., Гайдукова И. З. ,2004,Мадянов И.В., Балаболкин М.И., Григорьев А.А. и др. ,1997].

У больных псориазом в 75% случаев определяется сочетанная патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, жировая дистрофия печени, и дискинезия желчевыводящих путей, хронический гепатит, хронический панкреатит, холецистит, гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Холецистобилиарная недостаточность встречается у большинства больных псориатическим артритом [LacailleD, SteinHB, RaboudJ, KlinkhoffAV. ,2000,KooT., NagyZ., SesztakM. etal. ,2001, Helliwell, P., Marchesoni, A., Peters, M., Barker, M., andWright, V.,1991].

Псориазопсихические расстройства. У 64 % больных отмечается дистимия, рекуррентное депрессивное расстройство легкой степени тяжести – у 23%. Рекуррентное депрессивное расстройство средней степени тяжести у 13%. У 40% с лишним больных псориазом отмечаются расстройства в сексуальной сфере. Причем именно у этих пациентов чаще регистрировалось поражение суставов - псориатический артрит, приводящий к быстрой инвалидизации пациентов.

1.2. Псориатический артрит: основные концепции патогенеза и клиничко-диагностические критерии.

Псориатический артрит (ПА) - классическое заболевание, рассматриваемое на стыке дерматологии и ревматологии. По определению ПА относится к ревматическим заболеваниям, и согласно различным классификациям, входит в группу серонегативных спондилоартритов, поскольку он может поражать и позвоночник [Рахматов А.Б., Худжамбердыев О.А., 2009]. В настоящее время псориатический артрит

рассматривается как самостоятельное воспалительное заболевание суставов, связанное с псориазом кожи, и серонегативное по ревматоидному фактору. Популяционная частота ПА, по данным Эрдеса Ш., Ибрагимова Ш.И., (1985), ранее составляла 0,1%, но за последние десятилетия распространенность ПА значительно возросла [Скрипкин Ю.К., 2004]. Частота ПА среди больных псориазом также вариабельна и составляет, по разным данным, от 2-15% [Кешилева Р.К., 2010) до 40%, Бадочкин В.В., 1993, Кутасевич Я.Ф., 2002, Агабарова Э.Р., 1989, Бурьянов О.А., Коляденко В.Г., Скляренко Е.Т., 2003, Галныкина С.А., Вакиряк Н.П., 2006]. В среднем ПА регистрируется у 10 – 20% больных псориазом, то есть практически у каждого пятого больного. В Европе распространенность ПА среди больных псориазом весьма высока и достигает 30%. [Рахматов А.Б., и соавт 2009]. По данным Morii H., Ohashi Y., Taketani Y. et al., (2003) прогрессирующие изменения суставов в виде псориазического артрита возникают у 12-15% больных псориазом (Pi M., Quarles ED).

Чаще ПА развивается у лиц молодого возраста, но не является редкостью, как считали раньше, у детей. Так, M.EdwardESullis(1980) выявили признаки ПА у 25% детей, больных псориазом, в возрасте до 16 лет: эрозии подвздошно-крестцовых сочленений, синдесмофиты, а у 11% - поражение мелких суставов кистей и стоп. Установлено, что в половой структуре больных ПА преобладают мужчины [GladmanD.D.2003, GeilenC.C., OrfanosC.E., 2002, FedotovV.P., DyudyunA.D., SvyatenkoT.V., 2000].

Несмотря на разнообразные многолетние исследования, механизм развития ПА остается нераскрытым, хотя установлена этиопатогенетическая значимость ряда факторов, таких как генетические [Ибрагимов Ш., И., 1983], бактериальные, наличие хламидийной инфекции [FedotovV.P., DyudyunA.D., SvyatenkoT.V., 2000, AssouereM.N., BelhadjaH., AlbesB., 2002]. В последние годы обсуждается негативное влияние ПУВА-терапии, кортикостероидной и цитостатической терапии на развитие ПА [Abu-Sharka, M, Gladman, DD.

,1994,Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.П. ,2001,Лашииа И.Ю., Асеева Е.А., Соловьев С.К. ,2000].

Общепризнанным считается, что псориатическая остеоартропатия является аутоиммунным процессом со сложными хемокино-цитокинической и лимфоцито-лейкоцитарными реакциями, приводящими к клеточным инфильтрациям синовиальных мембран и активации остеокластов, фибробластов и эндотелиоцитов. Под влиянием цитокинов развиваются ранние изменения, включающие пролиферацию клеток синовиальной оболочки суставов с привлечением а патологический процесс большого количества разнообразных лимфоидных клеток и формированием паннусов [Дюдюн А.Д., Полион А.Н., Ющинин А.И.,2005]

У больных псориазом и ПА выявлено повышение содержания провоспалительных цитокинов в очагах поражения, в сыворотке крови и синовиальной жидкости – в частности увеличивается содержание ИЛ-1,2,6,8, ФНО-6 и интерферон – гамма. [Семиряд Ю.В., Радионов В.Г., 2005] , причем выше, чем при ревматоидном артрите. Аналогичные изменения отмечаются и в отношении ФНО-6, который имеет прямое отношение к развитию деструкции суставов у больных ПА [Семиряд Ю.В., Радионов В.Г., 2005, Трофимова И.Б., Барденштейн А.М.,Воронина Я.Ю., Сускова В.С., 2006].

Для псориатического артрита характерно поражение межфаланговых суставов кистей и стоп, ассиметричный олигоартрит, сакроилеит и спондилит [Каратаев Д.Е.,2006, Эльберг Э.К, Гекк К, Кисилева Н.,2004, Рахматов А.Б., 2009]. Рентгенологически различимые изменения костно-суставного аппарата обнаруживаются у большинства больных без клинических признаков поражения суставов. Чаще это околосуставной остеопороз, сужение суставных щелей, остеофиты, кистозные просветления костной ткани, реже – эрозии костей [Скрипкин Ю.К., 1998, Мылов Н.М., Эрдесв Ш,1987]. Своеобразное поражение суставного аппарата, одним из которых является сужение суставной щели может быть выражено в разной

степени тяжести (1 степень- до 25%, 2 степень -20-50%, 3 степень – 50-75% , 4 степень –свыше 75%), что требует в некоторых случаях проведения ортопедической помощи [Бурьянов О.А., Коляденко В.Г., Скляренок Е.Т., 2003]. У больных ПА изменяется не только хрящевая, но и костная ткань и проведение, например, двухфотонной денситометрии позволило отдифференцировать различные стадии ПА по морфометрическим признакам - остеопения (42,8%), остеопороз (21,4%) и остесклероз (26,7%) [Кратнов, А. Е.,2006,Клинышков И.А. ,1996,Ибрагимов Ш.И. ,1983].

По мнению большинства современных авторов, псориатический артрит (ПА) является типичным представителем серонегативных спондилоартритов и представляет собой прогрессирующее системное заболевание, ассоциированное с псориазом [Бадокин В.В.,2003, Скрипкин Ю.К.2005, Владимиров В.В., Меньшикова Л.В.,1989,Баженов А.Н., Трусков В.В.,1998].

ПА характеризуется выраженной гетерогенностью клинических проявлений и течения, причем по этим параметрам не имеет себе равных среди других заболеваний суставов и позвоночника. Нередко наблюдается выраженное системное проявление, а именно, высокая и длительная лихорадка, лимфаденопатия, полиартрит, кардит, гепатопатия, диффузный гломерулонефрит, амилоидоз почек [В. А. Митрофанов, Н. М. Овчинникова, С. В. Белова и др,2005,Гайдукова И. З., Каргальская О. Г., Ребров А. П. ,2011,Довжанский-СИ., Утц СР. ,1992].

ПА по своей клинической картине близок к ревматоидному артриту (РА), анкилозирующему спондилиту и другим спондилоартритам. Многие симптомокомплексы, которые описываются как самостоятельные заболевания (например палиндромный ревматизм, интермиттирующий гидрартроз, мягкий отек кистей или синдром Титце), могут быть проявлениями полиморфной картины ПА [Довжанский-СИ., Утц СР.,1992,Э. Р. Джураева, Н. А. Нематова, Ф. К. Зияева, А. А. Абдувалиев,2011].

По своему течению ПА имеет в целом ту же степень тяжести, что и РА, причем на качество жизни большое влияние оказывает не только **суставной** синдром, но и кожный. При ПА наблюдается существенное увеличение смертности по сравнению с популяционной (у мужчин на 59 и у женщин на 65%) . Основными причинами летальных исходов являются обструктивные заболевания сосудов сердца и мозга, хроническая почечная недостаточность (как следствие амилоидной нефропатии), болезни системы дыхания, злокачественные опухоли, а также осложнения проводимой **терапии** (желудочные кровотечения, гемоцитопении, печеночная недостаточность).

Основополагающими параметрами патологического процесса при ПА следует считать вариант **суставного** синдрома, характер течения заболевания и характер псориаза с учетом его распространенности и стадии развития. Основные варианты **суставного** синдрома включают дистальный, моноолигоартритический, полиартритический, остеолитический и спондилоартритический. Вариант **суставного** синдрома диагностируется по преобладанию того или иного симптомокомплекса в клинической картине заболевания. Выделение этих вариантов имеет большое значение, как для определения возможных исходов заболевания, так и для выбора рациональной **терапии**. Помимо основных вариантов суставного синдрома ПА, выделяют особые его варианты, к которым относятся синдром SAPHO, изолированный энтезит, синдром передней грудной клетки, онихо-пахидермопериостит, спондилодисцит, хронический мультифокальный рецидивирующий остеомиелит [Агабарова ЭР., [Бадюкин В.В.](#), Эрдес Ш.Ф. и соавт., 1988, [Антоньев А.А.](#), Суворова К.Н., Башлыкова Т.М., 1977, [Бадюкин В.В.](#), 2003].

Выраженный полиморфизм относится не только к суставному синдрому. Чрезвычайно многообразно и течение ПА. Выделяют тяжелое течение, среднетяжелое и легкое. Характер течения устанавливается на основании выраженности основных доменов ПА (периферического **артрита**,

спондилита, дактилита, энтезита и псориаза) []. Так, тяжелое течение ПА определяется при наличии более 5 воспаленных или болезненных суставов с деструктивными изменениями или мутилирующим **артритом**, более 3 воспаленных энтезов, дактилитами более 3 пальцев кистей и стоп или развитием костных анкилозов, болей воспалительного типа в позвоночнике либо при наличии сакроилеита, синдесмофитов или парасиндесмофитов, **поражением** более 10% поверхности кожи. Легкое течение устанавливается преимущественно на основании **поражения периферических** (1–3 воспаленных или болезненных) суставов и псориаза с вовлечением не более 3% поверхности тела. При этом течении не наблюдаются энтезит, дактилит или спондилит.

Согласно международным исследованиям ПА развивается уже на фоне кожных проявлений псориаза у 50%-65% больных, у 8-10% наблюдается одномоментное поражение кожи у суставного аппарата, у 15-25,5% суставной синдром превалирует над кожными проявлениями заболевания (Кешилева Р.К., 2010, Бадочкин В.В., 1993, Беляев Г.М., Рижко П.П., 2005, Вакиряк Н.П., 2005, Терлецкий О.В., 2007., Eshed I., Vollow M., McGonagle D.G., 2007). По наблюдениям Бадочкина В.В., (1980, 2005, 2009), в 80% случаев отмечается одновременное обострение кожных и суставных изменений. В то же время отмечено, что такой важный признак, как кожные проявления псориаза могут отсутствовать в течение длительного периода (Рахматов А.Б., Хамидов Ф.Ш., Хужамбердые О.А., 2001) Существует тесная взаимосвязь тяжести псориаза и возникновения ПА. Исследования, выполненные National Psoriasis Foundation (США), показали, что у пациентов с ограниченным псориазом ПА развивается только в 6%, а тяжелым псориазом с площадью поражения более 10% – в 56% случаев .

Поражение суставов чаще встречается у больных с локализацией псориазных расстройств на волосистой части головы и поражением ногтевых пластинок [Довжанский-СИ., Утц СР., 2011]. Явлениям ониходистрофии у больных псориазом придается большое значение, так как

считается, что они являются своеобразным пусковым механизмом вовлечения в патологический процесс суставного аппарата через сухожильные сочленения (Guero S., Guichard S., Fraitag S.R., 1994, McGonagle D., Marzo-Ortega, Y., O'Connor P., 2002, McGonagle D., Tan A.L., Benjamin M., 2009, Wilson F.C., Icen M., Crowson C.S., 2009, Wright V., 1956) . Доказано, что именно воспалительная реакция сухожилий приводит к поражению дорсальной поверхности дистальных фаланг. В связи с этим возрастает диагностическая значимость псориатической ониходистрофии (Кешилева Р.К., 2010).

Характер кожных высыпаний не отличается от наблюдаемых при обычном течении псориаза, однако авторы указывают на возможные характерные особенности: склонность к экссудации и пустулизации, резистентность терапии, локализация сыпи на дистальных фалангах с поражением ногтей вплоть до онихолизиса, на сгибательных поверхностях конечностей [[Мылов Н.М., 1992](#)]. Вероятность развития ПА наибольшая при пустулезном псориазе и эритродермии, но не являются редкостью тяжело протекающие суставные изменения при сравнительно ограниченном процессе [Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов, 2010]. Бадочкин В.В. отмечает, что ПА, развившийся на фоне пустулезной формы или эритродермии, часто протекает тяжело, с трофическими изменениями, гектической лихорадкой, поражением внутренних органов. Течение обычно острое или подострое. В начале развивается моно- и олигоартриты, обычно ассиметричные, при прогрессировании развивается генерализованный артрит, клинически схожий с ревматоидным артритом (РА) [А. Б. Рахматов, Ш. М. Курбанова, И. Б. Нурматова, 2010] . Клинически отмечается припухлость суставов, покраснение кожи в зоне пораженных суставов, болезненность, ограничение подвижности, при множественных артритах, приводящее к утренней скованности. Могут быть деформации суставов, анкилозы, мутилирующие изменения, особенно мелких суставов кистей, у многих больных – миозит, атрофии мышц, прилежащих к суставам. При этом

ревматоидные пробы отрицательные, ревматические узелки отсутствуют [Скрипкин Ю.К., 2005]

После развития периферических артритов в процесс нередко вовлекается позвоночник (псориатический спондилит), преимущественно его грудной и поясничный отделы, крестцово-подвздошные сочленения (псориатический сакроилеит) [Скрипкин Ю.К.,2005]

Согласно основным патогенетическим механизмам ПА рассматриваются некоторые клинические его разновидности : артропатическая остеопатия(артралгия) псориатический артрит (синовиально-костные изменения) и деформирующий псориатический артрит (Бадочкин В.В., 1993,2001, Вакиряк Н.П., 2005). Первые диагностические критерии ПА были предложены в 1973 году J.MilletR.Wright, предлагавшие диагностировать Па при наличие трех основных признаков: артрит 3 или более суставов,негативный ревматоидный фактор, псориатические элементы на коже. В 1974 г. Y.Mathies добавил к существующим критериям специфические рентгенологические изменения суставного аппарата. В 1984 г. Были предложены диагностические критерии VaseyetEspinoza, которыеразделили критерии на 3 группы: 1- кожные проявления псориаза, 2- поражение периферических суставов, 3 поражение центральных (крупных) суставов. В 2006 г. были предложены критерии CASPAR, где предусматривалось наличие псориаза, причем семейного, обязательное поражение ногтей серонегативность ревматоидного фактора, явление дактилита («палец-сосиска») на момент обследования или в анамнезе и рентгенологические изменения. Вариабельность ПА обусловлена использованием различных критериев, основанных на имеющихся клинических, лабораторных и инструментальных. С использованием современной ультразвуковой и магнито-резонансной диагностики значительно повысился процент выявления ПА [Сизон О.О., Степаненко В.И.,2009,CooperN.S., SorenA., MoEwenC.,1981, D,AgostinoM.A., Said-

NahalR., Hacquard-BouderC., 2003 SymmonsD., LuntM., WatkinsG., 2006, TaylorW., GladmanD., HellwellP.S., 2006].

В настоящее время большинство ревматологов и дерматологов придерживается диагностических критериев ПА, Бадюкина В.В. (2004), где клинико-лабораторные, критерии ПА рассчитываются в баллах. Классический ПА устанавливается при сумме баллов, равном 16 [Кешилева Р.К., 2011]

Клинические проявления ПА не ограничиваются только поражением опорно-двигательного аппарата и кожи. При этом заболевании наблюдаются многочисленные системные проявления и метаболические нарушения, которые здесь встречаются значительно чаще, чем в популяции [Gladman D.D. et al., 2008]. К таким наиболее распространенным нарушениям относятся изменения углеводного, липидного, пуринового обмена. К числу особенно частых метаболических нарушений при ПА является дислипидемия [Gisoni P. et al., 2007]. Спектр описываемых липидных нарушений при ПА различен, в то же время большинство авторов указывают на повышение проатерогенных фракций липидов и снижение - антиатерогенных [Jones S. M. et al., 2000].

По данным различных авторов, частота выявления гиперурикемии при ПА составляет от 5,6 до 32% [Gladman D.D. et al., 1987]. Доказано, что гиперурикемия ассоциирована с дислипидемией, АГ, СД, ИР, ожирением и связанными с атеросклерозом сердечно-сосудистыми заболеваниями [Oskene I.S. et al., 2001]. Однако остается неясным, является ли гиперурикемия причиной или следствием кардиоваскулярной патологии, отражая наличие других факторов риска, таких как АГ, дислипидемия и СД [Vasan R.S. et al., 2005].

При ПА нередко встречаются различные коморбидные состояния. Наиболее часто наблюдаются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение и сахарный диабет [Kimhi O. et al., 2007]. Обращает на себя внимание, что уровень смертности при ПА значительно

выше, чем в популяции [Gladman D.D., 2008]. Основной причиной летальных исходов являются сердечно-сосудистые заболевания. Обращает на себя внимание наличие ассоциации кардиоваскулярных катастроф с увеличением сывороточного уровня многих медиаторов, традиционно используемых для оценки активности воспалительного процесса, прежде всего, СРБ [Насонов Е.Л., 2002].

Известно, что медиаторы воспаления вырабатываются в основном Т- лимфоцитами и макрофагами, как и жировой тканью [Bennett V. D., 1996]. Последняя продуцирует более 50 цитокинов (или адипокинов), влияющих на различные патологические процессы, включая иммунопатологию и воспаление. Лептин –цитокиноподобный гормон, продуцируется исключительно адипоцитами [Bernotiene E. et al., 2006]. Жировая ткань экспрессирует также и целый ряд провоспалительных пептидов, в том числе ФНО- α , ИЛ-1 и другие [Otero M. et al., 2006]. Характер взаимосвязи и взаимообусловленности метаболических нарушений и иммуновоспалительных маркеров при ПА остается дискуссионным [].

При прогрессирующем течении псориатического артрита наблюдаются выраженные изменения костной ткани (Meunier PJ, Roux G, Seeman E, Ortolani S, 2004). Механизмы, лежащие в основе остеолита костной ткани при псориатическом артрите до конца еще не выяснены. По данным ряда исследований у пациентов с псориатическим артритом наблюдается повышение количества циркулирующих предшественников остеокластов. Известно (Warren RB, Smith RL et al., 2009), что псориатический артрит может протекать по типу моно-, олигоартрита, полиартрита, приобретая характер тяжелого деструктивного артрита или злокачественной его формы с поражением внутренних органов. Костно-суставной синдром может развиваться параллельно кожному процессу или, напротив, может являться манифестацией псориатического процесса (Stafford L., Youssef P.P., 2002).

Тем не менее, состояние костной активности воспалительного процесса суставов; взаимосвязь костно-суставного синдрома с тяжестью и распространенностью патологического кожного процесса недостаточно изучены (Reginster J.Y., Seeman E., De Vernejoul M.C., 2005).

1.3. Понятие о метаболическом синдроме, патогенез и клинические проявления метаболического синдрома у больных псориазом и псориатическим артритом.

В рамках изучения этиологии и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, сахарного диабета 2 типа предложено единое понятие «метаболического синдрома X», включающее периферическую инсулинорезистентность с последующей компенсаторной гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозе, дислипотеинемией (преимущественно гипертриглицеридемией и гипоальфахолестеринемией), артериальную гипертонию (Reaven G.M., 1988). Метаболический синдром (МС) или синдром инсулинорезистентности (ИР) - это многогранный комплекс обменных нарушений, который у каждого пациента в зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности может проявиться андронидным типом ожирения (АО), гипертонической болезнью (ГБ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа).

Пациенты, страдающие псориазом, являются частью популяции и несут на себе груз «болезней цивилизации». Кожа с одной стороны, является самым наблюдаемым органом, с другой стороны - органом, который моментально реагирует на какие-то отклонения в функциях организма человека.

Еще в 1995-м году ученые отметили прямую корреляционную связь между ожирением и тяжестью течения псориаза. Установлено, что у больных псориазом средние показатели индекса массы тела выше, чем в общей популяции. Присутствуют изменения диабета второго типа и

гиперлипидемии, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия. При псориазе наблюдаются существенные нарушения жирового, белкового и углеводного обмена [1]. По сравнению с популяционным уровнем у больных ПА чаще встречаются гиперлипидемия с ранним развитием атеросклероза сосудов сердца и головного мозга, гиперурикемия и вторичная подагра, инсулинорезистентность и сахарный диабет [А. Б. Рахматов, Р. К. Кешилева, Ш. М. Кабулов, 2009, Рахматов А.Б., 2011, Ребров А. П., Гайдукова И. З., 2010].

У больных псориазом в 75% случаев определяется сочетанная патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, жировая дистрофия печени, и дискинезия желчевыводящих путей, хронический гепатит, хронический панкреатит, холецистит, гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Холецистобилиарная недостаточность встречается у большинства больных псориазом артритом.

Псориазопсихические расстройства. У 64 % больных отмечается дистимия, рекуррентное депрессивное расстройство легкой степени тяжести – у 23%. Рекуррентное депрессивное расстройство средней степени тяжести у 13%. У 40% с лишним больных псориазом отмечаются расстройства в сексуальной сфере. Причем именно у этих пациентов чаще регистрировалось поражение суставов - псориазический артрит, приводящий к быстрому инвалидизированию наших пациентов.

Клинические проявления ПА не ограничиваются только поражением опорно-двигательного аппарата и кожи. При этом заболевании наблюдаются многочисленные системные проявления и метаболические нарушения, которые при псориазе и ПА встречаются значительно чаще, чем в популяции [Gladman D.D. et al., 2008]. К таким наиболее распространенным нарушениям относятся изменения углеводного, липидного, пуринового обмена.

Одним из наиболее распространенных метаболических нарушений при ПА является дислипидемия [Gisondi P. et al., 2007]. Спектр описываемых

липидных нарушений при ПА различен, в то же время большинство авторов указывают на повышение проатерогенных фракций липидов и снижение - антиатерогенных [Jones S. M. et al., 2000]. По данным различных авторов частота выявления гиперурикемии при ПА составляет от 5,6 до 32% [Gladman D.D. et al., 1987]. Доказано, что гиперурикемия ассоциирована с дислипидемией, АГ, СД, ИР, ожирением и связанными с атеросклерозом сердечно-сосудистыми заболеваниями [Ockene I.S. et al., 2001]. Однако остается неясным, является ли гиперурикемия причиной или следствием кардиоваскулярной патологии, отражая наличие других факторов риска, таких как АГ, дислипидемия и СД [Vasan R.S. et al., 2005]. При ПА нередко встречаются различные коморбидные состояния. Наиболее часто наблюдаются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение и сахарный диабет [Kimhi O. et al., 2007]. Обращает на себя внимание, что уровень смертности при ПА значительно выше, чем в популяции [Gladman D.D., 2008]. Основной причиной летальных исходов являются сердечно-сосудистые заболевания. Обращает на себя внимание наличие ассоциации кардиоваскулярных катастроф с увеличением сывороточного уровня многих медиаторов, традиционно используемых для оценки активности воспалительного процесса, прежде всего, СРБ [Насонов Е.Л., 2002]. Известно, что медиаторы воспаления вырабатываются в основном Т- лимфоцитами и макрофагами, как и жировой тканью [Bennett V. D., 1996]. Последняя продуцирует более 50 цитокинов (или адипокинов), влияющих на различные патологические процессы, включая иммунопатологию и воспаление. Лептин – цитокиноподобный гормон, продуцируется исключительно адипоцитами [Bernotiene E. et al., 2006]. Жировая ткань экспрессирует также и целый ряд провоспалительных пептидов, в том числе ФНО- α , ИЛ-1 и другие [Otero M. et al., 2006]. Характер взаимосвязи и взаимообусловленности метаболических нарушений и иммуновоспалительных маркеров при ПА остается дискуссионным. В то же время выяснение этого вопроса имеет первостепенное значение в

профилактике метаболических нарушений и сердечно-сосудистых осложнений у больных ПА.

1.4. Современные методы лечения псориатического артрита.

Лечение больных псориазом, и тем более ПА, представляет собой сложную задачу [Шахтмейстер И.Я., Каменных Е.В., 1990,]. У больных псориазом, независимо от выраженности кожных проявлений, могут развиваться признаки псориатического артрита, с необратимой деформацией мелких суставов кистей, стоп, и позвоночника, что естественно требует патогенетической коррекции аутоиммунных и метаболических процессов, развивающихся не только в суставной щели, но и во всем суставном аппарате, сухожилиях, надкостнице. Особое внимание должно уделяться псориатической ониходистрофии, которая является одним из ранних клинических признаков псориатического артрита и требует особого терапевтического воздействия [Шарапова Г.Я., Короткий Н.Г., Молоденков М.Н., 1989, Милевская С.Г., 1991].

Наиболее распространенными методами терапии ПА является использование системных глюкокортикоидов, цитостатиков (метатрексат), нестероидные противовоспалительные средства, внутрисуставные инъекции кортикостероидных препаратов [С.Г. Лыкова, О.Б. Немчинова, О.С. Петренко, 2003 Маннанов А.М., Ходжаева С.М., Бабабекова Н.Б., Ибрагимова К.А., 2011, Лашииа И.Ю., Асеева Е.А., Соловьев С.К., 2000].

С учетом значительной эндогенной интоксикации, выявляемой у больных псориазом и ПА, разработаны методы терапии с применением детоксицирующих средств [Рахматов А.Б., Худжамбердыев О.А., 2009, Коротаяева Т. В., Насонов Е. Л., 2009].

Рахматов А.Б., и соавт., (2001) применяли у больных ПА диклофенак –натрия (Rivofarm) в суточной дозировке 200 мг (на 2 приема) в течение 20 дней, наряду с десенсибилизирующими и антигистаминными

препаратами. Проведенное лечение показало что препарат по эффективности не уступает метатрексату, оцениваемому традиционно как один из лучших в лечении ПА.

Башлыкова Т.М. (1976), основываясь на методе термографии, применяла при лечении больных ПА препараты метиндол (по 25мг 2-3 раза в день в течение 1,5-2 месяца), бруфен (по 200 мг 3-4 раза в день в течение 1,5-2 месяцев), румалон (по 1 мл внутримышечно через день, на курс лечения 20-25 инъекций).

Харамильо Паке Л.Ф. указал на целесообразность применения тактивина в комплексном лечении больных ПА (5 п/к инъекций ежедневно по 100мкг, затем каждые 7 дней в течение 6 месяцев) [HoehlerT., Marker-HermannE. ,2001,JacksonC.G. .2001].

Коротаева Т.В. и соавт (1991) рекомендовали назначать больным ПА плазмоферез и плазмофильтрацию, учитывая выявленные нарушения микроциркуляции, гемореологические расстройства, коррелирующие с показателями гемоциркуляции [Коротаева Т. В., Насонов Е. Л. ,2009].

Были также апробированы препараты синактен-депо и немисулид (Рахматов А.Б., Чиченина И.В., 1988, Рахматов А.Б., Солиев Т.С, Арифжанов К.Р., Шилина Т.А., 2001), особенно показанный при наличие сопутствующих гастропатий. Имеются сообщения об эффективности применения препаратов железа (оксиферрискорбон) [Шахтмейстер И.Я., Каменных Е.В., 1990] .

Кешилева Р.К. и соавт. (2010), применяли системные энзимные препараты – контаб, вобэнзим, которые представляют комбинацию натуральных высоко активных энзимов растительного и животного происхождения. Действуя системно, энзимы реализуют свое противовоспалительное действие, иммуномодулирующее и ангиопротективное действие [Гариб И.Ф, 2005, Рансбергер К, 2003, Насонова В.А., 2003]

В последние годы в связи с открытием повышения ФНО-6 ключевой терапевтической целью многих биологических противоревматических средств стали цитокины. К ним относят этанерцепт и инфликсимаб. Этанерцепт – генетически разработанный димер внеклеточного домена рецептора p75ФНО-6, который сливается с константной областью человеческого иммуноглобулина 1. В литературе имеются сообщения об эффективности применения этанерцепта при лечении псориаза [Kalso J.V., Jones R.T., Jungingers J.M., 2001, Mtase P.J., Gott B.S., Metz J., 2001]

Другой препарат – инфликсимаб, который весьма успешно используется с 1999 г для лечения ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилоартрита, начиная с 2005 г., стал использоваться в комплексном лечении ПА [Antoni C, Smolen J., 2003]. Отмечено положительное влияние препарата как на кожно-суставной синдром, так и на деструктивные поражения псориатического артрита, особенно псориатического дактилита и энтезопатии (воспаление в области надкостницы и связок), что является самой резистентной разновидностью патологических изменений, доставляющей большие страдания, чем даже боль [Krueger G., Lebowitz M., Gottlieb A.B., Mease A.J., 2002, Lacaille D, Stein H.B., Raboud J, Klinkhoff A.V., 2000].

Обычная базисная терапия (общепринятая терапия), подавляя воспалительные явления, не влияют на пролиферативные процессы, что быстро приводит к деформации суставов. Препарат особенно показан при спондилите, когда все традиционные средства остаются беспомощными.

Учитывая частое развитие метаболических изменений и холецистобилиарного синдрома у больных ПА, Рахматов А.Б., Кешилева Р.К. (2012) в комплекс лечения рекомендуют применение гепатопротекторов, в частности препарат Гепа-Мерц. Активными веществами препарата являются L-орнитин- L-аспартат (аминокислоты), которые обеспечивают конечную стадию метаболизма белка в печени и

способствуют восстановлению энергетического потенциала клетки. При назначении препарата Гепа-мерц учитывают индекс PASI, торпидность течения псориаза на фоне стандартной терапии, изменение биохимических показателей крови (АлТ, АсТ и др). Препарат назначают по 1 саше 3 раза в день в течение 20-30 дней. Авторы отмечают заметное снижение трансаминаз, уменьшение повышенного уровня мочевой кислоты, общего билирубина и щелочной фосфатазы, при этом на фоне позитивной динамики патологического процесса отмечается хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов [Рахматов А.Б. , 2009,2011,Аляви С,2009,Маннанов А.М., Ходжаева С.М.,Бабабекова Н.Б.,Ибрагимова К.А.,2011].

Обобщение результативности исторически укоренившихся методов лечения ПА и новых современных технологий позволило разработать алгоритм проведения этапных лечебно-профилактических мероприятий при резистентных формах артропатического псориаза, включающие на первых этапах 1.детоксицирующую терапию (энтеросгель, сорбекс, реосорбилакт), 2.устранение доминирующих сопутствующих поражений и системных проявлений псориаза и метаболических синдромов (антиоксиданты, гепатопротекторы, эубиотики). 3.применение симптомомодифицирующих препаратов (стандартные дозы НПВП :диклофенак –натрия, нимесулид, энтерококсид) или внутрисуставные инъекции ГКС. При неэффективности лечения до 2 месяцев от начала развития ПА применяют раннее и агрессивное лечение болезньюмодифицирующими препаратами (БМП: сульфасалазин, метотрексат, азатиоприн, лефлуномид), затем назначают иммунобиологические препараты (этанерцепт и инфликсимаб). При дальнейшем прогрессировании процесса и малой эффективности использованных средств применяют комбинированные схемы БМП, иммунобиологических препаратов и экстракорпоральных методов (гемосорбция, плазмоферез, хирургическое лечение) [Сызон О.О.,Степаненко

В.И.,2012LacailleD, SteinHB, RaboudJ, KlinkhoffAV. ,2009,AntoniC, SmolenJ. ,2003].

Таким образом, проблема профилактики и эффективного лечения псориаза и псориатического артрита остается чрезвычайно актуальной. Изучение особенностей липидного и пуринового обмена ,выяснение клинико-биохимических параллелий способствует оптимизации методов комплексной терапии и предотвратит развитие тяжелых форм псориатической болезни.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Краткая характеристика больных псориазом.

Перспективные клинические наблюдения проводились у 117 больных различными клиническими формами псориаза, получавших стационарное лечение в ТашОКВД и КБ№1 ТМА

Ретроспективные исследования проводили на материале архива ташкентского областного КВД в период 2010-2011г. Изучены истории болезни 250 больных, жителей городов и районов Ташкентской области, в возрасте от 20 лет.

2.2. Методы клинико-лабораторного обследования и контроля.

Клинический диагноз устанавливали на основании характерных высыпаний на коже: папулы, бляшки с типичной локализацией на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, а также определения специфических дерматологических феноменов – псориазической триады Ауспитца, изоморфной реакции Кебнера, точечной ониходистрофии. В оценке клинической картины придерживались общепринятой классификации с установлением стадии активности патологического процесса (прогрессивная, стационарная, регрессивная), а также типа заболевания в соответствии с сезонностью обострений.

Больным проводились общие клинические исследования: общий анализ крови, мочи, исследование кала на глистные инвазии, при необходимости исследование биохимических показателей крови, ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря. Проводили рентгенологическое исследование суставов, исследовали уровень глюкозы крови, содержание белка, АЛТ, АСТ, билирубина, уровень мочевины, креатинина, мочевого

кислоты, ревматоидный фактор (РФ), ревмапробы, ЛЕ-клетки. У всех больных исследовали серологические реакции крови на реакцию Вассермана. По показаниям больных псориазическим артритом обследовали на урогенитальные инфекции (хламидиоз).

2.3. Методы оценки активности псориазического процесса

Активность псориазического процесса и тяжесть воспалительных изменений оценивали с помощью специального стандартизированного индекса PASI (PsoriasisAreaandSeverityIndex) Оценка данного индекса позволяет определять также и эффективность проведенного лечения. По правилам индекс должен быть определен до, в процессе и в конце лечения. Необходимо указать, что данный индекс представлен целым числом от 0(отсутствие болезни) до 72(наиболее тяжелое течение псориаза) , когда оценивается не только площадь псориазического поражения, но и такие клинические признаки как эритема, интенсивность шелушения и инфильтрации (Рахматов А.Б., 2009)

Для определения индекса PASI тело пациента условно разделяют на 4 региона (ноги-40% общего покрова, туловище – 30%, руки- 20%, голова – 10%). Состояние каждого из этих отделов оценивают от 0 до 6 баллов в зависимости от степени поражения:

0% оцениваемой области – 0 баллов
Меньше 10% оцениваемой области - 1 балл
10-29% оцениваемой области – 2 балла
30-49% оцениваемой области -3 балла
50-69%оцениваемой области – 4 баллов
70-89%-оцениваемой области – 5 баллов
90-100%оцениваемой области – 6 баллов.

Далее оценивается отдельно интенсивность от 0 (отсутствие признака) до 4 (максимальная степень проявления) – каждого из 3 клинических признаков:

эритема, шелушение, инфильтрация. После этого для каждой области вычисляют свой индекс по формуле:

(эритема+шелушение+инфильтрация) x степень поражения x
весовой коэффициент области.

Весовой коэффициент области соответствует площади поверхности кожи : ноги – 0,4, туловище – 0,3, руки -0,2, голова 0,1. После подсчета индекса для четырех областей суммируют полученные показатели и получают суммарный индекс PASI (табл.2.1.)

Определение индекса PASI

Табл. 2.1.

область	эритема	шелушение	инфильтрация	Степень поражения	Весовой коэффициент	PASI
Голова	0-4	0-4	0-4	0-6	0,1	0-7,2
Руки	0-4	0-4	0-4	0-6	0,2	0-14,4
Туловище	0-4	0-4	0-4	0-6	0,3	0-21,6
ноги	0-4	0-4	0-4	0-6	0,4	0-28,8

Эффективность лечения оценивали по процентному уменьшению индекса PASI . Общепринятыми являются следующие сокращения:

PASI50 , PASI- 75, PASI-90, что соответствует снижению индекса на 50, 75, 90 процентов исходного соответственно. Снижение индекса до 75% является показателем достижения адекватного терапевтического эффекта.

При прогрессирующей стадии псориаза PASI обычно превышает 20-30 баллов, индексы эритемы и инфильтрации находятся в верхних пределах (2-4балла). Для стационарной стадии характерно более низкие показатели PASI – 15-20 баллов и более умеренные индексы эритемы, инфильтрации и шелушения.

Активность псориатического артрита определяли по классификации Бадокина В.В.,1995.

Диагностические критерии псориатического артрита

Табл.2.2.

Критерии	
1. Диагностические критерии:	
Псориатические высыпания на коже	+5
Псориаз ногтевых пластинок	+2
Псориаз кожи у родственников 1 степени родства	+1
Артрит дистальных межфаланговых суставов кистей	+5
Артрит 3 суставов одного и того же пальца	+5
Разнонаправленные подвывихи пальцев рук	+4
Ассиметричный хронический артрит	+2
Багрово-синюшное окрашивание кожи над пораженными суставами со слабой пальпаторной болезненностью	+5
Сосискообразная деформация пальцев стоп	+3
Параллелизм течения кожного и суставного синдрома	+4
Боль и утренняя скованность в любом отделе позвоночника, сохраняющаяся на протяжении не менее 3 месяцев	+1
Серонегативность по ревматоидному фактору (РФ)	+2
Акральный остеолиз	+5
Анкилоз дистальных м/ф суставов кистей и/или пл/ф	+5
Рентгенологические признаки определенного сакроилеита	+2
Синдесмосомы или паравертебральные оссификации	+4
2. Критерии исключения	
Отсутствие псориаза	-5
Серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ)	-5
Ревматоидные узелки	-5
Тофусы	-5
Тесная связь суставного синдрома с кишечной или урогенитальной инфекцией	-5

2.3. Методы лечения и контроля.

В соответствии с поставленными в работе задачами лечение больных псориазом и псориатическим артритом проводили в 2 группах сравнения в соответствии со «Стандартами диагностики и лечения больных кожными заболеваниями и ИППП» (2012). Всем больным в обеих группах назначали общее лечение традиционными препаратами : антигистаминные препараты, витамины группы В, витамины А, С, никотиновую кислоту; седативные, дезинтоксикационные препараты, при наличии сопутствующей патологии назначали симптоматические средства.

Наружное лечение проводили поэтапно в зависимости от стадии патологического процесса и распространенности высыпаний. В прогрессирующей стадии лечение начинали с 1-2кратного смазывания кожного покрова 2% салициловой мазью, ланолиновым кремом, 5% борной мазью с добавлением топических стероидных препаратов – целестодерм, синаflan, дермовейт, адвантан, кандидерм.

Лечение псориатического артрита (ПА) назначали базисные препараты разных групп: **нестероидные противовоспалительные средства (НПВС):** Индометацин 25 мг, Диклофенак 3,0 в/м, Ортофен 0,2мг, Диклоберл 3,0в/м. В более тяжелых случаях при неэффективности НПВП назначали Метатрексат по 25 мг, Циклофосфан 200мг в/с, Преднизолон, Сульфасалазин .

В группе сравнения, учитывая частое развитие метаболических изменений и холецистобилиарного синдрома у больных ПА, на фоне традиционной терапии назначали препарат Гепа-Мерц. Активными веществами препарата являются L-орнитин- L-аспартат (аминокислоты), которые обеспечивают конечную стадию метаболизма белка в печени и способствуют восстановлению энергетического потенциала клетки. При назначении препарата Гепа-мерц учитывают индекс PASI, торпидность течения псориаза на фоне стандартной терапии, изменение биохимических показателей крови (АлТ, АсТ и др). Препарат назначали первые 7-10 дней е/дн, в/в, по 2-3 мл на фи физрастворе, далее по 1 саше 3 раза в день в течение 20-30 дней или гранулят по 1 пакетику 1 раз в день [].

Эффективность лечения оценивали по динамике клинических проявлений, сокращению индекса PASI, а также на основании динамики биохимических показателей крови, уровня липидов и мочевой кислоты.

Отдаленные результаты оценивали по продолжительности ремиссии и числу рецидивов после окончания лечения в течение 2-3 лет наблюдения.

2.5. Методы статистической обработки

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента. Достоверными считали различия P меньше или равное 0,05, $P < 0,05$

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска поражения костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным ретроспективных исследований.

Для определения частоты выявления псориатической артропатии проводили ретроспективный анализ заболеваемости псориазом в Ташкентской области. Методом случайной выборки проанализированы 250 историй болезни жителей городов и сельских районов из архива Ташкентского областного КВД за 2010г. Больные были в возрасте 20-60 лет, дети и подростки в исследование не включали.

В числе больных женщин было 54,2% , мужчин 45,8%.

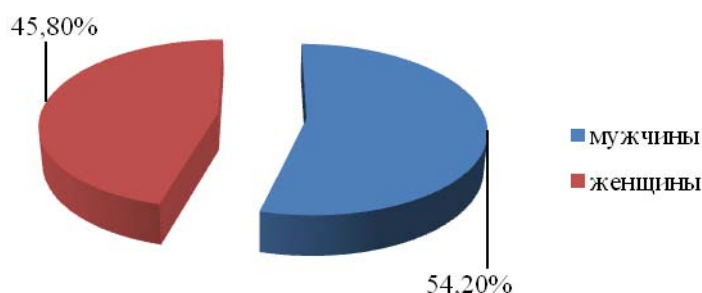


Рис.3.1. Половая структура больных псориазом по материалам ретроспективных исследований

Распределение больных по возрастным группам было примерно одинаковое. Большинство больных были в возрасте 20-29 лет – 37,5%, в возрасте 30-39 лет – 25,0%, 40-49 лет - 29,2%, старше 50 - 8,5% (Таб.1).

Возрастная структура больных псориазом

Табл.3.1

Возрастная группа	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	Старше 50 л
Процент	(37,5%)	25,0%	(29,2%)	8,5%



рис.3.2. Возрастная структура больных псориазом по материалам ретроспективных исследований

По профессиональной принадлежности больные распределялись следующим образом: рабочих было 35,4%, служащих 18,8%, домохозяек 14,6%, не имели работы 14,6% , студентов, инвалидов и пенсионеров 16,6%. В ряде случаев у лиц рабочих профессий провоцирующим фактором развития обострений псориаза мог служить контакт с горюче-смазочными веществами. Сведения о профессиональной принадлежности больных представлены в табл. 2.

Профессиональный состав больных псориазом

Табл.3.2.

раб.	служ.	д/Х	н/р	Студентов, пенсионеров и инвалидов.
(35,4%)	(18,8%)	(14,6%)	(14,6%)	(16,6%)

В отдельных случаях больные связывали начало заболевания или обострений с конкретными факторами, в том числе с погрешностями в питании и нарушении диеты, стрессовыми ситуациями, перенесенными респираторными и вирусными инфекциями, В 12,5% случаев у больных имели место случаи семейного псориаза у близких или дальних родственников. У 6,2% больных псориазический процесс протекал на фоне

различных соматических заболеваний. Однако в большинстве случаев 43,8% имело место сочетание нескольких причин. У 23,9% больных идентифицировать факторы риска не удалось (табл.3)

Некоторые предполагаемые причинные факторы псориаза

Табл. 3.3.

Причинные факторы не идентифицированы	22,9%
ОРЗ	4,2%
соматические болезни	6,2%
проф. и бытовые вредности	4,2%
пищевой фактор	6,2%
наследственность	12,5%
несколько причин	43,8%

Продолжительность болезни варьировала в широких пределах и колебалась от нескольких месяцев до 10 лет и более.

Продолжительность заболевания у больных псориазом

Табл.3.4

до года	1-2 г.	3-5 г.	6-10 г.	> 10
(6,3%)	(10,4%)	(22,9%)	(33,3%)	(27,1%)

Среди наблюдаемых нами больных у 12,5% было диагностированы заболевания щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, в том числе хронический гастрит - 6,2% и хронический холецистит (2,0%). У 8,3% больных отмечались хронические заболевания лор-органов - тонзиллит, гауморит; у 2,0% - гипертоническая болезнь, часто выявлялась

железодефицитная анемия (4,2%) , глистные инвазии, в том числе энтеробиоз (4,2%) и кишечный лямблиоз (2,0%). В 2,0% псориаз развивался на фоне сахарного диабета

Сопутствующие заболевания у больных псориазом

таб. 3.5

зоб	(12,5%)
хронический тонзиллит	(8,3%)
хронический гастрит	(6,2%)
железодефицитная анемия	(4,2%)
энтеробиоз	(4,2%)
кишечный лямблиоз	(2,0%)
гипертоническая болезнь	(2,0%)
сахарный диабет	(2,0%)
хронический холецистит	(2,0%)

Клинический диагноз устанавливали на основании типичной клинической картины, характерных высыпаний на коже: папул лентикулярного и нумулярного характера, бляшки, очаги ; с типичной локализацией на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, а также на основании выявления специфических дерматологических феноменов – псориазической триады Auspitz, изоморфной реакции Кебнера, точечной ониходистрофии. В оценке клинической картины придерживались общепринятой классификации с установлением стадии патологического процесса, клинической разновидности, типа в зависимости от сезонности обострений.

Структура клинических форм псориаза

Табл.3.6

Клиническая форма псориаза	Частота встречаемости
----------------------------	-----------------------

Распространенный (вульгарный)	(85,4%)
каплевидный	(1,9%)
интертригинозный	(3,4%)
экссудативный	(14,1%)
Ограниченный (бляшечный)	(10,4%)
ладонно- подошвенный	(22,1%)
Себорейный	(12,1%)
Пустулезный	(3,4%)
Псориатическая эритродермия	(7,7%)
Артропатический псориаз	14,0%

**Показатели активности псориатического процесса в зависимости от
клинической стадии течения псориаза**

Табл. 3.7.

прогрессирующая		стационарная	
Клинические признаки	Число Б-х	Клинические признаки	Число Б-х
Появление новых элементов, нарастание количества и площади пораженных участков, усиление гиперкератоза, выраженная положительная триада Ауспитца, феномен Кебнера	(85,4%)	Стабилизация патологического процесса, выраженный гиперкератоз, инфильтрация в области папул, бляшек и очагов, Положительная трада Ауспитца	(14,5%)

Распределение больных псориазом в зависимости от сезонности

Табл.3.8.

зимний	летний	Смешанный
39%	46%	15%

У подавляющего большинства больных отмечался распространенный вульгарный псориаз, при этом в процесс в особенности при длительном течении вовлекались большие участки кожи на туловище, конечностях, волосистой части головы.

Ограниченное поражение в виде немногочисленных псориазных бляшек отмечалось реже, однако следует отметить, что относительно высокой частотой встречается в последние годы ладонно-подошвенная форма псориаза, в особенности у женщин в возрасте 30-50 лет. При этом более половины пациенток предъявляют жалобы на болезненность и ограничение движений в 1 или нескольких суставах.

Изолированное или сочетанное поражение кожи волосистой части головы также значительно увеличилось в структуре псориазных манифестаций. В целом себорейный псориаз отмечался у 12,1% больных. У большинства больных псориазный процесс сопровождался различными ониходистрофиями, в целом – 11 больных имели моно- или полисимптомное поражение ногтевых пластинок пальцев кистей и стоп, в том числе точечную ониходистрофию типа «енапертска», а также изменения в виде онихогрифоза и онихолизиса.

Участились случаи тяжелого течения псориаза в виде псориазной эритродермии, пустулезного и экссудативного псориаза, а также псориазной артропатии. Установлено, что одной из наиболее важных причин, способствующих развитию тяжелых осложнений и клинических разновидностей псориаза, является нерациональная терапия раздражающими наружными средствами, лечение иммуносупрессивными препаратами и кортикостероидными средствами, а также ПУВА-терапия.

Фотохимиотерапия пользуется наибольшей популярностью в лечении ряда дерматозов, однако отмечено снижение эффективности ПУВА-терапии, развитием фототоксических реакций в связи с передозировкой фотосенсибилизаторов и ятрогенных осложнений со стороны гепатобилиарной и эндокринной системы. Негативное влияние ФТХ может усугубляться канцерогенным эффектом в особенности в условиях аридного климата Узбекистана. В связи с этим представляло интерес разделение пациентов в зависимости от вида и объема получаемого ранее лечения и его эффективности.

Большинство больных в прошлом получали фотохимиотерапию (ПУВА) по стандартной методике. Фотосенсибилизирующие препараты – псорален, меланоцил назначали за 2 часа до сеанса облучения в виде таблеток. Дозу фотосенсибилизаторов рассчитывали в соответствии с существующими нормативами.

Продолжительность болезни у больных псориазом составляла от нескольких месяцев до 8 лет и более. Небольшая давность болезни - до 1 года отмечалась у 16 % больных КПЛ, у 7% больных псориазом. В основном это были лица с дебютом заболевания и обычным течением процесса. У части больных отмечалось затяжное течение, неполные ремиссии, обострения процесса на фоне получаемого лечения, осложнения лечения с последующим обострением.

В большинстве случаев отмечалось хронически-рецидивирующее течение. Здесь у 36% больных отмечались редкие обострения 1 раз в год, 1 раз в 2-3 года. Частые обострения -2-3 раза в год – отмечались у 46% больных.

С увеличением срока заболевания чаще возникали ятрогенные осложнения, в том числе в связи с нерациональным использованием аллопатических и физиотерапевтических методов и ГКС. Чаще отмечалось затяжное течение, устойчивость к терапии, увеличивалась частота рецидивов, продолжительность стационарного лечения.

При сравнении результатов ранее получаемого лечения установлено, что ятрогенные осложнения в анамнезе в целом отмечались в 16,8%. Со стороны кожи наиболее часто возникали аллергические лекарственные дерматиты, а также УФО- дерматиты после ПУВА, синдром отмены ГКС, пиодермии, реже – эритродермия. Со стороны соматического статуса отмечались – транзиторная гипертония, гипертонические кризы, дисфункции ЖКТ. Противопоказания к ПУВА-терапии были у 77 пациентов (возраст, ГБ, перенесенный гепатит, онкологический риск), в том числе летний тип псориаза.

Следует отметить, что при назначении ПУВА-терапии увеличивается частота методологических погрешностей (несоответствие дозы фотосенсибилизаторов, подмена селективной методикой без учета длины волны УФО, типа кожи и др). Наряду с искусственными дерматитами возникают «обострения на фоне обострения», вероятно ввиду неполноценности УФО дозирования. Это приводит к замене метода часто с назначением системной стероидной терапии.

Изменение плана лечения в связи с неэффективностью или осложнениями в целом отмечались у 43 больных, в том числе у 27 с применением ГКС. У 9 из них отмечался синдром отмены и стероидная зависимость. Псориатическая артопатия отмечалась у 35 больных, что составило 14%. Псориатический артрит чаще развивался у больных с распространенными, часто рецидивирующими формами псориаза с летним и/или смешанным типом сезонности, у больных с эритродермией и пустулезной формой псориаза.

Частота возникновения псориатического артрита у больных псориазом

Табл.3.9.

Клинические симптомы	Число больных	Частота развития псориатического
----------------------	---------------	----------------------------------

распространенных и ограниченных форм псориаза		артрита
Распространенный	213 (85,2 %)	24
ограниченный	37(14,8%)	11
вульгарный	92(36,8%)	8
каплевидный	5 (1,9%)	-
интертригинозный	8 (3,2%)	2
экссудативный	23(9,2%)	6
бляшечный	17 (6,8%)	4
ладонно-подошвенный	22(8,8%)	5
Себорейный	12(4,8%)	-
Пустулезный	8(3,2%)	4
Псориатическая эритродермия	12(4,8%)	6
Артропатический псориаз	14,0%	35
Псориатическая ониходистрофия		27

Артропатический псориаз, установленный на основании результатов комплексного клиничко- рентгенологического обследования , был диагностирован только у 35 больных , что составило 14,0%. Однако , по данным историй болезни, жалобы на периодические боли в суставах и чувство скованности отмечали 62 больных (24,8%). Большинство больных не получало специализированного лечения суставного синдрома.

Таким образом, результаты ретроспективного анализа свидетельствуют, что в структуре псориаза преобладают распространенные хронически-рецидивирующие формы заболевания, часто сочетающиеся с разнообразными заболеваниями внутренних органов. При рентгенологическом обследовании артропатия чаще выявляется при распространенных формах псориаза с длительным сроком болезни, а также

у всех больных эритродермией, однако частота выявления случаев артропатии при ограниченных формах незначительно ниже. В то же время, у большинства больных отмечались разнообразные ониходистрофии, что считается ранним прогностическим признаком артропатии. Это указывает на необходимость проведения рентгенологического обследования уже на начальных этапах болезни, в том числе при ограниченных формах заболевания, и в особенности при наличии ониходистрофии. Высокая частота выявления патологии желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, сердечно-сосудистых нарушений свидетельствует о возможности метаболических нарушений у больных псориатической болезнью, что требует детального изучения и терапевтической коррекции.

3.2. Соотношение клинических проявлений кожного и суставного синдромов у больных псориазом и псориатическим артритом

Согласно бытующим ранее представлениям ПА формируется как осложнение тяжело протекающих форм псориаза и развивается на фоне имеющихся кожных высыпаний, что доказывает несомненный характер системных патологических изменений. Однако в результате многочисленных международных исследований было установлено, на фоне кожных эффоресценций ПА развивается лишь у 50-65% , у 8-10% отмечается одномоментное поражение кожи и суставов, а в 15-25% случаев суставной синдром превалирует над кожными проявлениями [Бадокин В.В., 1993, Беляев Г. М., Рижко П.П., 2005, EshedI., VollowM.,etal.,2007].

Выяснение особенностей клинических взаимоотношений и сочетания вариантов кожно-суставных изменений у больных псориазом способствует разработке более точных диагностических критериев дерматоза и ПА, определению факторов риска прогрессивного течения и позволит разработать оптимальные схемы профилактики и лечения.

Под наблюдением было 117 больных псориазом, из них у 60 был установлен псориатический артрит (ПА). Проведен сравнительный анализ особенностей клинического течения и факторов риска у 57 больных псориазом и у 60 больных с ПА.

Большинство больных псориазом было в возрасте 20-29 лет (Таб.3.2.1). Средний возраст больных составил 33,1+ 3,4 лет. Мужчин было 31(54,4+6,6%) , женщин -26 (45,6+6,6%). По возрасту и полу больные распределялись следующим образом: в возрасте 20-29 лет женщин было 18,1%, мужчин – 33,4%, в возрасте 30-39 лет мужчин было – 14%, женщин- 7%, в возрасте 40-49 мужчин было 3,3%, женщины составили 5,3%, , в возрасте старше 50 лет преобладали женщины 5,3% (мужчин было 3,6%).

Возрастная структура больных псориазом

Табл. 3.2.1.

	20-29лет	30-39лет	40-49лет	Старше 50 лет
Мужчины	33,4%	14%	3,3%-	3,6%
Женщины	28,1%	7%	5,3%	5,3%
всего	61,5%	21,0%	8,6%	8,9%

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что хронический тонзиллит наблюдался у 8 (14,0+4,6%), хронический гепатит – у 3(5,3+0,3,0%), хронический холецистит у 5(8,8%+3,7%), лямблиоз – у 2(3,5+2,4%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 6(10,5+4,1%), заболевания сердечно-сосудистой системы – у 4 (10,3+4,9%).

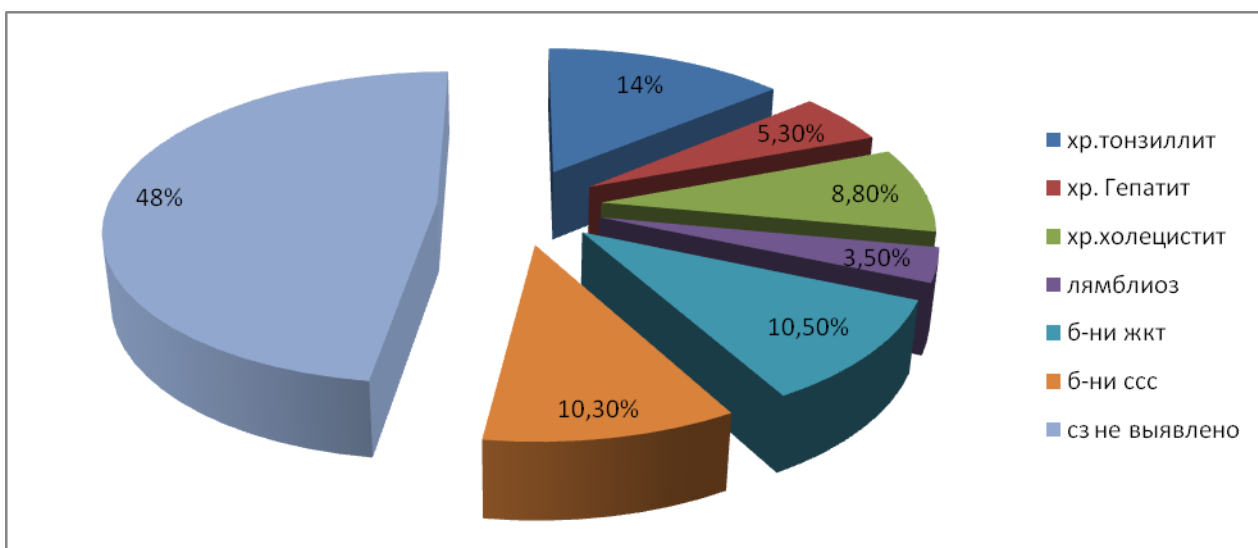


Рис .3.2.1. Структура сопутствующих заболеваний у больных псориазом

Таким образом, у 52% больных псориазом развивался и сочетался с различными сопутствующими заболеваниями, что может являться фактором риска развития более тяжелых проявлений псориатической болезни.

Продолжительность болезни, характер и частота обострений, изменение клинической картины в период последнего обострения могут расцениваться как факторы прогрессивного течения псориаза и подлежат тщательному анализу.

Длительность заболевания от 1 до 4 лет отмечалась у 19,3% мужчин и у стольких же женщин. Продолжительность болезни 5-9-10-14 лет в целом составила среди мужчин 29,8% и среди женщин 12,3%, давность болезни 15-19 лет среди мужчин составила 3,5%, среди женщин – 5,3%. Очень высокая продолжительность болезни от 20 до 24 лет отмечалась у 1,8% мужчин и 1,8% женщин, свыше 25 лет страдали псориазом 4% больных.

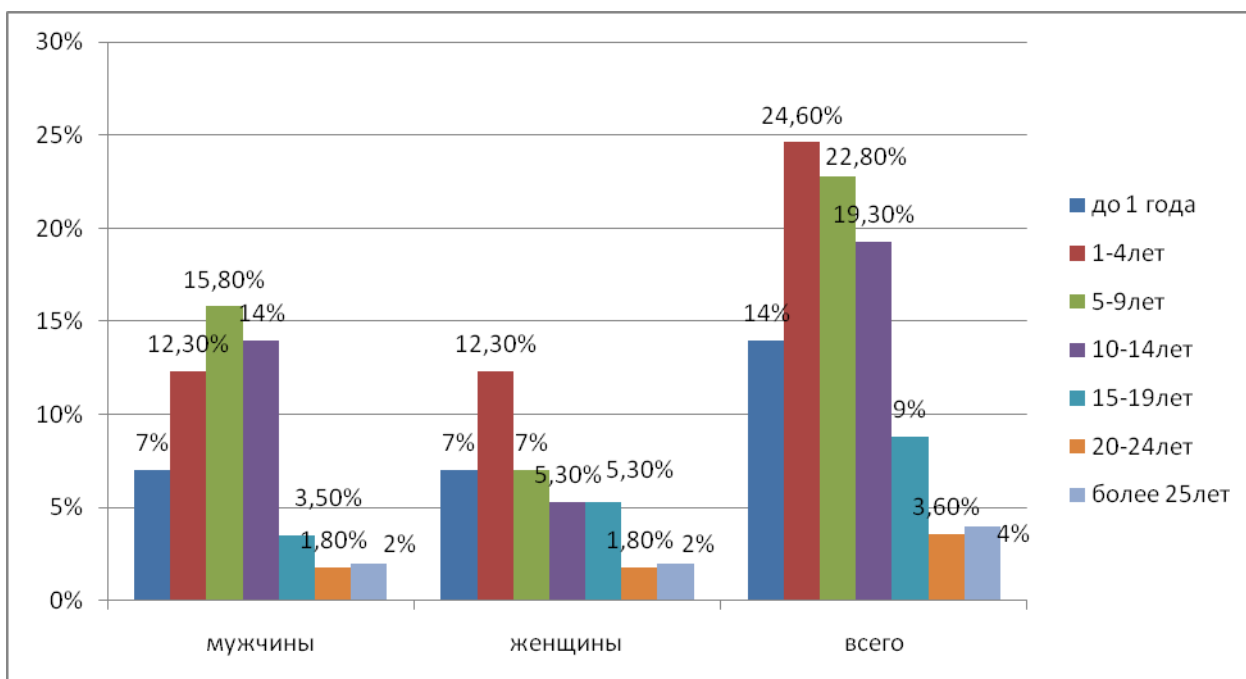


Рис. 3.2.2. Распределение больных псориазом в зависимости от пола и давности патологического процесса.

Клинический диагноз устанавливали на основании типичной клинической картины, характерных высыпаний на коже: папул лентикулярного и нумулярного характера, бляшек и очагов; с типичной локализацией на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, а также на основании выявления специфических дерматологических феноменов – псориатической триады Ауспитца, изоморфной реакции Кебнера, точечной ониходистрофии и др. В оценке клинической картины придерживались общепринятой классификации с установлением стадии патологического процесса, клинической разновидности, типа в зависимости от сезонности обострений

Большинство больных (98,9%) находились в прогрессирующей стадии псориаза в связи с чем были госпитализированы в стационар ТашОКВД.

Первичный элемент представлен плоской воспалительной папулой размером 0,4-0,5 см, округлой формы, которая постепенно

увеличиваясь за счет периферического роста, превращается в более крупные высыпания нумулярного характера, а также бляшки и очаги различного размера и конфигурации. Папулы розовато-красного цвета, по периферии заметна ярко-красная каемка (симптом Пильнова). Свежие высыпания также имеют более яркое красное окрашивание, со временем они покрываются сухими рыхлыми, легко спадающими серебристо-белыми чешуйками.

Очаги поражения имели типичную локализацию, по частоте вовлечения в патологический процесс как в начале обострения (первичная локализация), так и в процессе его развития (вторичная локализация) наиболее частой локализация приходится на туловище и верхние конечности. Более 70% больных имели множественные очаги с поражением разных участков тела.

Локализация очагов поражения у больных псориазом в прогрессирующей стадии процесса.

Таблица 3.2.2.

локализация	первичная		вторичная	
	Число б-х абс	%	Число б-х, абс	%
Волосистая часть головы	12	21,1+5,4	21	36,8+6,4
Лицо, шея	6	10,5+4,1	27	47,4+6,6
Руки, ноги	32	56,1+6,6	57	100,0
туловище	33	57,9+6,5	57	100,0
Ладони, подошвы	6	10,5+4,1	27	47,4+6,6
Коленные суставы	16	28,1+6,0	42	73,7+5,8
Локтевые суставы	29	50,9+6,6	14	24,6+5,7
Множественная локализация	29	50,9+6,6	42	73,7 +5,33
Ногти	6	10,5+4,1	27	47,4+6,6

Для прогрессивной стадии псориаза характерен положительный феномен Кебнера (изоморфная реакция). Положительный симптом Кебнера проявлялся линейным расположением папул на местах повышенного трения, расчесов, инъекций, повторяя очертания раздражения. Объясняется феномен Кебнера наличием резко выраженного гиперергического состояния, при котором даже видимо здоровая кожа находится в состоянии готовности к воспалительной реакции. Малейшее, даже физиологически нормальное раздражение, сопровождается образованием папул.

При себорейной форме псориаза папулы и бляшки расположенные на волосистой части головы, в большей степени концентрировались на границе в области лба (псориатическая корона), в области ушных раковин, заушной области. При этом в области поражения не отмечалось атрофии и выпадения волос. Обильное шелушение, имеющее вид «перхоти» являлось одной из наиболее частых причин обращения пациентов к врачу.

Поражение ладоней и подошв отмечалось у больных распространенными формами псориаза, в особенности у больных пустулезным псориазом и псориатической эритродермией и сочеталось с различными видами ониходистрофии. Очаги инфильтрации характеризовались четкими границами, розовато-красной окраской, с выраженным шелушением, лихенификацией, трещинами.

Ониходистрофия отмечалась у 6 больных, в том числе у 3 отмечался онихолизис, у 4 точечная ониходистрофия («симптом наперстка»).

Псориатическая эритродермия отмечалась у 4 больных, как правило в результате нерационального местного лечения раздражающими препаратами, а также при значительных нарушениях питания.

Структура клинических форм псориаза

Табл. 3.2.3.

распространенный					
вульгарный	экссудативный	эритродермия	пустулезный	бляшечный	Себорейный
32	4	4	2	8	7

У 15 больных процесс носил ограниченный характер и локализовался в области туловища, голени в виде немногочисленных бляшек округлой формы, размером от 3х4 см до 6х7 см, с характерным шелушением и положительной триадой Ауспитца. У 7 пациентов отмечалось изолированное поражение только волосистой части головы (себорейная форма псориаза). У 32 больных (%) процесс был распространенным.

Для объективной оценки тяжести псориатического процесса , а также для последующей оценки динамики клинических проявлений и мониторинга эффективности терапии , учитывали индекс PASI с определением размеров очагов, интенсивности инфильтрации, шелушения, окраски псориатических элементов. За максимальный индекс принимали PASI, равный 72. Легкую степень псориаза оценивали как 0-10, среднюю – 10-50, тяжелую – 50-70 баллов. С целью выполнения поставленных в работе задач все больные были распределены в 2 группы, репрезентативные по основным группообразующим признакам, и в зависимости от предполагаемой впоследствии терапии.

В 1 группе сравнения до начала лечения отмечалось следующее распределение. У 19 больных псориаз характеризовался умеренно выраженной инфильтрацией, шелушением и розовым окрашиванием бляшек. У 25 человек эти симптомы проявлялись средней степенью тяжести и у 4 отмечалась значительная инфильтрация, обильное шелушение и ярко-розовая окраска элементов. Индекс PASI до лечения варьировал от 4 до 72 баллов, составляя в среднем при распространенной форме псориаза в прогрессирующей стадии 34,8±2,1 балла, в стационарной стадии- 23,7±2,4 балла и в группе больных с тяжелыми формами псориаза 53,8±6,8

Во 2 группе сравнения у 5 больных псориазные очаги характеризовались умеренно выраженной инфильтрацией, шелушением и розовым окашиванием бляшек. У 17 больных эти симптомы проявлялись средней степенью тяжести и у 12 была выраженная инфильтрация кожи, обильное шелушение и яркая розово-синюшная окраска элементов, а также изменения в суставах. Значения индекса PASI до лечения колебались от 10,8 до 72 балла, составляя в среднем при распространенной форме псориаза в прогрессирующей стадии $32,0 \pm 2,7$, в стационарной стадии – $30,3 \pm 4,4$ балла и в группе с тяжелыми формами пустулезного, артропатического и эритродермического псориаза $41,0 \pm 7,9$.

Показатели активности псориаза согласно индексу PASI

Табл.3.2.4.

Клиническая форма псориаза	1 группа (традиционная терапия)	2 группа (традиционная терапия + Гепе-Мерц)
Распространенный псориаз: -Прогрессирующая стадия	$34,8 \pm 2,1$	$32,0 \pm 2,7$
-Стационарная стадия	$23,7 \pm 2,4$	$30,3 \pm 4,4$
Тяжелые формы псориаза Артропатический, пустулезный, эритродермия)	$53,8 \pm 6,8$	$41,0 \pm 7,9$

При клинко - лабораторном обследовании установлены умеренные изменения гемограммы, выражающиеся в транзиторном увеличении количества лейкоцитов и повышении значений СОЭ до 16-19 мм/час. У части больных отмечалась умеренная анемия

Более выраженные изменения в общем анализе крови были выявлены при рецидивирующих, распространенных формах псориаза с торпидностью с проводимой терапии и частыми рецидивами.

Таким образом, среди больных псориазом преобладают лица среднего возраста с распространенными типичными поражениями кожи туловища, конечностей, волосистой части головы, с длительным хронически-рецидивирующим течением и частыми рецидивами



Рис.3.2.3 Больной Д., 34 г., распространенный псориаз, стационарная стадия, зимний тип



Рис. 3.2.4. Множественные лентикулярные папулы на коже туловища у больного прогрессивной стадией вульгарного псориаза. Феномен Кебнера



Рис.3.2.5. Больной Р., 25 лет , Псориаз вульгарный, прогрессивная форма, летний тип. Множественные папулы, бляшки, обширное поражение туловища, конечностей



Рис 3.2.6. Себорейный псориаз. «Псориатическая корона»

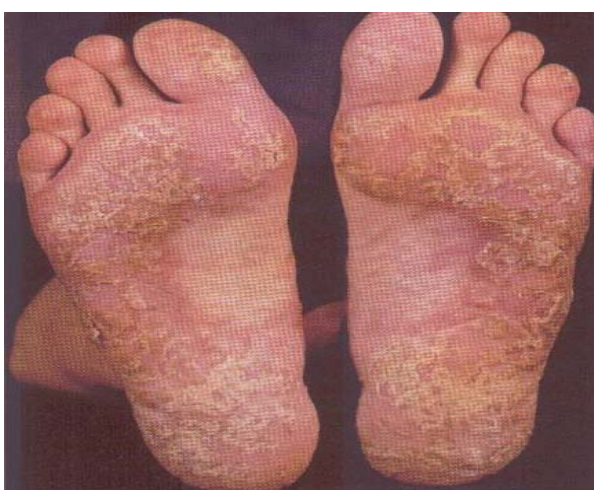


Рис.3.2.7. Ладонно-подошвенный псориаз

Важное значение в возникновении и распространении псориаза имеют средовые факторы риска.

Психо-эмоциональные стрессовые состояния явились основной причиной обострения у 7(12,3+4,3%) больных. Возникновение и обострение псориаза может спровоцировать употребление алкоголя. Алкогольная интоксикация способствует генерализации процесса, возникновению осложнений, укорочению ремиссий. Пристрастие к алкоголю ограничивает возможности лечения. Наиболее часто, 16 больных (28,1+6,0%) возникновению первичных псориатических элементов и обострению кожного процесса предшествуют хронические инфекционные заболевания и острые респираторные вирусные инфекции.

Средовые факторы, провоцирующие псориаз и его обострения.

Таблица 3.2.5.

Провоцирующие факторы	Начало заболевания		Обострения заболевания	
	Число б-х, абс	%	Число б-х, абс	%
Стрессовые состояния, нервно-психические травмы	3	5,3+3,0	7	12,3+4,3
Инфекционные заболевания	5	8,8+3,7	16	28,1+6,0
Физические травмы и травматизация кожи	5	8,8+3,7	3	5,3+3,0
Гормональные изменения при беременности, родах, вскармливании, в подростковом и климактерическом периоде	2	3,5+2,4	8	14,0+4,6
Переохлаждение	1	1,8+1,7	0	0
Интенсивная лекарственная терапия (иммуносупрессоры, фитопрепараты, наружные раздражающие средства)	2	3,5+2,4	4	7,0+4,3
Погрешности питания	6	10,5+4,1	5	8,8+3,7
Алкогольная интоксикация	1	1,8+1,7	4	7,0+4,3

Длительная инсоляция, перемена климата	5	8,8+3,7	7	12,3+4,3
Прочие факторы	27	47,4+6,6	3	5,3+3,0

Согласно данным литературы, при рецидивирующем течении процесса обострения чаще наступают осенью и зимой (зимняя форма болезни), однако в наших исследованиях 55,6% составляли больные со смешанным типом и 19,4% больные с неопределенным типом сезонности (рис. 3.2.8)

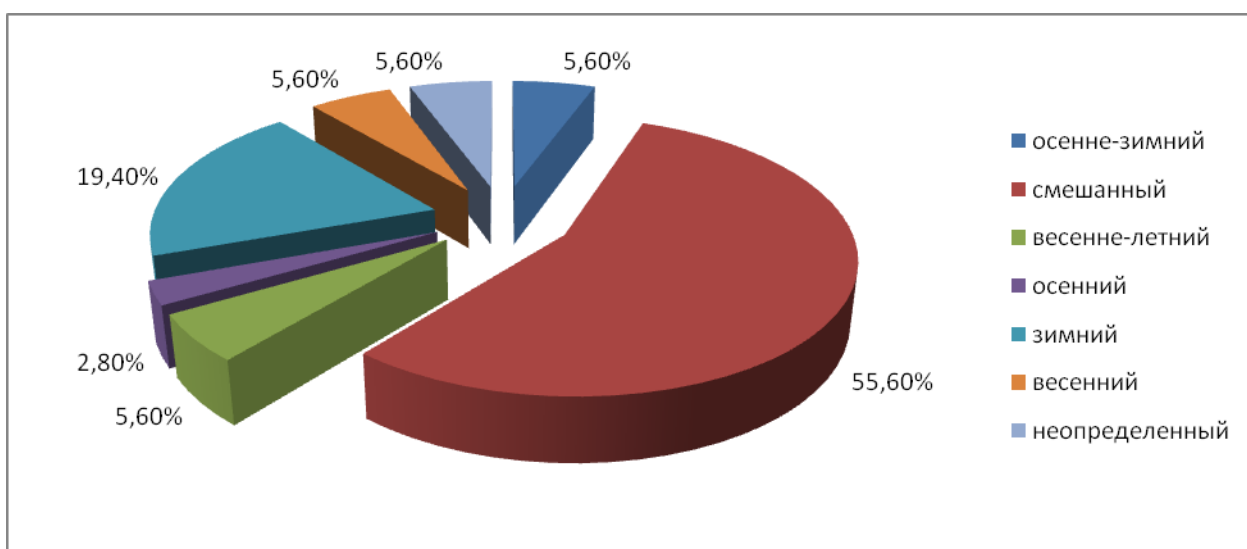


Рис.3.2.8. Распределение больных псориазом в зависимости от сезонности обострений

При осмотре больных клинически выраженной деформации суставов не выявлялось. Жалобы на боли в суставах периодически отмечали 4 больных с эритродермической и 2 с пустулезной формой псориаза. Рентгенологическое обследование суставов было проведено лишь 23 больным (40,4%), из них у 8 были выявлены псориатические изменения.

Таким образом, большинство больных было с типичными проявлениями распространенной и ограниченной формы псориаза, в активной стадии патологического процесса. Заболевание зачастую

сопровождалось выраженным дискомфортом в области кожи, а также различными функциональными нарушениями со стороны внутренних органов, желудочно-кишечного тракта, нервной системы. В структуре клинических форм псориаза возрастает число распространенных форм с поражением волосистой части головы, кожи туловища и конечностей с трансформацией в эритродермическое состояние. При целенаправленном рентгенологическом обследовании у 14% больных выявляются признаки псориазической артропатии, однако подобные исследования проводятся в среднем лишь у 40% больных псориазом, что не позволяет судить о реальной распространенности суставных поражений у больных псориазом.

Клинические проявления псориазической артропатии

Для сравнения проведены проспективные исследования у 60 больных псориазическим артритом, находящихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении 1 клиники ТМА.

Из числа больных клинические проявления псориаза на коже отмечались у 50 больных, у остальных высыпания на коже отсутствовали, однако в анамнезе были указания на псориаз, подтвержденный медицинскими документами. Среди больных с кожными симптомами 36 больных были с распространенной и ограниченной формой псориаза в стационарной стадии болезни, а также 14 больных с тяжелыми формами псориаза. В связи с этим целесообразно привести клиническую характеристику больных в зависимости от тяжести кожных симптомов.

Псориазический артрит выявлялся у 23(63,9±8,0%) мужчин и 13(36,1±8,0%) женщин со стационарной стадией псориаза. Средний возраст больных составил 35,9±2,4лет. В возрасте 20-29 лет заболевание чаще встречается у женщин, в возрасте 30-39 лет – мужчины (рис.3.2.9.)

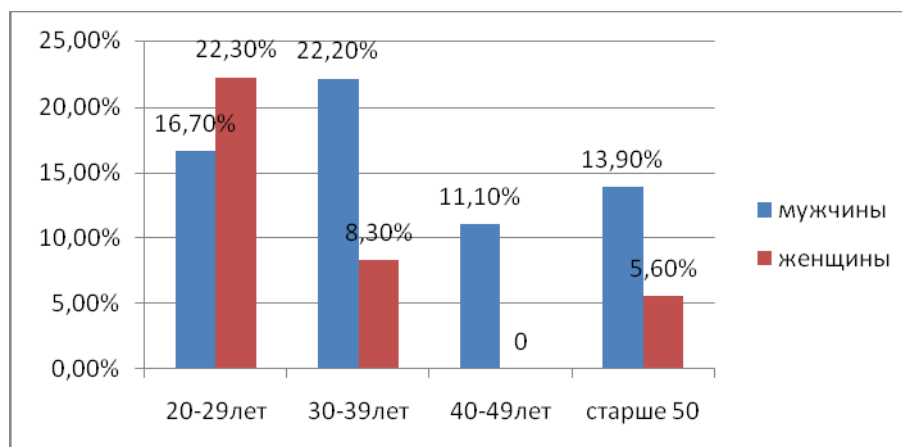


Рис.3.2.9. Распределение больных ПА со стационарной стадией псориаза по полу и возрасту

Клиническая картина псориаза в стационарной стадии по локализации и характеру первичных элементов существенно не отличалась, однако элементы были более блеклыми, по всей поверхности покрыты серебристо-белыми чешуйками. Псориатическая триада вызывалась только у 12 больных, не в полном объеме (1-2 симптома). Отмечалось частичное рассасывание папул и бляшек в 2 вариантах: 1) от центра к периферии и 2) по периферии. В первом случае очаги приобретают кольцевидную форму с небольшим западением в центральной части. Во втором случае вокруг элементов образуется небольшая депигментированная полоска различной ширины без атрофии (псевдоатрофический ободок Воронова). Феномен Кебнера не выявляется.

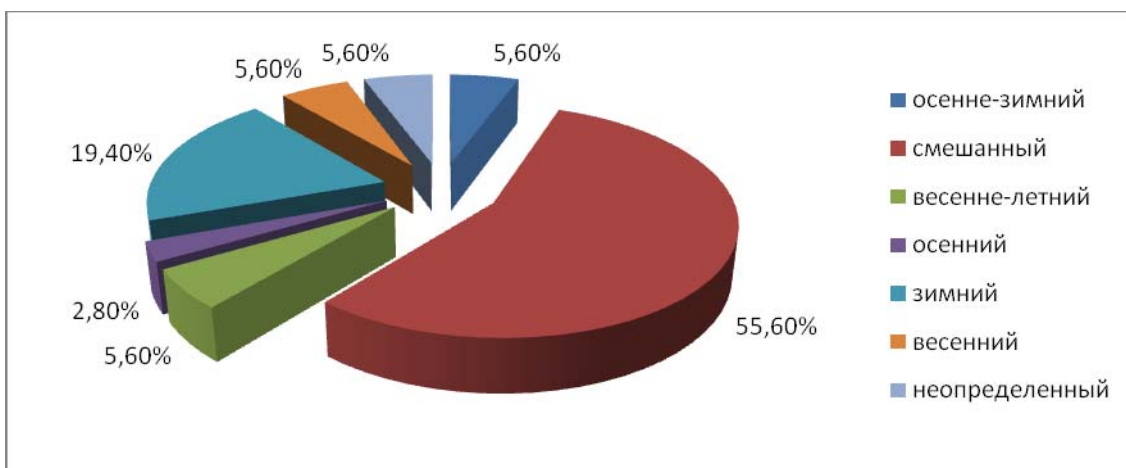
Большинство больных в этой группе – 29(80,6+6,6%) имели продолжительность заболевания от 1 до 24 лет. Непосредственной причиной развития и обострений псориаза стали различные инфекционные заболевания 6(16,7+6,2%), травматизация кожи – 5(13,9+5,8%), избыточная инсоляция – 5(13,9+5,8%) и другие.

Средовые и провоцирующие факторы у больных ПА и псориазом в стационарной стадии.

Табл. 3.2...

Провоцирующие факторы	Начало заболевания		Обострения заболевания	
	Число б-х,абс	%	Число б-х,абс	%
Стрессовые состояния, нервно-психические травмы	5	13,9+5,80	6	16,6+6,2
Инфекционные заболевания	5	13,9+5,8	10	27,8+7,5
Физические травмы и травматизация кожи	3	8,3+4,6	5	13,9+5,8
Гормональные изменения при беременности, родах, вскармливании, в подростковом и климактерическом периоде	1	2,8+2,7	5	13,9+5,8
Переохлаждение	0	0	0	0
Интенсивная лекарственная терапия (иммуносупрессоры, фитопрепараты, наружные раздражающие средства)	3	8,3+4,6	3	8,3+4,6
Погрешности питания	3	8,3+4,6	3	8,3+4,6
Алкогольная интоксикация	1	2,8+2,7	3	8,3+4,6
Длительная инсоляция, перемена климата	5	13,9+7,5	1	2,8+2,7
Прочие факторы	10	47,4+6,6	0	0

В течении псориаза выражена сезонность. Преобладали смешанный и неопределенный типы сезонности. Частота ремиссий от нескольких месяцев до нескольких лет.



Среди этих пациентов с обычными проявлениями кожного синдрома псориазический артрит протекал более доброкачественно.

У 14 пациентов с ПА кожный процесс прогрессировал и протекал в тяжелой распространенной форме в виде субэпидермического поражения кожи туловища, конечностей, с максимальным индексом PASI, транзиторным повышением температуры тела, недомоганием. Средний возраст больных в этой подгруппе составлял $41,9 \pm 3,9$ лет, средняя длительность заболевания составила $14,8 \pm 3,7$ лет. Мужчин было 64,3%, женщин 35,7%

У 5 больных отмечались пустулезные и экссудативные элементы, интертригинозные очаги в подмышечных и пахово-бедренных складках. У всех больных отмечалась ониходистрофия всех ногтевых пластинок кистей и стоп, обильное поражение волосистой части головы, пояснично-крестцовой области. Экссудативный псориаз чаще отмечался у лиц с избыточной массой тела, с наличием диабета или при сниженной функции щитовидной железы. При этом клиническая картина характеризуется нерезко выраженной инфильтрацией, нечеткими очертаниями элементов и очагов, с обильными слоистыми серозными или серозно-гнойными чешуйками, нехарактерными для типичного псориаза. Довольно часто у больных с экссудативным псориазом отмечалось мокнутие, больных беспокоил интенсивный зуд, что затрудняло диагностику. Локализация

очагов поражения на коже при экссудативном псориазе чаще располагались на конечностях и в крупных складках.

Важным прогностическим и диагностическим признаком ПА является ониходистрофия. У всех больных ПА были выявлены разнообразные формы ониходистрофий: у 73% - симптом наперстка, у 64% - симптом масляного пятна, онихолизис – у 47%, поперечные борозды – у 28% больных ПА.

Среди провоцирующих и отягчающих течение заболевания факторов пациенты чаще всего отмечают алкогольную интоксикацию, лечение кортикостероидами и цитостатиками.

Выраженность суставного синдрома оценивалась с помощью следующих признаков:

- локализация суставных поражений (внутрисуставные, периоститные)
- количество пораженных суставов (моноартрит, олигоартрит, полиартрит)
- симметричность поражений (симметричный, ассиметричный)
- клинико-анатомические варианты поражения суставного аппарата (периферическое – «сосискообразный палец», псевдоподагрический тип, поражение крупных суставов, центральное – бехтероподобная форма и др)
- рентгенологические данные
- Активность суставного синдрома (1,2,3 степень)
- функциональная активность пораженных суставов
- выраженность суставных проявлений (хроническая, генерализованная, латентная формы)

На момент обследования у 76% пациентов отмечались выраженные боли в суставах, а также в 100% случаях эритематозно-цианотическое окрашивание кожи в области воспаленных суставов. Хронический ассиметричный артрит был диагностирован у 82% пациентов, явления дактилита («палец-сосиска») – у 78%, поражение

большого пальца стопы – у 39% больных. Поражение трех мелких суставов одной кисти установлено у 71% больных, ассиметричный моноартрит дистального межфалангового сустава – у 92%, синдесмофиты (диагностированные с помощью МРТ и УЗД)- у 56%, синовииты- у 21%, тендовагиниты – у 47%, оститы- у 63%, подвывихи пальцев кистей- у 26% пациентов.

Соотношение клинико-диагностических критериев псориазического артрита

Табл. 3.2.6.

Клинические проявления суставного синдрома	% выявления
Выраженность болей в суставах	2,2+0,025
Выраженность скованности в суставах	2,55+0,02
Длительность скованности в суставах	2,35+0,01
Выраженность болей в позвоночнике	1,7,5+0,01
Длительность скованности в позвоночнике	1,1+0,03
Повышенная утомляемость	2,85+ 0,03
Суставной индекс	2,35+0,02
Определение силы сжатия, мм.рт.ст.	41,65+ 2,3
Число воспаленных суставов	2,1+ 0,03
Число болезненных суставов	2,4+0,01
СОЭ, мм/ч	24,45+2,5

Рентгенологические признаки псориазического артрита

Табл. 3.2.7.

Рентгенологические признаки	Клиническая форма псориаза П=60			Число больных Авс ,%
	Прогрессирующий	Стационарный	Без сыпи П=10	

	псориаз П=14	псориаз П=36		
Гонартроз	1(7,14%)	6(16,7%)	4(40%)	11 (18,3%)
Остеопороз	7(50,0%)	3(8,3%)	5(50%)	15 (25,0%)
Поражение м/ф сочленений кистей и стоп	2 (14,3%)	5(13,9%)	1(10%)	8 (13,3%)
Сакроилеит	3(21,4%)	7(19,4%)	2(20%)	12 (20,0%)
Коксартроз	2(14,3%)	7(19,4%)	2(20%)	11 (18,3%)
Полиартроз	5(35,7%)	8(22,2%)	1(10%)	14 (23,3%)

Основными рентгенологическими проявлениями ПА явились эрозивный артрит и анкилозирование дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, внутрисуставной и акральным остеолит. Чаще поражение суставов было асимметричным, при распространенном прогрессирующем псориазе, псориазической эритродермии и пустулезном псориазе чаще отмечалось 2 стороннее поражение (коксартроз, сакроилеит, дактилит). Характерно, что у большинства пациентов отмечался вторичный остеопороз, остеоартроз, просветления, а также паравертебральные оссификации, характерные для поражения позвоночника при ПА.

При углубленном клиническом обследовании у большинства больных с ПА были выявлены заболевания и дисфункции других органов, что позволяло думать о системности патологического процесса. Наиболее часто у больных выявлялись нарушения функции мочеполовой системы. На основании данных клинико-лабораторных исследований выявлялся пиелонефрит. Также часто обнаруживались заболевания ЖКТ и гепатобилиарной системы.

Сопутствующие заболевания у больных псориазическим артритом

Табл.3.2.8.

	Псориаз+ ПА
--	-------------

	П=60
Гипертоническая болезнь, ИБС	15(25,0%)
Нейроциркуляторная дистония	7(11,7%)
Реактивный гепатит	11(18,3%)
Гепатоз 1-2ст	7(11,7%)
Гепатохолецистит	21(35,0%)
Калькулезный холецистит	3(5,0%)
Пиелонефрит	16(26,7%)
Железодефицитная анемия	3(5,0%)

Лабораторные исследования показали : повышение СОЭ у 92% больных, гипохромная анемия – у 78%, лимфоцитоз – у 58%, серонегативность ревматоидного фактора у 98,5%, РФ в значениях (+) определялся у 5 больных, (++) – у 2, (+++) – у 1. Диспротеинемия отмечалась у 84%, повышение С-реактивного белка – у 15 больных (от + до 3+), повышение уровня серомукоида – у 63%.АСЛО – 12 больных в значении (250 – 413)

Таким образом, у больных псориазом тяжесть поражений кожи ассоциируется с длительностью заболевания, соматической отягощенностью и других факторов риска, и взаимосвязаны с проявлениями суставного синдрома. ПА достоверно установлен у 60(51,3%) больных псориазом. В 8,55% случаев псориазический артрит не сопровождается поражением кожи, у 31,6% (37 больных) развивался одновременно с кожной сыпью или на фоне предшествующего поражения, при назначении иммуносупрессивных препаратов, ГКС, при наличии других соматических заболеваний. У остальных пациентов псориазом поражение суставов предшествовало воспалению кожи в среднем на 7-9 лет. Рентгенологически выявляется асимметричный либо 2-сторонний эрозивный артрит, анкилоз дистальных межфаланговых суставов кистей/стоп, внутрисуставной и акральным остеолит, а также характерные изменения в позвоночнике (вторичный остеоартроз, кистовидные просветления и паравертебральная оссификация). Наиболее благоприятное

течение ограниченного псориаза чаще ассоциируется с развитием дистального или моноолигоартритического вариантов суставного синдрома с длительным сохранением функционального аппарата. При экссудативной, эритродермической и пустулезной формах псориаза развивается генерализованный артрит остеолитического и спондилоартритического вариантов быстро прогрессирующего течения. Наличие системных изменений у больных псориазом свидетельствует о возможности участия метаболических нарушений в патогенезе заболевания, что обуславливает необходимость изучения обменных показателей.

3.3. Состояние функций печени, липидного обмена у больных псориазом и псориазическим артритом с бессимптомной гиперурикемией.

Изучали биохимические показатели крови у больных псориазом. Исследован уровень липидов и ферментов печени. В целом у 81,6% больных отмечались сочетанные или изолированные нарушения содержания исследованных величин. Наиболее часто отмечались гипохолестеринемия, дислиппротеидемия, соответствующая 2а и 2б-типу по классификации Фредериксона, повышение активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и содержания билирубина (табл. 4.2.1.)

Уровень общего холестерина был повышен у 76,6% больных, ЛПНП – у 53,3%, КА – у 50,8%, триглицеридов- у 11,6%, ЛНОНП – у 5,8%.

У 55% больных диагностировано снижение содержания ЛПВП. Повышение сывороточных ферментов выявили у одной трети пациентов с наличием патологии пищеварительного тракта. Повышение уровня АЛТ, АСТ свидетельствует о цитолитическом синдроме, а содержание ГГТ, ЩФ связанного билирубина – о синдроме холестаза.

Представляет интерес изучение пуринового обмена у больных псориазом и ПА. Наряду с ожирением, артериальной гипертонией, дислипидемией и нарушением углеводного обмена, гиперурикемию (ГУ) относят к факторам риска развития сахарного диабета 2 типа или сердечно-сосудистых заболеваний. Считается, что ГУ является самостоятельной независимой детерминантой АГ и стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации, что указывает на необходимость коррекции ГУ аллопуринолом. Вместе с тем ряд исследователей свидетельствуют, что ГУ может быть самостоятельным, независимым атерогенным фактором развития коронарного синдрома. Имеются убедительные данные, что у людей с ГУ даже при отсутствии ожирения, АГ и атерогенных дислипидемий регистрировались достоверно более высокие показатели заболеваемости ИБС и смертности вследствие острого инфаркта миокарда. Установлено, что при некоторых заболеваниях в отличие от здоровых лиц с ГУ, задействованы механизмы стимуляции аллелей в кластере аполипопротеинов с 111, играющие важную роль в регуляции пуринового обмена. Эти же липопротеиды, являясь компонентами ЛПНП и ЛПВП, обеспечивают эфферентный и афферентный транспорт холестерина. Следовательно, между уровнем мочевой кислоты и содержанием липидов в крови существует взаимосвязь. Состояние липидного метаболизма у больных псориазом достаточно изучено (Рахматов А.Б., Кешилева), однако особенности пуринового обмена и изменение уровня МК у больных псориазом остается неизученными. В то же время связь псориаза с многочисленными соматическими заболеваниями несомненна, в связи с чем нарушение пуринового обмена, выражающееся в бессимптомной форме ГУ, может стать диагностическим и прогностическим фактором активности и тяжести псориатической болезни, в частности артропатического псориаза.

Одной из задач нашего исследования было изучение особенностей биохимических показателей у больных псориазом и ПА, анализ показателей липидного обмена и их корреляции с уровнем МК.

Биохимические показатели сыворотки крови у больных псориазом до лечения (М+м)

Табл. 3.2.1.

показатели	Контроль П=20	Больные псориазом П= 48	Больные ПА П= 69
МК, моль/л	268,4+15,3	401,7+155*	581,02+24,5*^
КН,мкмоль/л	66,8+4,2	76,3+3,98*	94,76+4,88*^
Мочевина,моль/л	5,6+0,2	4,55+0,32*	3,63+0,199*^
СКФ,мл/мин	99,6+7,3	107,9+3,2*	126?5+5,8*^
Глюкоза,моль/л	5,7+0,3	6,69+0,32*	7,92+0,29*^
АСТ, мкат/л	0,07+0,01	0,117+0,03*	0,146+0,06*^
АЛТ,мкат/л	0,08+0,01	0,119+0,05*	0,151+0,07*^
Билирубин общ, мкмоль/л	12,51+1,08	18,22+1,43*	24,3+2,19*^
Билирубин пр,мкмоль/л	3,58+0,22	5,93+0,58*	7,81+0,7*^
ЩФ,мкмоль/л	0,54+0,04	0,68++0,04*	0,88+0,05*^
Белок, г/л	80,61+4,7	67,13+3,4*	62,85+3,95*^
Общий холестерин, мм/л	5,26+0,26	5,77+0,32*	6,96+0,42*^
Триглицериды, мм/л	2,12+0,161	2,57+0,134*	3,1+0,13*^
ЛПНП, мм/л	3,11+0,14	4,03+0,33*	4,98+0,39*^
ЛПВП,мм/л	1,12+0,43	0,83+0,06*	0,71+0,06*^

Тимоловая проба,ЕД/л	1,24+0,12	1,58+0,17*	2,4+0,18*^
Гемоглобин,г/л	138,7+10,33	138,6+11,34*	145,3+11,49*^

Примечание : * - достоверно по отношению к контролю, ^ - достоверно по отношению к 1 группе.

Выраженность липидных нарушений коррелировала с тяжестью и длительностью заболевания, сопутствующими болезнями, наличием артропатий, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных дисфункций). Так, липидные нарушения у больных псориазом с длительностью болезни около 1 года и легкой степенью тяжести клинических проявлений были установлены в 25% случаев (от 32 больных), у больных со средней степенью тяжести у 44,7%, при тяжелом течении псориаза нарушения липидного обмена отмечается более чем у 62,5%. Длительность заболевания более 10 лет (при отсутствии при отсутствии корректирующей терапии) сопровождается нарушениями в липидном обмене у всех пациентов, в том числе молодых. Наибольшая корреляция выявлена между уровнем холестерина крови, длительностью заболевания и степенью поражения псориазическим процессом. Так с увеличением тяжести и длительности заболевания уровень холестерина крови повышался

Уровень общего холестерина крови в зависимости от длительности и тяжести псориаза.

Табл.3.2.2

Степень тяжести псориаза	Продолжительность болезни		
	До 1 года	От 1 года до 5 лет	6 лет и более
Легкая	4,3 +1,38	5,33+1,24*	5,8+1,48*
Средняя	5,39+1,04*	6,73+1,05*	7,78+1,24*

Тяжелая	6,12+1,34*	7,88+ 1,28*	8,18+1,42*
Контроль	4,22 +1,28		
Здоровые лица	Примечание: * - $p < 0,05$		

Таким образом, псориатическая болезнь сопровождается различными изменениями биохимических показателей, указывающих на нарушения липидного и пуринового обмена, что в большей степени характерно для распространенных и хронически-рецидивирующих форм заболевания и должно учитываться при разработке комплексных методов терапии. У больных с псориатическим артритом эти показатели были достоверно повышены как по отношению к контрольным данным здоровых доноров, так и по отношению к показателям у больных с псориазом без суставного синдрома.

Таким образом, ПА является не только тяжелой разновидностью псориаза, но и самостоятельным заболеванием с многочисленными системными поражениями и нарушениями углеводного, липидного, пуринововго обмена, которые могут возникать задолго до клинических манифестаций на коже. Изучение особенностей клинической картины и течения псориатической болезни, протекающей на фоне метаболических изменений, позволит обосновать методы коррекции обменных нарушений и совершенствовать профилактику тяжелых осложнений псориатической болезни.

ГЛАВА 4.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ГЕПА МЕРЦ С УЧЕТОМ ДИНАМИКИ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ.

Клиническую эффективность комплексной терапии псориаза и ПА оценивали у в 2 группах сравнения на основании динамики клинических проявлений в процессе лечения, а также по отдаленным результатам: длительности ремиссий и частоте обострений псориаза и ПА.

В 1 группе было 48 больных с псориатическим поражением кожи в прогрессирующей и стационарной стадии без клинических признаков поражения суставов. Больные получали традиционное лечение согласно стандартам МЗ РУз (2012).

Во второй группе было 69 больных, из них с кожно-суставными проявлениями псориаза- 50, только с суставным синдромом без поражения кожи – 10, с тяжелыми распространенными кожными поражениями в эритродермической и пустулезной форме псориаза без ПА (рентгенологическое обследование не проводилось), Наряду с традиционным лечением больные получали препарат Гепат-Мерц.

Согласно данным литературы, в последние годы отмечается выраженная тенденция роста заболеваний, связанных с нарушением пуринового обмена, которые характеризуются ГУ. Одной из причин бессимптомной ГУ являются изменения активности ксантинооксидазы – фермента, регулирующего уровень МК. Аллопуринол (блокатор ксантинооксидазы) подавляя образование МК, как и оксидантов, положительно влияет на функцию эндотелия и снижает риск формирования сосудистых нарушений. В механизмах нарушения пуринового обмена и

увеличения уровня МК в крови важное значение имеет угнетение активности ферментов орнитинового цикла в печени, для коррекции которой широко используют препарат Гепат-Мерц. (фирма Мерц, Германия). Препарат снижает уровень ОХ(общего холестерина), ТГ, ЛПНП- важных атерогенных факторов прогрессирования сосудистых нарушений, часто выявляемых у больных псориазом.

Влияние Гепат-Мерц на уровень МК у больных с бессимптомной ГУ при псориазе, в особенности при ассоциации кожно-суставных поражений,, а также при их сочетании с кардиоваскулярными и гепатобилиарными нарушениями, не изучено. В то же время наши данные позволяют констатировать взаимосвязанные изменения биохимических параметров крови, характеризующих липидный и пуриновый обмен, наличие гепатохолестатического синдрома и бессимптомной ГУ. Это обуславливает выбор препарата для комплексной терапии псориаза и ПА.

Препарат назначали по схеме: внутривенно по 2-3мл(10-15г) на физрастворе первые 7-10 дней ежедневно, далее гранулят по 1 пакетик 1 раз в сутки.

Для лечения ПА использованы стандартные методики базисной и экстренной терапии : больным назначали при легких и среднетяжелых формах препараты группы НПВС(индометацин по 25 мг, диклофенак 3,0В/м, ортофен 0,2 мг, диклоберл 3,0в/м). В затяжных , торпидных, тяжелых случаях – сульфасалазин, преднизолон, метатрексат, циклофосфан.

Ближайшие результаты лечения учитывали у 107 больных с кожными высыпаниями оценивали по изменениям индекса поражения кожи и суставов PASI. У 10 больных без кожного синдрома оценивали регресс суставных изменений по динамике жалоб и восстановлению конфигурации пораженных суставов.

За максимальный индекс принимали PASI, равный 72. Легкую степень псориаза оценивали как 0-10, среднюю – 10-50, тяжелую – 50-70 баллов. С целью выполнения поставленных в работе задач все больные были распределены в 2 группы, репрезентативные по основным группообразующим признакам, и в зависимости от предполагаемой впоследствии терапии.

В 1 группе сравнения до начала лечения отмечалось следующее распределение. У 19 больных псориаз характеризовался умеренно выраженной инфильтрацией, шелушением и розовым окрашиванием бляшек. У 25 человек эти симптомы проявлялись средней степенью тяжести и у 4 отмечалась значительная инфильтрация, обильное шелушение и ярко-розовая окраска элементов. Индекс PASI до лечения варьировал от 4 до 72 баллов, составляя в среднем при распространенной форме псориаза в прогрессирующей стадии $34,8 \pm 2,1$ балла, в стационарной стадии – $23,7 \pm 2,4$ балла и в группе больных с тяжелыми формами псориаза $53,8 \pm 6,8$

Во 2 группе сравнения у 5 больных псориатические очаги характеризовались умеренно выраженной инфильтрацией, шелушением и розовым окрашиванием бляшек. У 17 больных эти симптомы проявлялись средней степенью тяжести и у 12 была выраженная инфильтрация кожи, обильное шелушение и яркая розово-синюшная окраска элементов, а также изменения в суставах. Значения индекса PASI до лечения колебались от 10,8 до 72 балла, составляя в среднем при распространенной форме псориаза в прогрессирующей стадии $32,0 \pm 2,7$, в стационарной стадии – $30,3 \pm 4,4$ балла и в группе с тяжелыми формами пустулезного, артропатического и эритродермического псориаза $41,0 \pm 7,9$.

Показатели активности псориаза согласно индексу PASI

Табл.3.2.4.

Клиническая форма псориаза	1 группа (традиционная терапия)		2 группа (традиционная терапия + Гепе-Мерц)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Распространенный псориаз: -Прогрессирующая стадия	34,8+ 2,1	13,7+0,9*	32,0+2,7	1,3+0,9*
-Стационарная стадия	23,7+2,4	8,1+0,4*	30,3+4,4	1,8+0,5*
Тяжелые формы псориаза Артропатический, пустулезный, эритродермия)	53,8+6,8	12,6+4,0*	41,0+7,9	4,3+0,9*

Примечания: *- достоверно по отношению к показателям до лечения.

В процессе лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика кожного и суставного синдрома. Полный регресс высыпаний отмечался у 65% больных, клинически выраженное улучшение у 23,0% больных, неполная ремиссия с сохранением «дежурных» высыпаний в области локтей и коленных суставов отмечалось у 8,0% больных, в 4,0% случаев у больных отмечалось улучшение общего состояния, уменьшение болей в суставах, частичное сокращение площади поражения кожи до 37,0-50% исходного состояния.

Динамика показателей объективных и субъективных критериев ПА в процессе комплексной терапии с препаратом Гепе-Мерц.

Табл.4.2.

Клинические проявления суставного синдрома	% выявления
	Гепе-мерц
Выраженность болей в суставах	$\frac{2,1+0,06+}{0,75+0,03*}$

Выраженность скованности в суставах	<u>2,4+0,03</u> 0,63+0,01*
Длительность скованности в суставах	<u>2,3+0,01</u> 0,75+0,02*
Выраженность болей в позвоночнике	<u>1,52+0,02</u> 0,93+0,09
выраженностьскованности в позвоночнике	<u>1,44+0,01</u> 1,01+0,02
Повышенная утомляемость	<u>2,96+0,01</u> 1,03+0,05*
Определение силы сжатия, мм.рт.ст.	<u>41,4+2,09</u> 33,01+2,75
Число воспаленных суставов	<u>2,01+0,02</u> 1,96+0,04
Число болезненных суставов	<u>2,33+0,01</u> 0,61+0,02*
СОЭ, мм/ч	<u>23,5+1,27</u> 10,2+0,22*

Примечание: *-достоверность ($p < 0,05$) изменений показателей до(в числителе) и после(в знаменателе) лечения.

Более успешная динамика патологического процесса отмечалась при комплексной терапии с включением препарата Гепат-Мерц. Динамика клинических проявлений соответствовала восстановлению биохимических показателей крови. Это указывает на целесообразность применения препарата Гепат-Мерц у больных с псориазом, его распространенных формах ,а также у больных с псориатическим артритом.

Заключение

Псориазический артрит (ПА) - классическое заболевание, рассматриваемое на стыке дерматологии и ревматологии. За последние десятилетия распространенность ПА значительно возросла как в популяции, так и среди больных псориазом и составляет от 2-15% до 40%. В среднем ПА регистрируется практически у каждого пятого больного, чаще развивается у мужчин молодого возраста.

Механизм развития ПА остается нераскрытым, установлена роль генетических факторов, бактериальных, хламидийных инфекции, обсуждается негативное влияние ПУВА-терапии, кортикостероидной и цитостатической терапии, аутоиммунных процессов. ПА характеризуется выраженной гетерогенностью клинических проявлений. Установлено, что ПА развивается уже на фоне кожных проявлений псориаза у 50%-65% больных, у 8-10% наблюдается одномоментное поражение кожи у суставного аппарата, у 15-25,5% суставной синдром превалирует над кожными проявлениями заболевания. Большое значение придается ониходистрофии: считается, что они являются своеобразным пусковым механизмом вовлечения в патологический процесс суставного аппарата через сухожильные сочленения. В связи с этим возрастает диагностическая значимость псориазической ониходистрофии.

Клинические проявления ПА не ограничиваются только поражением опорно-двигательного аппарата и кожи. Значительно чаще, наблюдаются многочисленные системные проявления и метаболические нарушения, например, изменения углеводного, липидного, пуринового обмена, дислипидемия. Частота выявления гиперурикемии при ПА составляет от 5,6 до 32%. Доказано, что гиперурикемия ассоциирована с дислипидемией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом,

инсулинорезистентностью, ожирением и связанными с атеросклерозом сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, ПА является не только тяжелой разновидностью псориаза, но и самостоятельным заболеванием с многочисленными системными поражениями. Изучение особенностей клинической картины и течения псориазической болезни, протекающей на фоне МС, позволит обосновать методы коррекции обменных нарушений и совершенствовать профилактику тяжелых осложнений псориазической болезни.

Перспективные клинические наблюдения проводились у 117 больных различными клиническими формами псориаза, получавших стационарное лечение в ТашОКВД и КБ№1 ТМА и в ревматологическом отделении 1 клиники ТМА. Ретроспективные исследования проводили на материале архива ташкентского областного КВД в период 2010-2011г. Изучены истории болезни 250 больных, жителей городов и районов Ташкентской области, в возрасте от 20 лет.

Для определения частоты выявления псориазической артропатии проводили ретроспективный анализ. Методом случайной выборки проанализированы 250 историй болезни жителей городов и сельских районов из архива Ташкентского областного КВД за 2010г. Больные были в возрасте 20-60 лет, дети и подростки в исследование не включались.

У подавляющего большинства больных отмечался распространенный псориаз с локализацией на туловище, конечностях, волосистой части головы, в том числе вульгарный, интертригинозный, экссудативный, пустулезный. Ограниченное поражение отмечалось в виде бляшечного псориаза, участились случаи ладонно-подошвенного псориаза, в особенности у женщин в возрасте 30-50 лет. Себорейный псориаз установлен у 12,1% больных. У большинства больных отмечались различные ониходистрофии. Участились случаи тяжелого течения псориаза

в виде псориатической эритродермии, пустулезного и экссудативного псориаза, а также псориатической артропатии.

Псориатическая артропатия отмечалась у 35 больных, что составило 14%. Псориатический артрит чаще развивался у больных с распространенными, рецидивирующими формами псориаза с летним и/или смешанным типом сезонности, у больных с эритродермией и пустулезной формой псориаза. На фоне кожных эфлоресценций ПА развивался у 15 больных, у 8 отмечалось одномоментное поражение кожи и суставов, у остальных суставной синдром начинался за 2-6 лет до появления кожных эфлоресценций.

Мы наблюдали 117 больных псориазом, в том числе - 57 больных псориазом без признаков ПА и у 60 больных с ПА.

Проведен сравнительный анализ особенностей клинического течения и факторов риска. Большинство больных псориазом было в возрасте 20-29 лет. Средний возраст больных составил 33,1+ 3,4 лет. Мужчин было 31(54,4+6,6%) , женщин -26 (45,6+6,6%).

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что хронический тонзиллит наблюдался у 8 (14,0+4,6%), хронический гепатит – у 3(5,3+0,3,0%), хронический холецистит у 5(8,8%+3,7%), лямблиоз – у 2(3,5+2,4%), заболевания желудочно=кишечного тракта – у 6(10,5+4,1%), заболевания сердечно-сосудистой системы – у 4 (10,3+4,9%).

Таким образом, у 52% больных псориаз развивался и сочетался с различными сопутствующими заболеваниями, что может являться фактором риска развития более тяжелых проявлений псориатической болезни.

Продолжительность болезни, характер и частота обострений, изменение клинической картины в период последнего обострения могут расцениваться как факторы прогрессивного течения псориаза и подлежат тщательному анализу.

Длительность заболевания от 1 до 4 лет отмечалась у 19,3% мужчин и у стольких же женщин. Продолжительность болезни 5-9-10-14 лет в целом составила среди мужчин 29,8% и среди женщин 12,3%, давность болезни 15-19 лет среди мужчин составила 3,5%, среди женщин – 5,3%. Очень высокая продолжительность болезни от 20 до 24 лет отмечалась у 1,8% мужчин и 1,8% женщин, свыше 25 лет страдали псориазом 4% больных.

Большинство больных (98,9%) находились в прогрессирующей стадии псориаза в связи с чем были госпитализированы в стационар ТашОКВД.

Первичный элемент представлен плоской воспалительной папулой размером 0,4-0,5 см, округлой формы, которая постепенно увеличиваясь за счет периферического роста, превращается в более крупные высыпания нумулярного характера, а также бляшки и очаги различного размера и конфигурации. Папулы розовато-красного цвета, по периферии заметна ярко-красная каемка (симптом Пильнова). Свежие высыпания также имеют более яркое красное окрашивание, со временем они покрываются сухими рыхлыми, легко спадающими серебристо-белыми чешуйками.

Очаги поражения имели типичную локализацию, по частоте вовлечения в патологический процесс как в начале обострения (первичная локализация), так и в процессе его развития (вторичная локализация) наиболее частой локализация приходится на туловище и верхние конечности. Более 70% больных имели множественные очаги с поражением разных участков тела.

Для прогрессивной стадии псориаза характерен положительный феномен Кебнера (изоморфная реакция). Положительный симптом Кебнера проявлялся линейным расположением папул на местах повышенного трения, расчесов, инъекций, повторяя очертания раздражения. Объясняется феномен Кебнера наличием резко выраженного гиперергического состояния, при

котором даже видимо здоровая кожа находится в состоянии готовности к воспалительной реакции. Малейшее, даже физиологически нормальное раздражение, сопровождается образованием папул.

При себорейной форме псориаза папулы и бляшки расположенные на волосистой части головы, в большей степени концентрировались на границе в области лба (псориатическая корона), в области ушных раковин, заушной области. При этом в области поражения не отмечалось атрофии и выпадения волос. Обильное шелушение, имеющее вид «перхоти» являлось одной из наиболее частых причин обращения пациентов к врачу.

Поражение ладоней и подошв отмечалось у больных распространенными формами псориаза, в особенности у больных пустулезным псориазом и псориатической эритродермией и сочеталось с различными видами ониходистрофии. Очаги инфильтрации характеризовались четкими границами, розовато-красной окраской, с выраженным шелушением, лихенификацией, трещинами.

Ониходистрофия отмечалась у 6 больных, в том числе у 3 отмечался онихолизис, у 4 точечная ониходистрофия («симптом наперстка»).

Псориатическая эритродермия отмечалась у 4 больных, как правило в результате нерационального местного лечения раздражающими препаратами, а также при значительных нарушениях питания.

У 15 больных процесс носил ограниченный характер и локализовался в области туловища, голени в виде немногочисленных бляшек округлой формы, размером от 3х4 см до 6х7 см, с характерным шелушением и положительной триадой Ауспитца. У 7 пациентов отмечалось изолированное поражение только волосистой части головы (себорейная форма псориаза). У 32 больных (%) процесс был распространенным.

При клинко - лабораторном обследовании установлены умеренные изменения гемограммы, выражающееся в транзиторном

увеличении количества лейкоцитов и повышении значений СОЭ до 16-19 мм/час. У части больных отмечалась умеренная анемия

Более выраженные изменения в общем анализе крови были выявлены при рецидивирующих, распространенных формах псориаза с торпидностью с проводимой терапии и частыми рецидивами.

Таким образом, среди больных псориазом преобладают лица среднего возраста с распространенными типичными поражениями кожи туловища, конечностей, волосистой части головы, с длительным хронически-рецидивирующим течением и частыми рецидивами

Важное значение в возникновении и распространении псориаза имеют средовые факторы риска.

Психо-эмоциональные стрессовые состояния явились основной причиной обострения у 7(12,3+4,3%) больных. Возникновение и обострение псориаза может спровоцировать употребление алкоголя. Алкогольная интоксикация способствует генерализации процесса, возникновению осложнений, укорочению ремиссий. Пристрастие к алкоголю ограничивает возможности лечения. Наиболее часто, 16 больных (28,1+6,0%) возникновению первичных псориатических элементов и обострению кожного процесса предшествуют хронические инфекционные заболевания и острые респираторные вирусные инфекции.

При осмотре больных клинически выраженной деформации суставов не выявлялось. Жалобы на боли в суставах периодически отмечали 4 больных с эритродермической и пустулезной формой псориаза. Рентгенологическое обследование суставов было проведено лишь 23 больным (40,4%), из них у 8 были выявлены псориатические изменения.

Для сравнения проведены проспективные исследования у 60 больных псориатическим артритом, находящихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении 1 клиники ТМА.

Из числа больных клинические проявления псориаза на коже отмечались у 50 больных, у остальных высыпания на коже отсутствовали, однако в анамнезе были указания на псориаз, подтвержденные медицинскими документами. Среди больных с кожными симптомами 36 больных были с распространенной и ограниченной формой псориаза в стационарной стадии болезни, а также 14 больных с тяжелыми формами псориаза. В связи с этим целесообразно привести клиническую характеристику больных в зависимости от тяжести кожных симптомов.

Псориатический артрит выявлялся у 23(63,9+8,0%) мужчин и 13(36,1+8,0%) женщин со стационарной стадией псориаза. Средний возраст больных составил 35,9+2,4лет. В возрасте 20-29 лет заболевание чаще встречается у женщин, в возрасте 30-39 лет – мужчины

Клиническая картина псориаза в стационарной стадии по локализации и характеру первичных элементов существенно не отличалась. Большинство больных в этой группе – 29(80,6+6,6%) имели продолжительность заболевания от 1 до 24 лет. Непосредственной причиной развития и обострений псориаза стали различные инфекционные заболевания 6(16,7+6,2%), травматизация кожи – 5(13,9+5,8%), избыточная инсоляция – 5(13,9+5,8%) и другие.

Среди этих пациентов с обычными проявлениями кожного синдрома псориатический артрит протекал более доброкачественно.

У 14 пациентов с ПА кожный процесс прогрессировал и протекал в тяжелой распространенной форме в виде субэритродермического поражения кожи туловища, конечностей, с максимальным индексом PASI, транзиторным повышением температуры тела, недомоганием. Средний

возраст больных в этой подгруппе составлял 41,9±3,9 лет, средняя длительность заболевания составила 14,8±3,7 лет. Мужчин было 64,3%, женщин 35,7%. У 5 больных отмечались пустулезные и экссудативные элементы, интертригинозные очаги в подмышечных и пахово-бедренных складках. У всех больных отмечалась ониходистрофия всех ногтевых пластинок кистей и стоп, обильное поражение волосистой части головы, пояснично-крестцовой области. Экссудативный псориаз чаще отмечался у лиц с избыточной массой тела, с наличием диабета или при сниженной функции щитовидной железы. При этом клиническая картина характеризуется не резко выраженной инфильтрацией, нечеткими очертаниями элементов и очагов, с обильными слоистыми серозными или серозно-гнойными чешуйками, нехарактерными для типичного псориаза. Довольно часто у больных с экссудативным псориазом отмечалось мокнутие, больных беспокоил интенсивный зуд, что затрудняло диагностику. Локализация очагов поражения на коже при экссудативном псориазе чаще располагались на конечностях и в крупных складках.

Важным прогностическим и диагностическим признаком ПА является ониходистрофия. У всех больных ПА были выявлены разнообразные формы ониходистрофий: у 73% - симптом наперстка, у 64% - симптом масляного пятна, онихолизис – у 47%, поперечные борозды – у 28% больных ПА. Среди провоцирующих и отягчающих течение заболевания факторов пациенты чаще всего отмечают алкогольную интоксикацию, лечение кортикостероидами и цитостатиками. Активность ПА оценивали с помощью клинических критериев Бадюкина В.В., 1995.

На момент обследования у 76% пациентов отмечались выраженные боли в суставах, а также в 100% случаях эритематозно-цианотическое окрашивание кожи в области воспаленных суставов. Хронический ассиметричный артрит был диагностирован у 82% пациентов, явления дактилита («палец-сосиска») – у 78%, поражение

большого пальца стопы – у 39% больных. Поражение трех мелких суставов одной кисти установлено у 71% больных, ассиметричный моноартрит дистального межфалангового сустава – у 92%, синдесмофиты (диагностированные с помощью МРТ и УЗД)- у 56%, синовииты- у 21%, тендовагиниты – у 47%, оститы- у 63%, подвывихи пальцев кистей- у 26% пациентов.

При углубленном клиническом обследовании у большинства больных с ПА были выявлены заболевания и дисфункции других органов, что позволяло думать о системности патологического процесса. Наиболее часто у больных выявлялись нарушения функции мочеполовой системы. На основании данных клинико-лабораторных исследований выявлялся пиелонефрит. Также часто обнаруживались заболевания ЖКТ и гепатобилиарной системы. Основными рентгенологическими проявлениями ПА явились эрозивный артрит и анкилозирование дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, внутрисуставной и акральным остеолитом. Чаще поражение суставов было ассиметричным, при распространенном прогрессирующем псориазе, псориазической эритродермии и пустулезном псориазе чаще отмечалось 2 стороннее поражение (коксит, сакроилеит, дактилит). Характерно, что у большинства пациентов отмечался вторичный остеопороз, остеоартроз, просветления, а также паравертебральные оссификации, характерные для поражения позвоночника при ПА.

Таким образом, у больных псориазом тяжесть поражений кожи ассоциируется с длительностью заболевания, соматической отягощенностью и других факторов риска, и взаимосвязаны с проявлениями суставного синдрома. ПА достоверно установлен у 60(51,3%) больных псориазом. В 8,55% случаев псориазический артрит не сопровождается поражением кожи, у 31,6% (37 больных) развивался одновременно с кожной сыпью или на фоне предшествующего поражения,

при назначении иммуносупрессивных препаратов, ГКС, при наличии других соматических заболеваний. У остальных пациентов псориазом поражение суставов предшествовало воспалению кожи в среднем на 7-9 лет. Рентгенологически выявляется асимметричный либо 2-сторонний эрозивный артрит, анкилоз дистальных межфаланговых суставов кистей/стоп, внутрисуставной и акральным остеолитом, а также характерные изменения в позвоночнике (вторичный остеоартроз, кистовидные просветления и паравертебральная оссификация). Наиболее благоприятное течение ограниченного псориаза чаще ассоциируется с развитием дистального или моноолигоартритического вариантов суставного синдрома с длительным сохранением функционального аппарата. При экссудативной, эритродермической и пустулезной формах псориаза развивается генерализованный артрит остеолитического и спондилоартритического вариантов быстро прогрессирующего течения. Наличие системных изменений у больных псориазом свидетельствует о возможности участия метаболических нарушений в патогенезе заболевания, что обуславливает необходимость изучения обменных показателей.

Изучали биохимические показатели крови у больных псориазом. Исследован уровень липидов и ферментов печени. В целом у 81,6% больных отмечались сочетанные или изолированные нарушения содержания исследованных величин. Наиболее часто отмечались гипохолестеринемия, дислипидемия, соответствующая 2а и 2б-типу по классификации Фредериксона, повышение активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и содержания билирубина. Уровень общего холестерина был повышен у 76,6% больных, ЛПНП – у 53,3%, КА – у 50,8%, триглицеридов – у 11,6%, ЛНОНП – у 5,8%. У 55% больных диагностировано снижение содержания ЛПВП. Повышение сывороточных ферментов выявили у одной трети пациентов с наличием патологии

пищеварительного тракта. Повышение уровня АЛТ, АСТ свидетельствует о цитолитическом синдроме, а содержание ГГТ, ЩФ связанного билирубина – о синдроме холестаза.

Представляет интерес изучение пуринового обмена у больных псориазом и ПА. Наряду с ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией и нарушением углеводного обмена, гиперурикемию (ГУ) относят к факторам риска развития сахарного диабета 2 типа или сердечно-сосудистых заболеваний. Считается, что ГУ является самостоятельной независимой детерминантой АГ и стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации, что указывает на необходимость коррекции ГУ аллопуринолом. Вместе с тем ряд исследователей свидетельствуют, что ГУ может быть самостоятельным, независимым атерогенным фактором развития коронарного синдрома. Имеются убедительные данные, что у людей с ГУ даже при отсутствии ожирения, АГ и атерогенных дислипидемий регистрировались достоверно более высокие показатели заболеваемости ИБС и смертности вследствие острого инфаркта миокарда. Установлено, что при некоторых заболеваниях в отличие от здоровых лиц с ГУ, задействованы механизмы стимуляции аллелей в кластере аполипопротеинов с 111, играющие важную роль в регуляции пуринового обмена. Эти же липопротеиды, являясь компонентами ЛПНП и ЛПВП, обеспечивают эфферентный и афферентный транспорт холестерина. Следовательно, между уровнем мочевой кислоты и содержанием липидов в крови существует взаимосвязь. Состояние липидного метаболизма у больных псориазом достаточно изучено (Рахматов А.Б., Кешилева), однако особенности пуринового обмена и изменение уровня МК у больных псориазом остается неизученными. В то же время связь псориаза с многочисленными соматическими заболеваниями несомненна, в связи с чем нарушение пуринового обмена, выражающееся в бессимптомной форме ГУ, может стать диагностическим и прогностическим фактором

активности и тяжести псориатической болезни, в частности артропатического псориаза.

Одной из задач нашего исследования было изучение особенностей биохимических показателей у больных псориазом и ПА, анализ показателей липидного обмена и их корреляции с уровнем МК.

Выраженность липидных нарушений коррелировала с тяжестью и длительностью заболевания, сопутствующими болезнями, наличием артропатий, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных дисфункций). Так, липидные нарушения у больных псориазом с длительностью болезни около 1 года и легкой степенью тяжести клинических проявлений были установлены в 25% случаев (от 32 больных), у больных со средней степенью тяжести у 44,7%, при тяжелом течении псориаза нарушения липидного обмена отмечается более чем у 62,5%. Длительность заболевания более 10 лет (при отсутствии при отсутствии корректирующей терапии) сопровождается нарушениями в липидном обмене у всех пациентов, в том числе молодых. Наибольшая корреляция выявлена между уровнем холестерина крови, длительностью заболевания и степенью поражения псориатическим процессом. Так с увеличением тяжести и длительности заболевания уровень холестерина крови повышался

Псориатическая болезнь сопровождается различными изменениями биохимических показателей, указывающих на нарушения липидного и пуринового обмена, что в большей степени характерно для распространенных и хронически-рецидивирующих форм заболевания и должно учитываться при разработке комплексных методов терапии. У больных с псориатическим артритом эти показатели были достоверно повышены как по отношению к контрольным данным здоровых доноров, так и по отношению к показателям у больных с псориазом без суставного синдрома.

Таким образом, ПА является не только тяжелой разновидностью псориаза, но и самостоятельным заболеванием с многочисленными системными поражениями и нарушениями углеводного, липидного, пуринового обмена, которые могут возникать задолго до клинических манифестаций на коже. Изучение особенностей клинической картины и течения псориазической болезни, протекающей на фоне метаболических изменений, позволит обосновать методы коррекции обменных нарушений и совершенствовать профилактику тяжелых осложнений псориазической болезни.

Клиническую эффективность комплексной терапии псориаза и ПА оценивали у в 2 группах сравнения на основании динамики клинических проявлений в процессе лечения, а также по отдаленным результатам: длительности ремиссий и частоте обострений псориаза и ПА.

В 1 группе было 48 больных с псориазическим поражением кожи в прогрессирующей и стационарной стадии без клинических признаков поражения суставов. Больные получали традиционное лечение согласно стандартам МЗ РУз (2012). Во второй группе было 69 больных, из них с кожно-суставными проявлениями псориаза - 50, только с суставным синдромом без поражения кожи - 10, с тяжелыми распространенными кожными поражениями в эритродермической и пустулезной форме псориаза без ПА (рентгенологическое обследование не проводилось), Наряду с традиционным лечением больные получали препарат Геп-Мерц.

Согласно данным литературы, в последние годы отмечается выраженная тенденция роста заболеваний, связанных с нарушением пуринового обмена, которые характеризуются ГУ. Одной из причин бессимптомной ГУ являются изменения активности ксантиноксидазы - фермента, регулирующего уровень МК. Аллопуринол (блокатор ксантиноксидазы) подавляя образование МК, как и оксидантов, положительно влияет на функцию эндотелия и снижает риск формирования

сосудистых нарушений. В механизмах нарушения пуринового обмена и увеличения уровня МК в крови важное значение имеет угнетение активности ферментов орнитинового цикла в печени, для коррекции которой широко используют препарат Гепат-Мерц. (фирма Мерц, Германия). Препарат снижает уровень ОХ(общего холестерина), ТГ, ЛПНП- важных атерогенных факторов прогрессирования сосудистых нарушений, часто выявляемых у больных псориазом.

Влияние Гепат-Мерц на уровень МК у больных с бессимптомной ГУ при псориазе, в особенности при ассоциации кожно-суставных поражений,, а также при их сочетании с кардиоваскулярными и гепатобилиарными нарушениями, не изучено. В то же время наши данные позволяют констатировать взаимосвязанные изменения биохимических параметров крови, характеризующих липидный и пуриновый обмен, наличие гепатохолестатического синдрома и бессимптомной ГУ. Это обуславливает выбор препарата для комплексной терапии псориаза и ПА.

Препарат назначали по схеме: внутривенно по 2-3мл(10-15г) на физрастворе первые 7-10 дней ежедневно, далее гранулят по 1 пакетик по 1 раз в сутки. Для лечения ПА использованы стандартные методики базисной и экстренной терапии : больным назначали при легких и среднетяжелых формах препараты группы НПВС(индометацин по 25 мг, диклофенак 3,0В/м, ортофен 0,2 мг, диклоберл 3,0в/м). В затяжных , торпидных, тяжелых случаях – сульфасалазин, преднизолон, метатрексат, циклофосфан.

Ближайшие результаты лечения учитывали у 107 больных с кожными высыпаниями оценивали по изменениям индекса поражения кожи и суставов PASI. У 10 больных без кожного синдрома оценивали регресс суставных изменений по динамике жалоб и восстановлению конфигурации пораженных суставов.

За максимальный индекс принимали PASI, равный 72. Легкую степень псориаза оценивали как 0-10, среднюю – 10-50, тяжелую – 50-70 баллов. С целью выполнения поставленных в работе задач все больные были распределены в 2 группы, репрезентативные по основным группообразующим признакам, и в зависимости от предполагаемой впоследствии терапии.

В 1 группе сравнения до начала лечения отмечалось следующее распределение. У 19 больных псориаз характеризовался умеренно выраженной инфильтрацией, шелушением и розовым окрашиванием бляшек. У 25 человек эти симптомы проявлялись средней степенью тяжести и у 4 отмечалась значительная инфильтрация, обильное шелушение и ярко-розовая окраска элементов. Индекс PASI до лечения варьировал от 4 до 72 баллов, составляя в среднем при распространенной форме псориаза в прогрессирующей стадии $34,8 \pm 2,1$ балла, в стационарной стадии – $23,7 \pm 2,4$ балла и в группе больных с тяжелыми формами псориаза $53,8 \pm 6,8$

Во 2 группе сравнения у 5 больных псориазические очаги характеризовались умеренно выраженной инфильтрацией, шелушением и розовым окрашиванием бляшек. У 17 больных эти симптомы проявлялись средней степенью тяжести и у 12 была выраженная инфильтрация кожи, обильное шелушение и яркая розово-синюшная окраска элементов, а также изменения в суставах. Значения индекса PASI до лечения колебались от 10,8 до 72 балла, составляя в среднем при распространенной форме псориаза в прогрессирующей стадии $32,0 \pm 2,7$, в стационарной стадии – $30,3 \pm 4,4$ балла и в группе с тяжелыми формами пустулезного, артропатического и эритродермического псориаза $41,0 \pm 7,9$.

В процессе лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика кожного и суставного синдрома. Полный регресс высыпаний отмечался у 65% больных, клинически выраженное улучшение у 23,0% больных, неполная ремиссия с сохранением «дежурных» высыпаний в

области локтей и коленных суставов отмечалось у 8,0% больных, в 4,0% случаев у больных отмечалось улучшение общего состояния, уменьшение болей в суставах, частичное сокращение площади поражения кожи до 37,0-50% исходного состояния.

Более успешная динамика патологического процесса отмечалась при комплексной терапии с включением препарата Гепат-Мерц. Динамика клинических проявлений соответствовала восстановлению биохимических показателей крови. Это указывает на целесообразность применения препарата Гепат-Мерц у больных с псориазом, его распространенных формах, а также у больных с псориатическим артритом.

ВЫВОДЫ:

1. В клинической структуре псориаза возрастает число распространенных форм с поражением волосистой части головы, кожи туловища и конечностей с трансформацией в эритродермическое состояние с торпидностью к терапии и частыми рецидивами, функциональными нарушениями со стороны внутренних органов, ЖКТ, ССС, ЦНС. ПА достоверно диагностируется у 14% больных псориазом. Однако рентгенологическому обследованию подвергается в среднем 40% больных псориазом, что не позволяет судить о реальной распространенности суставных поражений у больных псориазом.

2. Тяжесть псориатического поражения кожи ассоциируется с длительностью заболевания, соматической отягощенностью и других факторов риска, и взаимосвязана с проявлениями суставного синдрома. ПА диагностирован у 60(51,3%) больных псориазом. В 8,55% случаев псориатический артрит не сопровождался поражением кожи, у 31,6% (37 больных) развивался одновременно с кожной сыпью или на фоне предшествующего поражения, при назначении иммуносупрессивных препаратов, ГКС, наличии соматических заболеваний. У остальных пациентов псориазом поражение суставов предшествовало воспалению кожи в среднем на 7-9 лет.

3. Рентгенологически при ПА чаще выявляется асимметричный либо 2-сторонний эрозивный артрит, анкилоз дистальных межфаланговых суставов кистей/стоп, внутрисуставной и акральным остеолитом, а также характерные изменения в позвоночнике (вторичный остеоартроз, кистовидные просветления и паравертебральная оссификация). Наиболее благоприятное течение ограниченного псориаза чаще ассоциируется с развитием дистального или моноолигоартритического вариантов суставного синдрома с длительным сохранением функционального аппарата. При экссудативной, эритродермической и пустулезной формах псориаза развивается генерализованный артрит остеолитического и спондилоартритического вариантов быстро прогрессирующего течения. Наличие системных изменений у больных псориатической болезнью свидетельствует о возможности участия метаболических нарушений в патогенезе заболевания, что обуславливает необходимость изучения обменных показателей.

4. Псориатическая болезнь сопровождается различными изменениями биохимических показателей, указывающих на нарушения липидного и пуринового обмена, что в большей степени характерно для распространенных и хронически-рецидивирующих форм заболевания и должно учитываться при разработке комплексных методов терапии. У больных с псориатическим артритом эти показатели были достоверно повышены как по отношению к контрольным данным здоровых доноров,

так и по отношению к показателям у больных с псориазом без суставного синдрома.

5. В процессе лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика кожного и суставного синдрома. Полный регресс высыпаний отмечался у 65% больных, клинически выраженное улучшение у 23,0% больных, неполная ремиссия с сохранением «дежурных» высыпаний в области локтей и коленных суставов отмечалось у 8,0% больных, в 4,0% случаев у больных отмечалось улучшение общего состояния, уменьшение болей в суставах, частичное сокращение площади поражения кожи до 37,0-50% исходного состояния. Более успешная динамика патологического процесса отмечалась при комплексной терапии с включением препарата Гепат-Мерц. Динамика клинических проявлений соответствовала восстановлению биохимических показателей крови. Это указывает на целесообразность применения препарата Гепат-Мерц у больных с псориазом, его распространенных формах, а также у больных с псориатическим артритом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

Список литературы:

1. Агабарова ЭР., Бадюкин В.В., Эрдес Ш.Ф. и соавт. Разработка и апробация диагностических критериев псориатического артрита. Тер. архив. 1988; 12: 117-21.
2. Александров О.В. Метаболический синдром / О.В. Александров, Р.М. Алехина, С.П. Григорьев и др. // Рос. мед. журн. - М., 2006. - №6. - С. 50-55
3. Александров О.В. Метаболический синдром: лекция : научное издание / О.В. Александров, Р.М. Алехина, С.П. Григорьев, И.С. Ежова, И.В. Золкина // Рос. мед. журнал. - М., 2006. - №6. - С. 50-55
4. Аляви С.Ф. Энзимотерапия больных артропатическим псориазом//Дерматовенерология и эстетич. Медицина, 2011,1-2/2011(10), с62-64
5. Аничков Д.А. Суточный профиль артериального давления у больных метаболическим синдромом и остеоартрозом на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами : научное издание / Д.А. Аничков, Н.А. Шостак // Клинич. медицина. - М., 2004. - №12. - С. 27-30.
6. Антоньев А.А., Суворова К.Н., Башлыкова Т.М. Об общих ошибках в диагностике и лечении артропатического псориаза // Сов. медицина,— 1977.—№4.—С. 105—109.
7. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология, атлас. ташкент, 2008, с 41-45
8. Бабырэ В., Меньшикова И., Маколкин В. Возможности инструментальной диагностики ранних недифференцированных моно- и олигоартритов // Врач. - 2008. - N 10. - С. 19-22
9. Бадюкин В.В. Вторичный системный амилоидоз у больных псориатическим артритом. Научно-практич. ревматол. 2001; 4: 84-90.

10. [Бадюкин В.В.](#) К вопросу о классификации псориатической артропатии // Клинич. медицина.— 1995.— №1.— С. 53—57.
11. [Бадюкин В.В.](#) Псориатический артрит и псориаз: проблемы взаимосвязи и взаимообусловленности. Избранные лекции по клинической ревматологии, под ред. [Насонова В.А.](#), Бунчука Н.В. М. «Медицина» 2001.
12. [Бадюкин В.В.](#) Псориатический артрит: клиника, диагностика, лечение. Дисс. докт. мед. наук. Москва, 2003: 188-97.
13. [Баженов А.Н.](#), [Трусов В.В.](#) Ревматоидный артрит и остеопороз. Клиническая медицина. 1998; 7: 15-20.
14. [Беляев Г.М.](#), [Ющенко А.П.](#) О лечении больных артропатическим псориазом // Вестн. дерматол.— 1984.— №3.— С. 41—44.
15. [Беневоленская Л.И.](#), [Эрдес Ш.](#), [Яковлева Д.Б.](#) Антигены гистосовместимости при псориатическом и серонегативном ревматоидных артритах // Тер. архив.— 1986.— №7.— С. 17—19.
16. [Бирюкова Е.](#) Метаболический синдром: конспект врача / Е. Бирюкова // Медицинская газета. - М., 2009. - №96 (18 декабря). - С. 8
17. [Бурдейный А.П.](#) Сравнительная эффективность медленно действующих противоревматических препаратов при псориатическом артрите, Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1995.
18. [Вавилов А.М.](#), [Самсонов В. А.](#), [Завалишина Л.Э.](#) Иммуноморфологические исследования Т-лимфоцитов в коже больных псориазом. Вести, дерматол. 2000; 4: 4-5.
19. [Вакиряк](#)
20. [Васильева Л. В.](#) Оценка эффективности совместного применения сиофора и артрофоона в отношении проявлений метаболического синдрома у больных ревматоидным артритом / Л. В. Васильева, Д. И. Лахин // Вестник новых медицинских технологий. - 2010. - №3. - С. 139-141
21. [Васильева Л.В.](#) Влияние метаболического синдрома на проявления остеоартроза : научное издание / Л. В. Васильева, Д. И. Лахин // Клиническая геронтология. - Москва, 2010. - №3-4. - С. 37-39.

22. Васильева, Л. В. Влияние **метаболического синдрома** на проявления остеоартроза [Текст] : научное издание / Л. В. Васильева, Д. И. Лахин // Клиническая геронтология. - 2010. - №3-4. - С. 37-39.
23. Васильева, Л. В. Опыт применения препарата "Артрофоон" для лечения больных ревматоидным **артритом** с **метаболическим синдромом** [Текст] / Л. В. Васильева, Д. И. Лахин // Вестник новых медицинских технологий : периодический теоретический и научно-практический журнал. - 2010. - Том 17, N 1. - С. 110-112.
24. **Владимиров В.В.**, **Меньшикова Л.В.** Современные представления о псориазе и методы его лечения // Русск. мед. журнал.— 1989.— Т.6, №20.— С. 1318—1323.
25. Влияние внутрисуставного введения смеси серебросодержащего препарата и никотиновой кислоты на воспалительную дегенерацию тканей сустава при адьювантном **артрите** [Текст] / В. А. Митрофанов, Н. М. Овчинникова, С. В. Белова и др // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины : ежемесячный международный научно-теоретический журнал. - 2005. - Том140, N12. - С. 655-657.
26. Гайдукова И. З., Каргальская О. Г., Ребров А. П. Внесуставные проявления у больной с низкой клинико-лабораторной активностью псориатического артрита // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7, N 1. - С. 107-111.
27. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома//Росс, кардиол. журнал.- 2001.- № 1.- С. 28-34.
28. Джураева, Э. Р. Факторы риска кардиоваскулярной патологии при подагре [Текст] : научное издание / Э. Р. Джураева, Н. А. Нематова, Ф. К. Зияева, А. А. Абдувалиев // Терапевтический вестник Узбекистана. - 2011. - №2-3. - С. 152
29. Довжанский-СИ., Утц СР. Псориаз и псориатическая болезнь. Изд. Саратовского университета. 1992, ч 1, 176.

30. Дороднева Е.Ф. Метаболический синдром / Е.Ф. Дороднева; Т.А.Пугачева, И.В.Медведева // Терапевтический архив. - М., 2002. - №10. - С. 7-12
31. Евстафьев В.В., Шейкман А.Ш. Прогностическое значение иммунопатологических показателей- при псориазе // Росс. журн. кож. вен. болезней.— 2000.— №1.— С. 28—30.
32. Елисеев, М. С. Клиническое значение **метаболического синдрома** при подагре: лекция [Текст] : научное издание / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, В.А. Насонова // Клинич. геронтология. - 2006. - №2. - С. 29-33
33. Загретдинова Р.М., Шараев П.Н., Колясева А.А., Шарипова З.А. Показатели обмена соединительной ткани при псориазической болезни // Вестн. дерматол.— 2002.— №5.— С. 47—48.
34. Ибрагимов Ш.И. Клинико генетический анализ артропатической и обычной форм псориаза // Автореф. дисс.канд. мед. наук.— М., 1983.— 27 с.
35. Клинышков И.А. Особенности кожного поражения, повышающие риск развития суставной патологии у больных псориазом, Сб. науч. работ врачей, посвященный 100-летию Отделенческой больницы на ст. Омск. Омск, 1996; 158-61.
36. Козловская, В. В.**Метаболический синдром и псориаз** [Текст] / В. В. Козловская // Медицинская панорама : рецензируемый научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины. - 2010. - N 1. - С. 23-24.
37. Комиссаренко И.А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых: обзор / И.А. Комиссаренко // Клиническая геронтология. - Москва, 2009. - №1. - С. 29-38.
38. Коротаяева Т. В., Логинова Е. Ю., Мач Э. С., Новикова Д. С., Есакова К. В., Климова Н. В., Новиков А. А., Александрова Е. Н., Насонов Е. Л., Фирсов Н. Н. Оценка влияния традиционных факторов кардиоваскулярного риска и воспаления на структурные характеристики артериальной стенки при псориазическом артрите //: Научно-практическая ревматология. - 2009. - № 4 . - С. 20-25.

39. Коротаяева Т. В., Насонов Е. Л. Стандарты терапии псориатического артрита//Научно-практическая ревматология. - 2009. - N 3. - С. 29-37.
40. Корочина И.Э. Метаболический синдром и ревматические болезни : научное издание / И.Э. Корочина, Г.Г. Багирова // Терапевт. архив. - М., 2006. - №6. - С. 39-47.
41. Корочина, И. Э.**Метаболический синдром** и ревматические болезни [Текст] : научное издание / И.Э. Корочина, Г.Г. Багирова // Терапевт. архив. - 2006. - №6. - С. 39-47.
42. Корочина, И. Э.**Метаболический синдром** и течение остеоартроза [Текст] / И. Э. Корочина, Г. Г. Багирова // Терапевтический архив. - 2007. - №10. - С. 13-20. - Библиогр.: 71 назв.
43. [Корсун В.Ф.](#), Станкевич А.В., Яговдик Н.Э. О вирусной этиологии псориаза // Вестн. дерматол.— 1999.— №4.— С. 9—11.
44. Кочергин Н., Смирнова Л., Потеев Н., Билалова У. Псориаз: коморбидности и комедикации // Врач. - 2009. - N 5. - С. 15-20
45. Кратнов, А. Е. Связь первичного остеоартроза и **метаболического синдрома** [Текст] : научное издание / А.Е. Кратнов, К.В. Курылева, А.А. Кратнов // Клинич. медицина. - 2006. - №6. - С. 42-46.
46. Кривошеев, А. Б. Обмен порфиринов при **метаболическом синдроме** у мужчин [Текст] : научное издание / А.Б. Кривошеев, А.Д. Куимов, С.А. Песков, И.А. Кривошеева, Г.А. Пауль // Клиническая медицина. - 2006. - №11. - С. 57-60.
47. Лашина И.Ю., [Асеева Е.А.](#), Соловьев С.К. Эффективность пульс-терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом при ревматоидном артрите. Научно-практич. ревматол. 2000; 1: 55-60.
48. Логинова, Т. К. Эволюция представлений о подагре. Подагра и **метаболический синдром**: Лекции [Текст] : научное издание / Т.К. Логинова, Н.А. Шостак, В.В. Хоменко // Клинич. геронтология. - 2005. - №4. - С. 22-25.

49. Логинова, Т. Порочный круг- гиперурикемия, подагра и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] : научное издание / Т. Логинова, А. Поскребышева, В. Хоменко // Врач. - 2004. - №4. - С. 10-11.
50. Лыкова С.Г. Некоторые аспекты взаимосвязи псориаза и метаболического синдрома : научное издание / С.Г. Лыкова, О.Б. Немчанинова, О.С. Петренко // Рос. журн. кожных и венерич. бол. - М., 2003. - №4. - С. 34-38.
51. Маннанов А.М., Ходжаева С.М., Бабабекова Н.Б., Ибрагимова К.А. Хофитол в терапии псориаза // дерматовенерология и эстет.мед., 2011, 1-2/2011(10), с147-148
52. Мадянов И.В., Балаболкин М.И., Григорьев А.А. и др. Гиперурикемия как составляющая метаболического синдрома X // Пробл. эндокринологии.- 1997.-№ 6.- С. 30-32.
53. Милевская С.Г. Роль кальциевого обмена и кальцийрегуляторной гормональной системы в патогенезе псориатического артрита // Автореф. дисс. канд. мед. наук.— Томск, 1991.— 36 с.
54. Мкртумян А. Метаболический синдром у мужчин репродуктивного возраста: конспект врача / А. Мкртумян, Е. Романова // Медицинская газета. - М., 2010. - №63 (20 августа). - С. 8-9
55. Мылов Н.М. Спектр рентгенологических проявлений псориатического артрита и дифференциальная диагностика его в группе ревматических болезней. Вестн. Дерматол. 1992; 1:43.
56. Попкова, Т. В. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением [Текст] / Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов // Consilium medicum. - 2010. - Том 12, N2. - С. 112-118.
57. Применение метформина (Сиофор) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (предварительные данные 6-месячного наблюдения) [Текст] / В. Г. Барскова [и др.] // Терапевтический архив : ежемесячный научно-практический журнал. - 2005. - Том 77, N 12. - С. 44-49.

58. Рахматов А. Б. Псориаз: коморбидности и комедикации : научное издание / А. Б. Рахматов, Ш. М. Курбанова, И. Б. Нурматова // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2011. - №4. - С. 22-25.
59. Рахматов А.Б. Коррекция метаболического синдрома у больных псориазом : научное издание / А. Б. Рахматов, Р. К. Кешилева, Ш. М. Кабулов // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2009. - №3. - С. 54-57.
60. Рахматов А.Б. Коррекция метаболического синдрома у больных псориазом препаратом Гепат-Мерц, //Дерматовенерология и эстет.мед.,2011,1-2/2011(10),с155
61. Ребров А. П., Гайдукова И. З. Особенности дислипидемии при псориатическом артрите : взаимосвязь с атеросклерозом, факторами сердечно-сосудистого риска и системным воспалением // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2010. - Т. 6, N 3. - С. 592-596.
62. Ребров А. П., Гайдукова И. З. Повреждение эндотелия и жесткость сосудистой стенки у больных псориатическим артритом //Саратовский научно-медицинский журнал. - 2009. - Т. 5, N 4. - С. 544-548.
63. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. М. 2001, стр.64-67.
64. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний: Пособие для врачей. М.: МИК, 2001. -40 с.
65. Ташкенбаева Э.Н. Гиперурикемия в механизмах развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений : научное издание / Э.Н. Ташкенбаева // Мед. журн. Узбекистана. - Т., 2006. - №4. - С. 91-95.
66. Трунина Л.С. Разработка дифференциально-диагностических признаков псориатического и ревматоидного артритов // Автореф. дисс. канд. мед. наук.— Мi, 1983.— 26 с.
67. Шарипова Г.Я., Короткий Н.Г., Молоденков М.Н. Псориаз: иммуномеханизмы патогенеза и методы лечения Москва, 1989, стр.220.

68. Шахтмейстер И.Я., Каменных Е.В. К вопросу распространенности псориатического артрита // Вестн. дерматол.— 1990.— №10.—С. 55—57.
- Abu-Sharka M., Gladman D.D., Thome J.C. et al. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J. Rheumatol.* 1995; 22(2): 241-5.
69. Abu-Sharka, M, Gladman, DD. Aetiopathogenesis of psoriatic arthritis. *Rheumatology Reviews* 1994; 3: 1-4.
70. Ahmed Q., Chung-Park M., Mustafa M.; Khan M.A. Psoriatic spondyloarthropathy with secondary amyloidosis. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 1107-10.
71. Antoni C, Smolen J. The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT): 61th Annual Meeting of Am. Acad. of Dermatology. San Francisco. 2003; 31: 73-6.
72. Arnett, F.C., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31:315-324.
73. Assouere M.N., Belhadja H., Albes B. Psoriasis: relationships, between joint and skin disease // *Ann. Dermatol. Venerol.*— 2002.— Vol. 129.— P: 1S749.
74. Baek H.J., Yoo CD., Shin K.C. et al. Spondylitis in the most common pattern of psoriatic arthritis in Korea. *Rheumatol. Int.* 2000; 19: 89-94.
75. Battistone M.J., Manaster B.J., Reda D.J., Clegg D.O. The prevalence of sacroiliitis in psoriatic arthritis: A new perspectives from large, multicenter cohort. A department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Skeletal Radiol.* 1999; 28: 196-201.
76. Bhalerao, J, Bowcock, AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7: 1537-45.
77. Bianchi L., Paro Vidolin A., Neto I., Esposito M. Efficacy and safety of infliximab in the treatment of severe plaque or arthropathic psoriasis // *Ann. Dermatol. Venerol.*—2002. Vol. 129.—P. 1S751.
78. Braun J., Sieper J. Role of novel biological therapies in psoriatic arthritis: effects on joint and skin. *BioDrugs.* 2003; 17: 87-99.

79. Brockbank J.E., Schentag C, Rosen C. et al. Psoriatic arthritis (PsA) is common among patients with psoriasis and family medicine clinical attendees. *Arthritis Rheum.* 2001; 44,94-96.
80. Brockbank J.E., Stein M, Schentag CT., Gladman D.D. Characteristics of dactylitis in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43, Suppl.: 104. Bruce I.N., Simian AJ. The aetiology of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40: 363-6.
81. Bywaters, E.G., and Dixon, A.S. Paravertebral ossification in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1965.; 24:313-331.
82. Christopher T. Ritchlin^{1,2}, Sally A. Haas-Smith^{1,2}, Ping Li², David G. Hicks³ and Edward M. Schwarz² Mechanisms of TNF- α - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis *J. Clin. Invest.* 2003 111(6): 821-831.
83. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, FitzGerald O. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1117-24.
84. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, Peterson KS, Kane DJ, Bresnihan B, et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol* 2001;166:2878-86.
85. Danning, C.L., et al. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappa B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:1244-1256.
86. Espinoza LR, Zakraqui L, Espinoza CG, et al. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J. Rheumatol* 1992; 19:872
87. Fearon U., Veal DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2001; 26: 333-7.
88. Fedotov V.P., Dyudyun A.D., Svyatenko T.V. Psoriatic arthritis and chlamidial infection correlation and interdependency // *JEADV.*— 2000.— Vol. 14.—P. 247.
89. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:138-43.

90. Geilen C.C., Orfanos C.E. Standard and innovative therapy of psoriasis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20, Suppl: 28: S81-7.
91. Gladman D.D. Effectiveness of psoriatic arthritis therapies. *Semin. Arthritis Rheum.* 2003; 33: 29-37.
92. Gladman D.D., Brockbank J. Psoriatic arthritis. *Expert Opin Investig. Drugs* 2000; 9: 1511-22.
93. Gladman D.D., Farewell V.T., Pellett F. et al. HLA is a candidate region for psoriatic arthritis. Evidence for excessive HLA sharing in sibling pairs. *Hum. Immunol.* 2003; 64: 887-92.
94. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mevart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:586-92.
95. Gladman, D.D. Psoriatic arthritis. 1998. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 24:829-844.
96. Goedkoop A.Y., Dinant H.Y., Van Kuijk A.W. Alefacept improves psoriatic arthritis and reduces synovial inflammatory infiltrate // *Ann. Dermatol. Venerol.*— 2002.—Vol. 129.—P. 1S756.
97. Gottlieb A., Bürge D., Wanke L. Etanercept improves healthrelated quality of life in psoriatic arthritis patients // *Ann. Dermatol. Venerol.*— 2002.— Vol. 129.— P. 1S756.
98. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1:442-7.
99. Helliwell, P., Marchesoni, A., Peters, M., Barker, M., and Wright, V. A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br. J. Rheumatol*, 1991. 30:339-345.
100. Hoehler T., Marker-Hermann E. Psoriatic arthritis: clinical aspects, genetics and the role of T cells. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001; 13: 273-9.

101. Hofbauer, L.C., and Heufelder, A.E. The role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85:2355-2363.
102. Jackson C.G. Immunomodulating drugs in the management of psoriatic arthritis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2001; 2(6): 367-75.
103. Khan M.A., Gladman D.D. Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression. *J. Rheumatol.* 2003; 30: 1022-6.
104. Koo T., Nagy Z., Sesztak M. et al. Subsets in psoriatic arthritis formed by cluster analysis. *Clin. Rheumatol.* 2001; 20: 36-43.
105. Krueger G., Lebwohl M., Gottlieb A.B., Mease A J. Etanercept improves psoriasis in patient with psoriatic arthritis: results of a phase 3 multicenter clinical trial // *Ann. Dermatol. Venerol.*— 2002.— Vol. 129.— P. 1S760.
106. Lacaille D, Stein HB, Raboud J, Klinkhoff AV. Longterm therapy of psoriatic arthritis: intramuscular gold or methotrexate? *J Rheumatol* 2000; 27:1922-7.
107. Marguerie L, Flipo RM, Grardel B, Beaurain D, Duquesnoy B, Delcambre B. Use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2002; 69:275-81.
108. Markham T, Fearon U, Mullan R, et al. Anti-TNF alpha therapy in psoriasis: clinical and angiogenic responses. *Br J Dermatol.* 2003;143(suppl 59):40.
109. Martel, W., Hayes, J.T., and Duff, I.F. The pattern of bone erosion in the hand and wrist in rheumatoid arthritis. *Radiology.* 1965; 84:204-208.
110. Mease, P.J., et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000; 356:385-390.
111. Mease, P.J., Goffe, B., Metz, J., and Vanderstoep, A. Embrel (etanercept) in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:377. (Abstr.)
112. Moll, J.M., Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2003;3:55-78.

113. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, et al.: Characterization of uveitisin patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000, 59:67-70.
114. Partsch, G., et al. T cell derived cytokines in psoriatic arthritis synovial fluids. *Ann. Rheum. Dis.* 1998; 57:691-693.
115. Raffayova H, Rovensky J, Malis F. Treatment with cyclosporin in patients with psoriatic . arthritis. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2000; 20:1-11.
116. Reece, R.J., Canete, J.D., Parsons, W.J., Emery, P., and Veale, D.J. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:1481-1484.
117. Resnick, D., and Niwayama, G. Psoriatic arthritis. In *Bone and joint imaging*. D. Resnick, editor. W.B. Saunders Co. Philadelphia, Pennsylvania, USA, 1989. 320-328.
118. Resnick, D., Niwayama, G. Psoriatic arthritis. In *Diagnosis of bone and joint disorders*. D. Resnick and G. Niwayama, editors. W.B. Saunders Co. Philadelphia, Pennsylvania, USA., 1981. 1103-1109.
119. Salem A., Kady B., Tarshouby W., Olama S. HLA antigens in patients with psoriatic arthritis // *Ann. Dermatol. Venerol.*— 2002.— Vol. 129.— P. 1S767.
120. Ujfalussy I, Koo E, Sesztak M, Gergely P. Termination of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis and in psoriatic arthritis. A comparative study of 270 cases. *Z Rheumatol.* 2003 Apr;62(2): 155-60.t .
121. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Immunolocalization of adhesion molecules in psoriatic arthritis, psoriatic and normal skin. *Br J Dermatol* 1995;132:32-8.
122. Veale DJ, Barnes L, Rogers S; FitzGerald O; Immunohistochemical markers for arthritis;in psoriasis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:450-L4.

