

Министерство образования и науки
Донецкой Народной Республики
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

На правах рукописи

Жданова Ирина Олеговна

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЗКОПОЛОСНОЙ (311 нм)
УФ-В ФОТОТЕРАПИИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2017

Работа выполнена в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького, г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Романенко Кирилл Всеволодович

Официальные
оппоненты: **Волошин Руслан Николаевич**
доктор медицинских наук, доцент,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, профессор кафедры
дерматовенерологии ФПК и ППС

Проценко Олег Анатольевич
доктор медицинских наук, доцент,
Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького, профессор кафедры
дерматовенерологии и косметологии ФИПО

Ведущая организация: **Государственное учреждение Луганской
Народной Республики «Луганский
государственный медицинский университет
имени святителя Луки»**

Защита состоится «06» октября 2017 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.011.03 при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького по адресу: г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г. В. Бондаря.
Тел.: (062) 332-70-35, e-mail: spec-sovet-01-011-03@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: г. Донецк, пр. Ильича, 16; dnmu.ru

Автореферат разослан « » _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.011.03

Золотухин С.Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вульгарный псориаз в большинстве случаев является неизлечимым, хроническим заболеванием с прогрессирующим течением, распространенность которого у взрослого населения варьирует в различных странах, составляя в среднем 3%, или 60,4 случая на 100000 населения (Schon M. P. и соавт., 2005). В Российской Федерации распространенность псориаза сохраняется высокой, составляя в 2013 г. 247,2 случая на 100000 населения (Кубанов А. А. и соавт., 2014). В Украине, согласно официальным данным за 2012 г., псориазом болеет 1,5 млн. жителей или 3% от общей численности населения (Литус А. И. и соавт., 2012).

Современное состояние проблемы псориаза объясняется отсутствием целостного представления о патогенетических механизмах этого заболевания (Yawalkar N., 2009). Многие исследователи расценивают псориаз как аутоиммунное заболевание, обусловленное молекулярной мимикрией, на фоне генетической предрасположенности (Valdimarsson H. и соавт., 2009). Однако, фенотипические особенности клеток воспалительного инфильтрата дискуссионны, четко не отражают патогенетические механизмы псориазического процесса (Хайрутдинов В. Р. и соавт., 2011, Sabrijan L. и соавт., 2009).

Несмотря на многообразие терапевтических подходов, лечение псориаза до настоящего времени представляет сложную задачу. Существующие методы лечения дают лишь кратковременный эффект, отмечается тенденция к увеличению торпидно протекающих форм псориаза, резистентных к проводимой терапии (Бутарева М. М., 2006, Проценко О. А. и соавт., 2015).

На сегодняшний день фототерапия остается одним из наиболее перспективных направлений в лечении данного заболевания (Владимиров В. В. и соавт., 2004). В последние годы средневолновая ультрафиолетовая терапия узкого (311 нм) спектра (узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия) занимает лидирующее положение среди физиотерапевтических методов лечения псориаза за рубежом, так как не требует использования фотосенсибилизаторов, обладает не только выраженным иммуносупрессивным и противовоспалительным эффектами, но и позволяет достичь максимального терапевтического эффекта при минимальном повреждающем воздействии на ткани (Walters I. B., 2003), с лучшим соотношением риск/польза (Yones S. S. и соавт., 2006) и сопоставимо по результатам лечения с ПУВА-терапией (Олисова О. Ю. и соавт., 2011). Из-за более низких кумулятивных доз снижается риск онкогенеза (Lee E. и соавт., 2005). Однако механизм ее действия до сих пор не выяснен окончательно (Владимиров В. В., 2009).

Высокая стоимость оборудования для фототерапии ограничивает ее распространение в условиях ДНР. В зарубежной практике узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия по-прежнему широко используется для лечения псориаза. Научные публикации в европейской и англо-американской литературе в настоящее время в основном посвящены вопросам сочетанного использования УФВ излучения (311 нм) с иммунобиологическими препаратами, метотрексатом, циклоспорином и т.п. для терапии тяжелых форм псориаза, что не является целью нашего исследования.

Учитывая большой, но первый практический опыт использования узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в Донецком экологически неблагоприятном промышленном регионе, мы сочли возможным в обзоре литературы цитировать как современные работы, так и наиболее значимые публикации по теме диссертации прошлых лет.

Степень разработанности темы

Согласно современным представлениям, характерными чертами псориаза являются нарушения процессов эпидермальной пролиферации и дифференцировки, а также дисрегуляция клеточных иммунных реакций (Хайрутдинов В. Р. и соавт., 2011, Valdimarsson H. и соавт., 2009). В частности установлено повышенное содержание CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов в коже больных псориазом по сравнению со здоровой кожей (Cabrijan L. и соавт., 2009). Однако, результаты фенотипических исследований весьма дискуссионны (одни авторы отмечают преобладание CD4⁺-лимфоцитов, другие CD8⁺), четко не отражают патогенетические механизмы псориатического процесса, в зависимости от этого и точки приложения терапевтических воздействий на очаг поражения (Притуло О. А. и соавт., 2012, Mallbris L. и соавт., 2005).

С учетом роли Т-лимфоцитов в иммунологическом механизме развития заболевания, особый интерес представляют методы лечения, способные корректировать иммунные нарушения. Одним из таких методов является ультрафиолетовая средневолновая терапия узкого (311 нм) спектра, который приводит к транзиторному подавлению иммунных реакций в очагах воспаления (Талыбова А. М., 2011). В то же время, несмотря на большой зарубежный опыт применения узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, механизм ее действия до сих пор не выяснен окончательно и требует более глубокого детального анализа с учетом фенотипических особенностей клеток воспалительного инфильтрата (Бабанин В. А., 2013, Ferahbas A., 2004). До настоящего времени при псориазе дебатруется протокол 3-4-5 дневных облучений в неделю (Dawe R. S. и соавт., 1998). В отечественной литературе имеются немногочисленные публикации об эффективности узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии при псориазе (Бабанин В. А. и соавт., 2013, Бутарева М. М., 2006, Владимирова Е. В. и соавт., 2010, Олисова О. Ю. и соавт., 2011, Талыбова А. М., 2011). Высокая стоимость оборудования ограничивает ее распространение.

В связи с вышеизложенным, представляется важной оценка эффективности применения узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии у больных псориазом – жителей крупного экологически неблагоприятного промышленного региона, механизма ее действия (особенностей лечебного патоморфоза) с применением гистологического, гистохимического, морфометрического, иммуноморфологического и стереометрического методов исследования.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры дерматовенерологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького: «Разработать новые методы лечения хронических распространенных дерматозов и сексуально-трансмиссивных инфекций на основании изучения современных клинико-эпидемиологических особенностей их течения с учетом сопутствующей соматической патологии» (№ государственной регистрации 0109U008725). Диссертант выполняла фрагмент научно-исследовательской работы кафедры, посвященный изучению новых подходов в лечении псориаза.

Цель работы: разработать комплексный метод лечения больных распространенным вульгарным псориазом путем использования узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии с учетом выявленных клинических и морфологических (гистологических, гистохимических, морфометрических и иммуноморфологических) нарушений.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Изучить клинико-anamнестические особенности псориаза у больных, живущих в Донецком экологически неблагоприятном промышленном регионе.
2. Оценить в баллах степень выраженности морфологических изменений (гиперкератоза, паракератоза, микроабсцессов Мунро, акантоза, митотической активности, реакции микрогемоциркуляторного русла и соединительной ткани дермы, клеточной инфильтрации) в биоптатах кожи больных псориазом до- и после лечения.
3. Определить в μm толщину эпидермиса с учетом акантоза в биоптатах кожи больных псориазом до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.
4. Исследовать уровни экспрессии маркера пролиферации Ki-67⁺ и антиапоптотического белка bcl-2⁺ в биоптатах кожи больных псориазом до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.
5. Изучить фенотип (CD4⁺, CD8⁺, CD68⁺) клеточного инфильтрата в биоптатах кожи больных псориазом до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.
6. Провести морфометрический и стереометрический анализ некоторых изученных морфологических нарушений (CD68⁺, Ki-67⁺, bcl-2⁺) кожи больных псориазом до- и после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.
7. На основании выявленных клинических, гистологических, гистохимических, морфометрических и иммуноморфологических нарушений кожи разработать, обосновать и оценить эффективность и безопасность разработанного метода комплексного лечения больных вульгарным псориазом с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в сравнении с традиционным лечением.

Объект исследования: вульгарный псориаз.

Предмет исследования: особенности клинических и морфологических (гистологических, гистохимических, морфометрических, иммуноморфологических и стереометрических) нарушений кожи, результаты лечения больных псориазом с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые у жителей Донецкого экологически неблагоприятного промышленного региона, больных распространенным вульгарным псориазом, выявлены корреляционные связи между показателями клинических и морфологических (гистологических, гистохимических, морфометрических, иммуноморфологических и стереометрических) исследований в динамике терапии.

Показано, что в коже больных псориазом после узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии значительно снижается объем воспалительного инфильтрата за счет CD4⁺, CD8⁺, CD68⁺.

Значения индекса CD4⁺/CD8⁺, уровня экспрессии Ki-67⁺, числа макрофагов CD68⁺ являются объективными показателями адекватности проводимой терапии, позволяющих расценивать ее как патогенетический метод лечения.

Данные комплексного клинико-морфологического исследования позволили обосновать целесообразность применения узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в лечении больных псориазом.

Впервые у жителей Донецкого экологически неблагоприятного промышленного региона, больных вульгарным псориазом, продемонстрирована высокая клиническая эффективность узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии как при изолированном ее применении (85,7%), так и в составе комплексного лечения (89,7%).

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан, клинико-морфологически обоснован и испытан комплексный метод лечения больных распространенным вульгарным псориазом, включающий наряду с традиционным методом узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию (Патент № 60167. Украина. МПК А61№5/08 (2006.01). Спосіб лікування псоріазу / Жданова І. О.; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № U 201014430; заявл. 02.02.2010; опубл. 10.06.2011, Бюл. № 11), который позволил повысить эффективность лечения на 29,7% в сравнении с традиционной терапией.

Выявленные изменения морфологической картины и пролиферативной активности кожи у всех больных имели однонаправленный характер и происходили на фоне разрешения или улучшения клинических симптомов псориаза, что свидетельствует об антипролиферативном и противовоспалительном действии узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии на кожу больных псориазом, позволяет расценивать ее как эффективный патогенетический метод лечения.

На основании данных динамической оценки изучена диагностическая ценность маркеров моноклональных антител и данных компьютерной морфометрии для выявления особенностей лечебного патоморфоза кожи.

Индекс Т-лимфоциты хелперы/супрессоры = 0,60-0,62 можно расценивать как объективный показатель эффективности и иммуногистохимический пороговый критерий адекватности проводимого лечения.

Констатировано, что, несмотря на клинический регресс высыпаний псориаза в соединительной ткани дермы сохраняются (12,8%) различной степени выраженности дистрофические изменения коллагеновых волокон, явления продуктивного эндovasкулита и лимфоцитарные инфильтраты, что может обусловить возникновение обострений, обосновывает целесообразность поддерживающей и/или противорецидивной терапии.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Республиканского клинического дерматовенерологического центра г. Донецка (акт внедрения от 11.01.2017г.) и Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера г. Донецка (акт внедрения от 22.12.2016г.), а также в педагогический процесс кафедры дерматовенерологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (акт внедрения от 15.01.2017г.).

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного руководителя определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен патентный поиск и анализ научной литературы по данной теме. Автором лично проведен сбор, изучение, анализ и обобщение полученных данных. Тематический подбор больных и клинические исследования были проведены в отделениях Донецкого городского клинического кожно-венерологического диспансера (в настоящее время – Республиканский клинический дерматовенерологический центр); морфологические исследования – на кафедре патологической анатомии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Диссертантом самостоятельно проводился сбор и подготовка материала для общеклинических и морфологических исследований. Значительная часть морфологических исследований выполнялась с непосредственным участием автора. Автором лично проведено сопоставление клинических данных с результатами компьютерной морфометрии и уровня маркеров моноклональных антител. Соискателем самостоятельно разработано и проведено лечение больных псориазом с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии. Соискателем самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных, написаны

все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, практические рекомендации и выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе написания работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

При проведении работы для характеристики изучаемой группы использовались клинические методы: лабораторные – для оценки уровня маркеров моноклональных антител; инструментальные – компьютерная морфометрия – для диагностики и оценки лечебного патоморфоза; статистические – для анализа полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

Узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию псориаза целесообразно широко использовать в практическом здравоохранении, так как она обладает выраженным иммуносупрессивным, антипролиферативным и противовоспалительным действием на кожу, не требует использования фотосенсибилизаторов и позволяет достичь максимального терапевтического эффекта как при изолированном (85,7%) так и комплексном лечении (89,7%), при минимальном повреждающем воздействии на кожу.

Использование методики 4-разового УФВ-излучения (311 нм) в неделю позволяет достичь лечебного эффекта, эквивалентного 3-разовому облучению в неделю, в более короткие сроки и меньшей суммарной дозой облучения (Дж/см²).

Использование для повышения объективизации оценки и динамического контроля эффективности узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, наряду с индексом PASI и клеточной пролиферации (Ki-67), компьютерного морфометрического и стереометрического исследования биоптатов кожи способствует получению показателей количественно-пространственной организации морфологических структур и их патологических изменений.

Индекс $CD4^+/CD8^+ = 0,60-0,62$ можно расценивать как объективный показатель эффективности и иммуногистохимический пороговый критерий адекватности узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

В соединительной ткани дермы, несмотря на клинический регресс высыпаний псориаза, сохраняются (12,8%) различной степени выраженности дистрофические изменения коллагеновых волокон, явления продуктивного эндovasкулита и лимфоцитарные инфильтраты, что может обусловить возникновение обострений, обосновывает целесообразность поддерживающей и/или противорецидивной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использованием современных средств и методов исследований в соответствии с поставленными задачами, выбором адекватных методов статистического анализа полученных данных. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась 19.05.2017г. на межкафедральном заседании кафедры дерматовенерологии и кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на II (IX) съезде Украинской ассоциации врачей дерматовенерологов и косметологов» (Одесса, 2010), на научно-практических конференциях:

«Опыт научного поиска молодых ученых дерматовенерологов» (Киев, 2010), «Современные методы диагностики и лечения в дерматовенерологии» (Донецк, 2011), «Региональные подходы к оптимизации дерматовенерологической помощи в Украине» (Полтава, 2011), «Современные проблемные вопросы в дерматовенерологии и косметологии» (Херсон, 2011), «Современные аспекты медицины и фармации – 2011» (Запорожье, 2011), «Пути к разработке стандартов диагностики и лечения заболеваний кожи и ИППП» (Киев, 2012), «Структурно-организационная перестройка дерматовенерологической службы в условиях реформирования системы охраны здоровья в Украине» (Черновцы, 2012), «Актуальные вопросы эстетической медицины и связь со смежными специальностями» (Запорожье, 2013), «Стратегия повышения эффективности этиопатогенетической терапии хронических дерматозов и инфекций, передающихся половым путем» (Донецк, 2013).

Публикации. Результаты диссертационной работы полностью изложены в 12 научных работах, из них 5 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК ДНР, 1 патент на полезную модель, 2 журнальных статьи, 2 статьи в сборниках, 2 тезисов в материалах конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на русском языке на 170 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 16 таблицами на 7 страницах, 53 рисунками на 26 страницах. Список использованной литературы содержит 307 научных публикаций, из них 138 изложены кириллицей, 169 – латиницей, и занимает 34 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование вошло 300 больных вульгарным псориазом (мужчин – 187, женщин – 113) в возрасте от 21 до 50 лет, жителей Донецкого экологически неблагоприятного промышленного региона, которые на протяжении от 1 года до 25 лет (в среднем $5,6 \pm 0,7$ лет) страдают распространенным вульгарным псориазом (ВП) с легким и среднетяжелым течением. Не включались в исследование случаи артропатического и пустулезного псориаза, эритродермии. Исключались также больные с локализацией высыпаний на гениталиях и перианальной зоне. При обследовании больных исключались общепринятые противопоказания для проведения любого вида фототерапии: злокачественные новообразования любой локализации в анамнезе и в настоящее время, распространенные пигментные невусы, беременность и период лактации, фотодерматозы, глазные и эндокринные заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др. в стадии декомпенсации.

Для объективной характеристики клинических особенностей ВП и оценки результатов лечения использовали индекс площади поражения кожи и тяжести псориазического процесса – PASI. До лечения индекс PASI в среднем по группе (300 человек) составил $21,2 \pm 2,11$ баллов, а площадь вовлеченной в патологический процесс кожи достигала $23,2 \pm 2,33\%$.

Для решения поставленных задач проводилось комплексное клинико-морфологическое обследование больных. Изучение и оценка эффективности разработанного способа лечения проводились с помощью сравнения полученных непосредственных и отдаленных результатов терапии с данными традиционного лечения. Узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию

проводили с использованием фототерапевтического аппарата GH-8 ST (Cosmedico Medizin-technik GmbH, Steinkirching 56 B-78056 Villingen-Schwenningen, ФРГ) с длиной волны 311 нм.

Полученные при биопсиях (n=45) после информированного согласия пациентов кусочки кожи в аналогичных местах фиксировали в цинковом фиксаторе «IHC-Zinc-Fixative BD-Pharmingen» (США), а на ротационном микротоме «Microm HM325-ST5 Carl Zeiss» (Германия) изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону и Вергефу, ставили PAS-реакцию с обработкой контрольных срезов амилазой.

Для повышения информативности и объективности сравнительной морфологической оценки кожи больных ВП до- и после лечения различными способами нами использован полуколичественный метод, который базируется на 4-балльной оценке степени выраженности основных структурных изменений, таких как гипер- и паракератоз, микроабсцессы Мунро, акантоз, уровень митотической активности в эпидермисе, а также дистрофические и воспалительные изменения в дерме, реакция микрогемодиализаторного русла, клеточная инфильтрация. Контрольную группу морфологических исследований составили 15 биоптатов неизменной кожи, полученных во время реконструктивных операций у соматически здоровых людей в возрасте от 21 до 50 лет. Контрольная группа и группы больных были сопоставимы по возрасту и полу (U-тест Манна-Уитни, $p < 0,05$).

Для определения средней толщины эпидермиса в μm с учетом акантоза проводилась компьютерная морфометрия с помощью микроскопа «Primo Star» (Carl Zeiss, Германия) и программы анализа изображений Axio Vision (Rel.4.8.2).

Иммуноморфологические исследования (ИГХИ) (n=15) до- и после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии проводились согласно стандартным методикам по иммуногистохимическому исследованию препаратов. Для ИГХИ срезы помещали на покрытые адгезивом стекла Super Frost Plus (Menzel, Германия). Для «демаскирования» антигенов дегидратированные срезы подвергали термической обработке в растворе Target Retrieval Solution (ДАКО, Дания) с использованием микроволновой печи. Проводили блокирование эндогенной пероксидазной активности пероксидазным блоком (ДАКО) и неспецифического связывания протеиновым блоком (ДАКО), после чего наносили первичные антитела.

С целью верификации состава клеточных инфильтратов использовали спектр моноклональных антител (МАТ), который включал следующие маркеры CD4^+ (Т-хелперы, ДАКО, клон 4В12), CD8 (Т-супрессоры, ДАКО, клон С8/144В), CD68 (макрофаги, ДАКО, клон PG-M1). Для определения показателей апоптоза кератиноцитов и активированных лимфоцитов использовали маркер bcl-2 (антиапоптотический белок, ДАКО, клон 124). Степень клеточной пролиферации определяли с помощью маркера Ki-67 (ДАКО, клон MIB-1). Титр антител подбирался индивидуально для каждого маркера. Визуализацию первичных антител проводили с помощью высокочувствительной полимерной системы детекции ДАКО Advance. В качестве субстрата для пероксидазы хрена использовали DAB+ (ДАКО). Препараты докрашивали гематоксилином Майера. Далее окрашенные срезы заключали в полусинтетическую среду Eukit (Kaltex, Италия). В месте локализации антигена визуализировался продукт реакции коричневого цвета.

Микроскопическое изучение препаратов и морфометрические исследования проводили на микроскопе «Olympus-AX70-Provis» (Япония) с помощью программы анализа изображения «Analysis-3.2-Pro Soft Imaging» (Германия) согласно рекомендациям производителя программного обеспечения, и Olympus BX43, камера SC100.

Стереометрическое определение относительного объема (доли) компонента в изучаемой структуре ткани осуществляли с помощью программы Adobe Photoshop и микроскопа Primo

Star (Carl Zeiss, Германия), используя компьютерный метод наложения точечных сеток на иммуногистохимически окрашенные срезы с последующим подсчетом числа совпадений точек с профилями исследуемых структур (Автандилов Г. Г., 2002).

При математической обработке и анализе результатов исследований были применены базовые методы математической статистики: описательная статистика, критерии парных (критерии t-Стьюдента и Фишера при нормальном распределении признака, или критерий W-Вилкоксона и X^2 при альтернативном распределении) и множественных сравнений (критерии Шефе или Данна). Для множественного сравнения долей для трех групп использовался критерий X^2 , двусторонняя критическая область и при наличии статистически значимого различия попарное сравнение долей проводилось с помощью критерия Мараскуило-Ляха-Гурьянова (МЛГ) (Лях Ю. Е. и соавт., 2006).

Результаты исследований и их обсуждение

Данные архивных историй болезни 430 больных псориазом - жителей Донбасса, за 2009-2010 гг. свидетельствуют, что дерматоз в этом крупном промышленном экологически неблагоприятном регионе протекает достаточно тяжело, часто рецидивирует, ремиссии его непродолжительны, что обуславливает необходимость оптимизации существующих методов терапии псориаза.

В последующем 300 больных вульгарным псориазом методом случайной выборки были отнесены в одну из трех групп (по 100 человек в каждой), в зависимости от способа их лечения. В I группе (сравнения) использовали только традиционную терапию (ТТ).

II группа больных получала только узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию (УФВ-терапию 311 нм).

В III группе (основной) дополнительно к традиционной терапии (ТТ) вместо УФО назначали УФВ-терапию 311 нм. Сравнимые группы больных были репрезентативны по возрасту и полу пациентов, давности заболевания и тяжести псориаза (U-тест Манна-Уитни <0,05).

Однако, в дальнейшем (2014-2015 гг.), в силу различных непредвиденных обстоятельств (отъезд в другие регионы страны, военные действия, возникшие финансовые затруднения и др.) 121 больной выбыл из дальнейшего исследования. Число оставшихся в разработке больных составило в I группе – 40 человек, во II – 42 человека и в III – 97 человек. Поэтому для оценки эффективности различных способов лечения нами кроме индекса PASI дополнительно использовались цензурированные данные. Последние получают тогда, когда некоторые больные выбывают из исследования по разным причинам до того, как это исследование будет окончено. При расчете количества лиц в группах выборка в $n=31$ в каждой группе будут достаточными для выявления различий в Частоте События в 29,0% с 80% мощностью на 5% уровне значимости (Лях Ю. Е. и соавт., 2006).

Наметить оптимальные схемы любой терапии помогает оценка лечебного патоморфоза кожи. Проведенные морфологические исследования пораженной кожи больных псориазом до лечения, представленные в табл. 1, показали, наряду с участками выраженного гипер- и паракератоза, микроабсцессы Мунро, выраженный пролиферативный акантоз, нарушения микрогемодикуляторного русла дермы и периваскулярную инфильтрацию, что в целом соответствует данным литературы (Цветкова Г. М. и соавт., 2003, Archier E. и соавт., 2012). При компьютерном морфометрическом исследовании толщина эпидермиса с учетом пролиферативного акантоза равнялась $257,32 \pm 11,89 \mu\text{m}$.

**Оценка степени выраженности морфологических изменений кожи
у больных псориазом I-II-III групп в баллах (M±m)**

Морфологические признаки:	Оценка степени выраженности морфологических изменений в баллах (M±m)								
	Группы пациентов								
	I (n=15)			II (n=15)			III (n=15)		
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
абс.		%	абс.		%	абс.		%	
гиперкератоз	2,43± 0,24	0,67± 0,15	27,6	2,70± 0,09	0,45± 0,09	16,7	2,18± 0,15	0,39± 0,10	17,8
паракератоз	3,91± 0,21	0,42± 0,10	10,7	3,52± 0,10	0,29± 0,05	8,2	3,65± 0,10	0,27± 0,01	7,4
микроабцессы Мунро	2,05± 0,35	0,15± 0,05	7,3	1,79± 0,23	0,00	0	1,83± 0,20	0,00	0
акантоз	3,72± 0,20	1,25± 0,10	33,6	3,43± 0,18	0,49± 0,09	14,3	3,16± 0,15	0,53± 0,29	16,7
митотическая активность	3,12± 0,32	0,62± 0,15	19,9	2,98± 0,20	0,24± 0,04	8,1	2,54± 0,29	0,32± 0,03	12,6
реакция МГЦР и СТ дермы	3,67± 0,23	2,10± 0,17	57,2	3,36± 0,20	0,81± 0,14	24,1	3,65± 0,11	0,49± 0,10	13,5
клеточная инфильтрация	3,44± 0,14	1,61± 0,10	46,8	3,54± 0,20	0,90± 0,09	25,4	3,59± 0,25	0,79± 0,20	22,0
Суммарная средняя оценка	3,19± 0,21	0,97± 0,32	30,4	3,04± 0,17	0,45± 0,07	13,8	2,94± 0,18	0,61± 0,11	12,8

Примечание: МГЦР – микрогемоциркуляторное русло; СТ – соединительная ткань

ИГХИ с МАТ к Ki-67 в 10 полях зрения эпидермиса свидетельствовали о резком повышении пролиферативной активности кератиноцитов до 55 клеток (в контрольной группе их 10). При стереометрическом исследовании относительный объем (доля) активированных (Ki-67⁺) кератиноцитов в очагах псориаза составил 18,0% (рис. 1). Апоптоз кератиноцитов выражался цифрами 87,8±23,3. Объемная доля апоптотических кератиноцитов (bc1-2⁺) в очагах псориаза достигала 25,0% (рис. 1).

ИГХИ с МАТ к CD4 и CD8 характеризовались резким повышением в дермальном инфильтрате (p<0,001) числа клеток лимфоцитарного ряда с преобладанием цитотоксических (CD8⁺) Т-лимфоцитов – 78,32±2,10 (в контроле 15,90±1,05). CD8⁺ клетки обнаруживались и в эпидермисе. Количество CD4⁺ Т-лимфоцитов-хелперов составило 24,48±0,69 (в контроле – 14,50±1,08). CD4⁺ Т-лимфоциты встречались как в дермальных клеточных инфильтратах, так и в эпидермисе. Индекс соотношения хелперы/супрессоры составил 0,32±0,01 (в контроле – 0,92±0,02).

Наряду с Т-лимфоцитами, отмечено и наличие CD68⁺ макрофагов – 22,7±2,6 (в контроле – 10,1±0,36) преимущественно в сосочковом слое дермы, а также в периваскулярных

инфильтратах (табл. 2). При стереометрическом исследовании их относительный объем (доля) в изучаемой структуре кожи составил 12,60% (рис. 1).

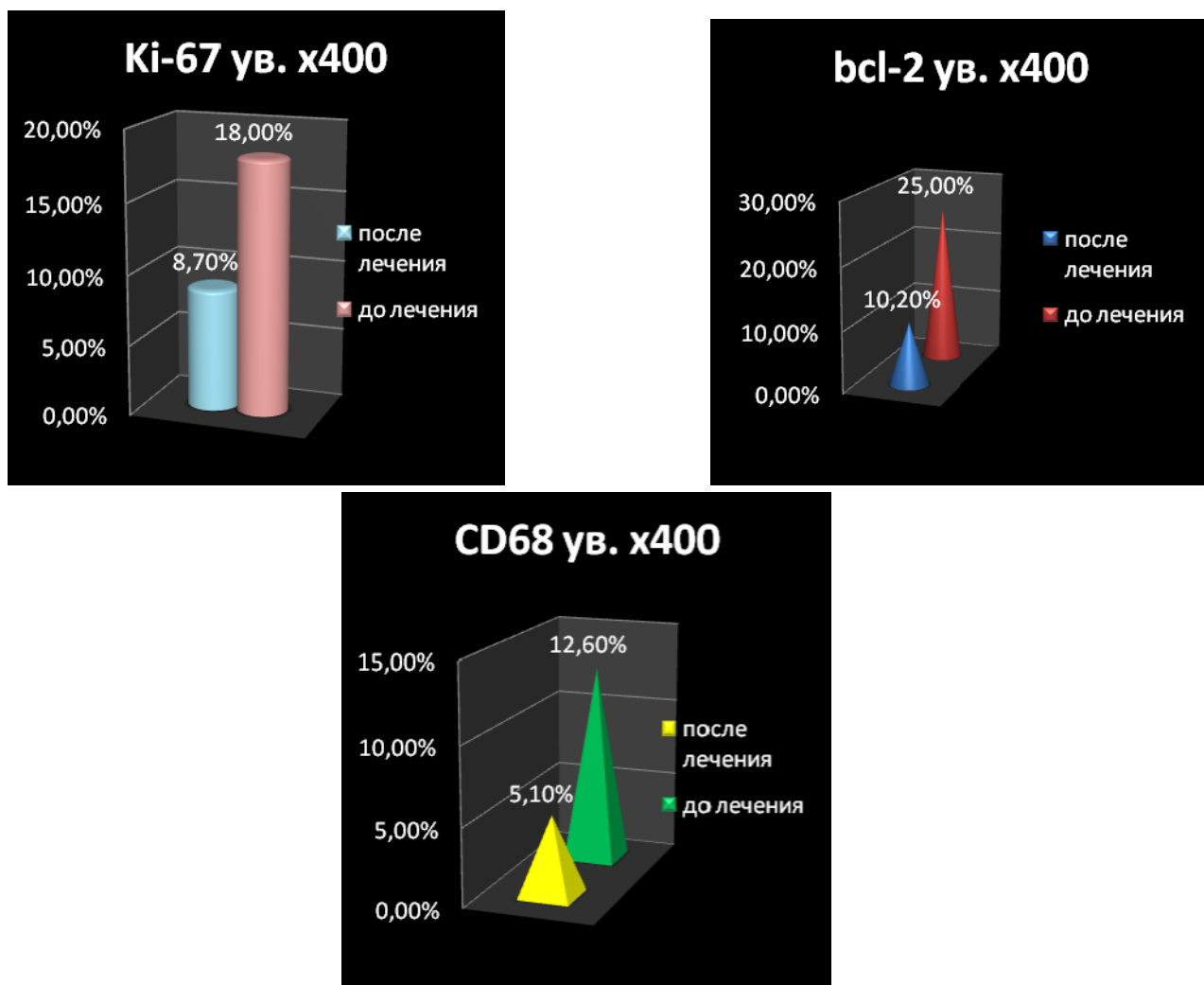


Рисунок 1. Объемная доля активированных (Ki-67⁺) и апоптотических (bcl-2⁺) кератиноцитов, макрофагов (CD68⁺) в очагах псориаза до- и после УФВ-терапии (311 нм)

Достигнутые результаты лечения больных псориазом оценивали на основании таких общепринятых критериев: устойчивая клиническая ремиссия – полное исчезновение высыпаний на коже; значительное клиническое улучшение – снижение индекса PASI на 75% и более в сравнении с исходными данными; незначительное клиническое улучшение – снижение индекса PASI на 74-50%; без клинического эффекта – значительных изменений в состоянии дерматоза не произошло. Учитывались также сроки существования наружных проявлений дерматоза, продолжительность межрецидивных периодов. Эффективность терапии также оценивали по результатам морфологического исследования в динамике (до- и после лечения).

В I группе (сравнения) (n=40) использовали только традиционную (согласно унифицированному протоколу) терапию (ТТ): седативные, дезинтоксикационные, гипосенсибилизирующие, а также улучшающие периферическое кровообращение средства, диету с ограничением животных жиров, экстрактивных веществ, рутинные кератопластические или кортикостероидные мази, УФО – в стационарной стадии ВП, по показаниям – витамины, гепатопротекторы и антигистаминные средства. Выраженный терапевтический эффект (устойчивая клиническая ремиссия и значительное клиническое улучшение) был достигнут в 60,0% случаев, однако в 17,5% терапевтический успех отсутствовал.

II группа больных (n=42) получала только моно узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию, по методике 3-4 раза в неделю, на курс 20-25 облучений на расстоянии не более 20 см. Начальные дозы облучения устанавливали (согласно рекомендациям фирмы изготовителя фототерапевтического аппарата GH-8-ST; ФРГ) без определения минимальной дозы, в зависимости от фототипа кожи. У больных с II фототипом она составляла 0,231 Дж/см², с III фототипом – 0,322 Дж/см². Разовое увеличение дозы было равномерным и составляло 0,05-0,1 Дж/см², что при достаточной эффективности сводило к минимуму побочные реакции. Через 6-8 часов после 3-4 процедуры обычно появлялась легкая эритема, которая самостоятельно разрешалась через 6-12 часов. При возникновении фотодерматита (без пузырей) лечение временно прекращали до разрешения эритемы, а затем возобновляли с разовой дозы, меньшей по сравнению с последней на 0,05-0,1 Дж/см². Разовую дозу увеличивали до появления признаков регресса псориаза (интенсивное уплощение папул), после чего оставляли на достигнутом уровне до полного исчезновения высыпаний, и вновь увеличивали на 0,1 Дж/см², если регресс сыпи замедлялся или прекращался. После 20-й процедуры последующие разовые дозы облучения не повышали и они составляли соответственно 1,654 и 2,305 Дж/см². По окончании лечения у всех больных формировался легкий загар. Выраженный терапевтический эффект (устойчивая клиническая ремиссия и значительное клиническое улучшение) был достигнут в 85,7% случаев. Проанализирована эффективность УФВ-терапии при 3-х и 4-х разовом облучении в неделю. Использование методики 4-разового УФВ-излучения (311 нм) в неделю позволяло достичь лечебного эффекта, эквивалентного 3-разовому облучению, однако в более короткие сроки и меньшей суммарной дозой облучения в Дж/см². Какой-либо зависимости продолжительности ремиссии от методики 3-х и 4-х облучений в неделю не выявлено. Ни в одном наблюдении отсутствия клинического эффекта не наблюдалось. Временное незначительное усиление сухости кожи купировалось после нанесения различных эмолиентов (эмульсия скинактив и др.). Полученные данные свидетельствуют о том, что узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия является эффективным и безопасным методом лечения псориаза.

У пациентов III основной группы (n=97), получавших ТТ (без наружной терапии и УФО) в сочетании с узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапией, выраженный клинический эффект (устойчивая клиническая ремиссия и значительное клиническое улучшение) был достигнут в 89,7% случаев.

Для более объективной оценки эффективности лечебных мероприятий помимо PASI была использована математическая оценка долей эффективности разных лечебных воздействий. Сравнительная характеристика эффективности различных способов лечебного воздействия у больных псориазом в I-II-III исследуемых группах (P, (95% ДИ)) приведена в табл. 2.

Анализ данных табл. 2 показал, что доля пациентов с устойчивой клинической ремиссией во второй группе составила 52,4 % (95% ДИ: 37,0-67,6), что в 2,62 раза выше, чем в первой (p=0,016). Сочетание лечебного воздействия узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии и традиционного лечения в III группе (комплексное лечение) позволило увеличить удельный вес данной категории больных уже в 3,25 раза по отношению к I группе (p=0,001) и достичь его параметров на уровне 64,9 % (95% ДИ: 55,1-74,2). При этом необходимо отметить, что при сравнении данных второй и третьей групп статистически значимых различий по критерию МЛГ в категории устойчивой клинической ремиссии выявить не удалось (p=0,448).

**Сравнительная характеристика эффективности различных способов
лечебного воздействия у больных псориазом в I-II-III исследуемых группах
(P, % (95% ДИ))**

Эффективность лечебного воздействия	I группа (n=40)	II группа (n=42)	III группа (n=97)	Уровень значимости межгрупповых различий
Устойчивая клиническая ремиссия	20,0 (95% ДИ: 8,9-34,1)* [#]	52,4 (95% ДИ: 37,0-67,6)*	64,9 (95% ДИ: 55,1-74,2) [#]	p<0,001
Значительное клиническое улучшение	40,0 (95% ДИ: 25,1-55,9)	33,3 (95% ДИ: 19,7-48,6)	24,7 (95% ДИ: 16,6-33,9)	p=0,184
Незначительное клиническое улучшение	22,5 (95% ДИ: 10,8-37,0)	14,3 (95% ДИ: 5,3-26,7)	10,3 (95% ДИ: 5,0-17,2)	p=0,173
Без клинического эффекта	17,5 (95% ДИ: 7,2-31,1) ^{&}	0,0 (95% ДИ: 0,0-4,5)	0,0 (95% ДИ: 0,0-2,0)	p<0,001

Примечание: * – различие долей между 1 и 2 группами является статистически значимым на уровне $p=0,016$; [#] – различие долей между 1 и 3 группами является статистически значимым на уровне $p<0,001$; [&] – различие долей между 1 и 2, 1 и 3 группами является статистически значимым на уровне $p<0,05$.

При анализе межгрупповых различий по параметрам эффективности лечебного воздействия (категория значительное улучшение и категория незначительное улучшение) можно констатировать, что статистически значимых межгрупповых различий по данным категориям выявлено не было ($p=0,184$ и $p=0,173$ соответственно).

При оценке данных, которые характеризовали категорию больных без клинического эффекта, было выявлено, что в первой исследуемой группе удельный вес таких пациентов достоверно составил 17,5 % (95% ДИ: 7,2-31,1) по сравнению со второй и третьей группами. Больных с такой категорией клинического эффекта в данных группах выявлено не было ($p<0,05$).

Обобщая результаты анализа эффективности различных способов лечения больных псориазом, можно констатировать, что, согласно результатам клинического исследования разработанный комплексный способ лечения (одновременное использование традиционной и узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии) обеспечивает достижение существенного ($p<0,001$) терапевтического эффекта (устойчивой клинической ремиссии и значительного клинического улучшения) в 89,7% случаев в сравнении с группой традиционного лечения (60,0%), хорошо переносится пациентами, не вызывает побочных эффектов.

Терапевтический эффект разработанного комплексного метода лечения зависел от исходной величины индекса PASI, общей площади вовлеченной в патологический процесс кожи и сроков возникновения первых признаков регресса основных дерматологических симптомов болезни. У больных с достигнутой клинической ремиссией и значительным

клиническим улучшением исходный индекс PASI чаще всего находился в пределах 7-24 баллов, общая площадь поражения кожи – 19-27%, а четкие признаки положительной клинической динамики наблюдали в интервале 5-14 дней после начала лечения. При более высоких значениях этих показателей результаты лечения, как правило, были хуже.

У всех больных I-II-III групп после проведенного лечения констатирована положительная динамика морфологических нарушений кожи в очагах псориаза. Толщина эпидермиса уменьшилась до $108,61 \pm 8,01 \mu\text{m}$, что соответствовало показателям здоровой кожи, исчезают гиперкератоз, паракаротоз, микроабсцессы Мунро, разрешаются акантоз и папилломатоз. Зернистый слой обнаруживался на всем протяжении биоптатов, снижается митотическая активность эпидермиса. Наряду с нормализацией структуры эпидермиса происходит уменьшение воспалительных явлений в коже: уменьшаются экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис, снижается интенсивность клеточной пролиферации.

Данные лечебного патоморфоза, приведенные в табл. 1, также показали, что наиболее эффективно регресс патологических морфологических изменений происходил в III основной группе больных. При исследовании в этой группе обнаруживались минимальные (12,8%) остаточные явления. Сопоставляя параметры морфофункционального состояния дермы больных псориазом I и III группы после проведенного лечения, следует отметить, что использование УФ-В фототерапии (311 нм) в сочетании с ГТ обеспечивает более полную и раннюю нормализацию структуры, метаболизма и функции кожи, способствует ее оксигенации, что обеспечивает более стойкий эффект и увеличивает продолжительность ремиссии дерматоза. Вместе с тем, несмотря на выраженную эффективность этого метода терапии, остается относительно высоким процент остаточных явлений в соединительной ткани и микрогемодициркуляторном русле (13,5%) и клеточной инфильтрации (22,0%), что может обусловить возникновение обострений, обосновывает целесообразность поддерживающей и/или противорецидивной терапии больных псориазом.

ИГХИ в динамике моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии позволили уточнить некоторые механизмы ее действия на кожу больных псориазом. Так, в эпидермисе отмечено статистически значимое уменьшение (от 55 до 18) количества Ki-67⁺ кератиноцитов, однако полной нормализации клеточной пролиферации не происходило. Их объемная доля в коже снижалась до 8,70% (рис. 1). Показатели апоптоза (bcl-2⁺) также снижались более, чем 2 раза (до $42,4 \pm 12,5$), а их объемная доля до 10,20% (рис. 1). Корреляционных связей между процентом уменьшения содержания белка Ki-67⁺ и клиническими показателями нами не было выявлено. Однако, следует подчеркнуть, что выявленные изменения гистоморфологической структуры кожи и пролиферативной активности у всех больных имели однонаправленный характер и происходили на фоне разрешения или улучшения клинических проявлений псориаза.

После моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии также отмечалось уменьшение объема воспалительного инфильтрата за счет лимфоцитов обоих фенотипов. Уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов составил $16,23 \pm 1,00$, CD8⁺ Т-лимфоцитов – $26,26 \pm 1,36$; индекс отношения хелперы/супрессоры – $0,62 \pm 0,06$. Все показатели до лечения имели достоверное отличие от контроля ($p < 0,001$). Таким образом, моно узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия, уменьшая количество Т-лимфоцитов, преимущественно за счет CD8⁺ лимфоцитов, объясняет клинический эффект регресса псориатических высыпаний за счет цитотоксического эффекта на Т-клеточную пролиферацию в очагах поражения при псориазе, тем самым подавляя иммунологическую реакцию. Полученные данные позволяют считать индекс соотношения CD4⁺/CD8⁺ – $0,60-0,62$ (в контроле $0,91 \pm 0,02$, $p < 0,05$) объективным показателем эффективности и иммуногистохимическим пороговым критерием адекватности проводимого лечения.

Существенное снижение количества CD68⁺ макрофагов с 22,7±2,6 до 11,4±3,6 в клеточных инфильтратах и их объемной доли с 12,60 до 5,10% (табл. 3, рис. 1) также может служить прогностическим критерием в оценке ремиссии псориаза и ее длительности, что согласуется с данными В. А. Бабанина (2013).

Таблица 3

Уровни экспрессии CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов, CD68-макрофагов в воспалительном инфильтрате кожи больных псориазом до- и после УФВ (311 нм) терапии (M±m)

Маркеры	Уровень экспрессии маркеров		Контрольная группа (n=15)
	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)	
CD4	25,48±0,69	16,23±1,00	14,50±1,08
CD8	78,32±2,10	26,26±1,35	15,90±1,05
CD4/CD8	0,32±0,01	0,62±0,06	0,91±0,02
CD68	22,76±2,60	11,40±3,60	10,10±0,36

Торпидность псориаза к терапии характеризовалась сохранением в дерме, особенно периваскулярно, разных по фенотипу, распространенности и плотности клеточных инфильтратов с преобладанием в них CD8⁺ лимфоцитов-супрессоров, CD68⁺ макрофагов, с примесью небольшого количества полиморфноядерных лейкоцитов и плазматических клеток.

Таким образом, на основании полученных данных можно констатировать, что узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия оказывает положительное влияние как на эпидермальные, так и на дермальные нарушения в коже больных псориазом. После лечения в эпидермисе исчезали гиперкератоз и паракератоз, разрешался акантоз, восстанавливался зернистый слой, исчезали микроабсцессы Мунро. Наряду с нормализацией структуры эпидермиса происходит уменьшение воспалительных явлений в коже: уменьшается экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис, снижается интенсивность клеточной инфильтрации. УФ-В терапия (311 нм) приводит к стабилизации процессов пролиферативной активности кератиноцитов и восстановлению их дифференцировки. Нормализация пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, а также уменьшение воспалительной реакции в коже, иммуносупрессия активированных Т-лимфоцитов развивается на фоне разрешения клинических симптомов заболевания. Полученные данные свидетельствуют об антипролиферативном, противовоспалительном и иммуносупрессивном действии узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии на кожу больных псориазом, а также о способности оказывать нормализующее влияние на процесс дифференцировки кератиноцитов и позволяют расценивать ее как эффективный патогенетический метод лечения.

Диспансерное наблюдение за пролеченными больными псориазом показало, что у больных I группы, получавших традиционное лечение, через 6 мес. после его окончания стабильное состояние кожного процесса было отмечено у 33,4% пациентов, а спустя 12 месяцев после окончания терапии – лишь у 16,5%. У пациентов II и III групп, лечившихся с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, через 6 месяцев после ее окончания устойчивая клиническая ремиссия кожного процесса была отмечена в 87,6 и 91,2% соответственно. Спустя 12 месяцев 86,5% больных III группы и 78,7% - II группы отметили отсутствие рецидивов заболевания, в то время как в I группе традиционного лечения на состояние клинической ремиссии указали только 16,5% лиц.

Дальнейшее наблюдение за больными (2-3 года) показало, что при использовании узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии увеличивается межрецидивный период в 1,4 раза (в среднем на 2 месяца, p<0,05) и отмечается более легкое течение кожного процесса при обострениях/рецидивах заболевания, зачастую регрессирующих после наружной терапии.

Обобщая результаты анализа эффективности различных способов лечения больных псориазом, можно констатировать, что, согласно результатам клинического и морфологического исследования разработанный комплексный способ лечения (одновременное использование традиционной и узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии) обеспечивает достижение существенного ($p < 0,001$) терапевтического эффекта (устойчивой клинической ремиссии и значительного клинического улучшения) в 89,7% случаев, удлиняет сроки ремиссии в 1,4 раза в сравнении с использованием только традиционного лечения и позволяет рекомендовать его к широкому использованию в практическом здравоохранении.

Математическая оценка (Р, % (95% ДИ)) также значимо ($p < 0,001$) подтверждает более высокую эффективность лечебного воздействия (устойчивая клиническая ремиссия) у больных III – основной группы, леченных комплексно с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в сравнении с I группой традиционного лечения [64,9 (95% ДИ: 55,1-74,2) и 20,0 (95% ДИ: 8,9-34,1) соответственно].

Заключение. Таким образом, в результате проведенных исследований достигнуто существенное ($p < 0,001$) повышение эффективности лечения (89,7%) больных вульгарным псориазом за счет использования узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, уточнены некоторые механизмы ее действия, предложены иммуногистохимические критерии адекватности проводимой терапии и прогноза течения псориаза.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение и новое решение научной задачи, которое заключается в разработке комплексного метода лечения больных распространенным вульгарным псориазом с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, направленного на снижение длительности и частоты рецидивов с учетом выявленных гистологических, морфометрических, гистохимических, иммуноморфологических нарушений кожи и их коррекции.

1. Отмечено в биоптатах пораженной кожи больных псориазом, наряду с участками выраженного гипер- и паракератоза, микроабсцессами Мунро, выраженным пролиферативным акантозом, нарушениями микрогемодикуляторного русла, резкое повышение количества клеток лимфоцитарного ряда в дермальном инфильтрате с преобладанием цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов-супрессоров ($78,32 \pm 1,10$) над $CD4^+$ -хелперами ($25,48 \pm 0,69$). Индекс $CD4^+/CD8^+$ составил $0,32 \pm 0,01$. $CD68^+$ макрофаги в 10 полях зрения микроскопа выявляются в количестве $22,7 \pm 2,6$. Пролиферативная активность ($Ki-67^+$) кератиноцитов повышена до 55 на 100 клеток базального слоя (в контроле их 10). Их апоптоз ($bcl-2^+$) составил $87,8 \pm 3,2$.

2. Установлено, что после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии наблюдается положительная динамика морфологических изменений кожи: уменьшается толщина эпидермиса с учетом акантоза ($108,61 \pm 8,01$ мкм) до контрольных цифр ($p < 0,001$), исчезают паракератоз и микроабсцессы Мунро, снижается митотическая активность базальных клеток, восстанавливается зернистый слой.

3. Показано, что в биоптатах кожи после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии значительно уменьшается объем воспалительных инфильтратов: $CD4^+$ Т-лимфоциты составляют $16,23 \pm 1,00$; $CD8^+$ Т-лимфоциты – $26,26 \pm 1,36$. Индекс $CD4^+/CD8^+ = 0,60-0,62$. Последний можно расценивать как объективный показатель эффективности и иммуногистохимический пороговый критерий адекватности проводимого лечения. Снижение в 2 раза количества (до $11,4 \pm 3,6$) $CD68^+$ макрофагов и их объемной доли с 12,60 до 5,10% также может служить прогностическим критерием в оценке ремиссии заболевания и ее длительности.

4. Узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия значимо ($p < 0,001$) снижает показатели пролиферативной активности Ki-67⁺ кератиноцитов до 18 и объемной их доли до 8,7%, а также уменьшает показатели апоптоза (bcl-2⁺) до 42,4±12,5 и объемной их доли до 10,20%.

5. Выявленные изменения морфологической картины и пролиферативной активности кожи у всех больных имеют однонаправленный характер и происходят на фоне разрешения или улучшения клинических симптомов псориаза, что свидетельствует об антипролиферативном, противовоспалительном и иммуносупрессивном действии узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии на кожу больных псориазом, позволяет расценивать ее как эффективный патогенетический метод лечения.

6. Констатировано, что, несмотря на клинический регресс высыпаний псориаза, в соединительной ткани дермы сохраняются различной степени выраженности дистрофические изменения коллагеновых волокон, явления продуктивного эндовакукулита и лимфоцитарные инфильтраты, что наиболее выражено при традиционном лечении (30,4%), менее – после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии (13,8%), в сравнении с комплексной, сочетающей традиционную и узкополосную (311 нм) фототерапию (12,8%), и может обусловить возникновение обострений, обосновывает целесообразность поддерживающей и/или противорецидивной терапии.

7. Разработан метод комплексного лечения распространенного вульгарного псориаза, представляющий собой комбинацию одновременного применения традиционной терапии и воздействия узкополосного (311 нм) УФ-В-излучения на пораженные участки кожи, который позволяет достоверно довести удельный вес больных с выраженным и устойчивым клиническим эффектом до 89,7% по отношению к общепринятым методикам ($p < 0,001$). При этом четко прослеживается выраженная тенденция к нормализации морфологических элементов кожи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия больных распространенным вульгарным псориазом обладает выраженным антипролиферативным, иммуносупрессивным и противовоспалительным действием, не требует использования фотосенсибилизаторов и позволяет достичь максимального терапевтического эффекта (85,71%) при минимальном повреждающем воздействии на кожу. При ее сочетании с традиционным лечением его эффективность достигает 89,7%.

2. Использование методики 4-разового УФВ-излучения (311 нм) в неделю позволяет достичь лечебного эффекта, эквивалентного 3-разовому облучению в неделю, в более короткие сроки и меньшей суммарной дозой облучения в Дж/см².

3. Узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия противопоказана при наличии злокачественных новообразований любой локализации в анамнезе и в настоящее время, распространенных пигментных невусах, беременности и периода лактации, фотодерматозов, заболеваний глаз, эндокринных заболеваний и заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др. в стадии декомпенсации.

4. Индекс $CD4^+/CD8^+ = 0,60-0,62$ можно расценивать как объективный показатель эффективности и иммуногистохимический пороговый критерий адекватности узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

5. Использование для повышения объективизации оценки и динамического контроля эффективности узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, наряду с индексом PASI и клеточной пролиферации (Ki-67), компьютерного морфометрического (стереометрического)

исследования биоптатов кожи способствует получению показателей количественно-пространственной организации морфологических структур и их патологических изменений.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Жданова, И. О. Узкополосная УФВ-терапия (311 нм) псориаза [Текст] / И. О. Жданова // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2011. – № 1 – 4. – С. 189 – 192.
2. Жданова, И. О. Лечебный патоморфоз кожи больных распространенным, тяжело протекающим псориазом [Текст] / И. О. Жданова // Патология. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 60 – 63.
3. Жданова, И. О. Уровни экспрессии Ki-67 – показателя пролиферативной активности кожи у больных псориазом до и после узкополосной фототерапии [Текст] / И. О. Жданова // Сборник статей «Питання експериментальної та клінічної медицини». – Донецьк. – 2012. – Випуск 16, Т. 4. – С. 90 – 94.
4. Жданова, И. О. Уровни экспрессии Ki-67 как показателя пролиферативной активности кожи у больных псориазом до и после узкополосной фототерапии [Текст] / И. О. Жданова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 23, № 2. – С. 190 – 191.
5. Дядык, Е. А. Влияние узкополосной (311 нм) ультрафиолетовой терапии на клинимоρφологическую структуру кожи больных вульгарным псориазом [Текст] / Е. А. Дядык, И. О. Жданова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2015. – № 4 (59). – С. 44 – 50. *Автор курировала больных, провела сбор гистологического материала и участвовала в его обработке.*
6. Патент № 60167. Украина, МПК А61N5/08 (2006.01). Спосіб лікування псоріазу [Текст] / Жданова І. О.; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № U 201014430; заявл. 02.02.2010; опубл. 10.06.2011, Бюл. № 11.
7. Жданова, И. О. Клинико-анамнестическая характеристика псориаза у жителей крупного промышленного региона / И. О. Жданова // Матеріали науково-практичної школи «Досвід наукового пошуку молодих вчених дерматовенерологів». – Київ. – 2010. – С. 35.
8. Жданова, И. О. Влияние узкополосной фототерапии на пролиферативную активность кожи при псориазе / И. О. Жданова // Збірник робіт за матеріалами науково-практичної конференції «Впровадження уніфікованих протоколів з дерматовенерології із урахуванням доказової медицини». – Київ, 2014. – С. 43.
9. Федотов, В. П. Перспективы разработки новых терапевтических стратегий при псориазе [Текст] / В. П. Федотов, К. В. Романенко, И. О. Жданова // Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине. Под ред. В. П. Федотова и А. И. Макарчука. – Запорожье: Просвіта. – 2016. – Т. 4. – С. 82 – 100. *Автор участвовала в сборе и переводе зарубежных публикаций и написании лекции.*
10. Романенко, В. Н. Гистоморфологические изменения кожи больных вульгарным псориазом после ультрафиолетовой средневолновой терапии узкого спектра (311 нм) [Текст] / В. Н. Романенко, К. В. Романенко, И. О. Жданова // Сборник научных работ «Горсуевские чтения». – Донецк. – 2015. – Выпуск 10. – С. 69 – 75. *Автор принимала участие в обработке гистологического материала и его морфологической оценке.*
11. Дядык, Е. А. Особенности лечебного патоморфоза кожи больных псориазом после ультрафиолетовой средневолновой терапии узкого спектра (311 нм) [Текст] / Е. А. Дядык, И. О. Жданова, К. В. Романенко, Л. Г. Некрасова, О. О. Боровая // Морфология. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 150 – 156. *Автор провела сбор гистологического материала, провела морфологические исследования, их оценку, сопоставила данные различных методов окраски гистологических препаратов.*

12. Романенко, К. В. Ультрафиолетовая средневолновая терапия узкого спектра (311 нм) обычного псориаза [Текст] / К. В. Романенко, В. Н. Романенко, И. О. Жданова, Н. В. Ермилова // Сборник научно-практических работ «Вестник здравоохранения». – Донецк. – 2016. – Выпуск 1, часть 3. – С. 457 – 460. Автор курировала больных, контролировала процедуры фототерапии, оценивала их результаты, осуществляла диспансерное наблюдение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВП	– вульгарный псориаз
ИГХИ	– иммуногистохимические исследования
МАТ	– моноклональные антитела
МЛГ	– критерий Мараскуило-Ляха-Гурьянова
ТТ	– традиционная терапия
Узкополосная (311 нм) УФ-В фототерапия и УФВ 311 нм	– узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 311 нм
УФО	– ультрафиолетовое излучение
Vcl-2	– маркер антиапоптотического белка
CD4 ⁺	– Т-лимфоциты хелперы
CD8 ⁺	– Т-лимфоциты супрессоры
CD68 ⁺	– макрофаги
Ki-67	– маркер степени клеточной пролиферации
PASI	– индекс площади поражения кожи и тяжести псориазического процесса
Vvi	– относительный объем структуры ткани