

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Тюменская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

С.Л. Матусевич, С.А. Хардикова, И.М. Петров

**ПСОРИАЗ
В СОЧЕТАНИИ С ПАТОЛОГИЕЙ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Томск
Сибирский государственный медицинский университет
2013

УДК 616.517-06:616.33/.34-06
ББК Р601.74+Р413
М 348

М 348 Матусевич С. Л., Хардикова С. А., Петров И. М.
Псориаз в сочетании с патологией желудочно-кишечного тракта.
– Томск: СибГМУ, 2013. – 297 с.

ISBN 978-5-98591-085-8

В книге на современном уровне приводятся сведения о поражении органов желудочно-кишечного тракта у больных псориазом. Особое внимание уделено клинико-функциональному состоянию желудка, тонкой и толстой кишок, гепатобилиарной системы при псориазе и при его сочетании с хроническим описторхозом. Описаны новые способы энтеральной коррекции функциональных нарушений органов естественной детоксикации в комплексной терапии больных вульгарным псориазом в стадии обострения. Доказано, что применение новых схем лечения больных псориазом увеличивает экономическую эффективность лечения.

Книга рассчитана на широкий круг врачей–дерматовенерологов, терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов, а также ординаторов, интернов и студентов лечебных факультетов, врачей-курсантов ФУВов и ГИДУВов.

УДК 616.517-06:616.33/.34-06
ББК Р601.74+Р413

Рецензенты:

Криницына Юлия Михайловна - заведующая курсом кожных и венерических болезней медицинского факультета Новосибирского государственного университета, доктор медицинских наук, профессор.

Урбанский Александр Сергеевич - заведующий кафедрой дерматовенерологии Кемеровской государственной медицинской академии, кандидат медицинских наук, доцент.

ISBN 978-5-98591-085-8

© С.Л. Матусевич, С.А. Хардикова, И.М. Петров, 2013
© Сибирский государственный медицинский университет, 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ.	8
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА	11
Глава 2. СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНОВ ЕСТЕСТВЕННОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ	24
2.1. Состояние органов желудочно-кишечного тракта у больных псориазом	24
2.1.1 Состояние желудка при псориазе	24
2.1.2 Клинико-функциональное состояние кишечника при псориазе	25
2.1.3 Функциональное состояние поджелудочной железы при псориазе	30
2.2. Влияние нарушений микробиоты кишечника на патогенез псориазической болезни	35
2.2.1 Состав микрофлоры кишечника	35
2.2.2 Функции микрофлоры кишечника	37
2.2.3 Влияние микрофлоры на патогенез псориазической болезни	40
2.3. Характеристика больных псориазом	44
2.4. Частота и структура нарушений функциональной активности органов естественной детоксикации у больных псориазом.....	59
Глава 3. СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОПИСТОРХОЗОМ	76
3.1. Функционально-морфологические изменения желудка при хроническом описторхозе	76
3.2. Секреторная функция желудка у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом	81
3.3. Клинико-функционально-морфологическое состояние кишечника при хроническом описторхозе	85
3.4. Клинико-функциональное состояние кишечника у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом	89

3.4.1	Функциональное состояние тонкой кишки у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом	90
3.4.2	Клинико-функциональное состояние толстой кишки у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом	103
3.5.	Состояние поджелудочной железы при хроническом описторхозе	109
3.5.1.	Состояние инкреторной функции поджелудочной железы у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом	110
3.5.2.	Зависимость уровня панкреатических гормонов от стадии, тяжести течения, распространенности и длительности псориаза, а также длительности хронического описторхоза	112
3.5.3	Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом	118
3.5.4.	Зависимость уровня панкреатических ферментов от стадии, тяжести течения, площади поражения и длительности псориаза, длительности хронического описторхоза	119
3.5.5.	Протеолитическая способность и амилалитическая активность поджелудочной железы у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом.....	124
3.5.6.	Влияние дегельминтизации на клинико- функциональное состояние поджелудочной железы у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом	125
Глава 4.	СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ	128
4.1.	Синдром эндогенной интоксикации и роль детоксикационных систем организма в патогенезе псориаза	128
4.2.	Характеристика концентрации маркеров синдрома эндогенной интоксикации у больных псориазом в прогрессирующей стадии	143
4.3.	Концентрация маркеров синдрома эндогенной интоксикации у больных псориазом в прогрессирующей стадии в зависимости от нарушений органов детоксикации, сдвига микробиоты толстой кишки и нарушений трофического статуса	154

Глава 5.	НАРУШЕНИЯ ТРОФИЧЕСКОГО И НУТРИЦИОННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ	162
5.1.	Влияние нутриционного статуса на патогенез псориатической болезни	162
5.2.	Характеристика нарушений трофического статуса и взаимосвязь с нарушениями пищевого рациона у больных псориазом в прогрессирующей стадии	167
Глава 6.	ЭНТЕРАЛЬНАЯ ДЕТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ	180
6.1.	Этиопатогенетическое обоснование возможности использования лактулозы, питательной смеси Берламин Модуляр, мониторинг очистки кишечника и адеметионина в комплексной терапии псориаза	180
6.2.	Анализ клинико-лабораторной эффективности различных схем энтеральной детоксикационной терапии в комплексном лечении больных псориазом	197
6.2.1.	Клинико-биохимические аспекты курсового использования лактулозы, питательной смеси Берламин Модуляр и мониторинг очистки кишечника в комплексной терапии больных псориазом	197
6.2.2.	Клинико-метаболическая эффективность адеметионина у больных псориазом с патологией органов гепатобилиарной системы	221
Глава 7.	ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНТЕРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ	226
7.1.	Анализ экономической эффективности курсового использования лактулозы, питательной смеси Берламин Модуляр и мониторинг очистки кишечника в комплексной терапии больных псориазом	226
7.2.	Анализ экономической эффективности адеметионина в комплексном лечении больных вульгарным псориазом в сочетании с патологией гепатобилиарной системы	232
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		235
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		258

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

IFN	-	Интерферон
HLA	-	Лейкоцитассоциированный антиген (человека)
Ig	-	Иммуноглобулин
IL	-	Интерлейкин
Lg	-	Логарифм
PAI-1	-	Ингибитор тканевого активатора плазминогена
PASI –	-	Psoriasis Area and Severity Index (индекс оценки степени тяжести псориаза)
PsA	-	Псориатический артрит
s	-	Стандартное отклонение
Th	-	T-хелперы
TNF- α	-	Фактор некроза опухоли-альфа
Tx	-	T-хелпер
АГ	-	Артериальная гипертензия
АОС	-	Антиоксидантная система
АТ	-	Антитела
ВНнСММ	-	Вещества низкой и средней молекулярной массы
ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ГБС	-	Гепатобилиарная система
ГМФ	-	Гуанозин-5-монофосфат
ДК	-	Диеновые конъюгаты
ЖКТ	-	Желудочно кишечный тракт
ИДС	-	Вещества с изолированными двойными связями
ИИ	-	Интегральный индекс интоксикации
ИМТ	-	Индекс массы тела
ИРИ	-	Иммунорегуляторный индекс
K ₁	-	Показатель распределения ВНСММ между белками плазмы крови и гликокалексом эритроцитов
K ₂	-	Коэффициент элиминации, характеризующий способность почек к выведению продуктов эндотоксикоза
K ₃	-	Коэффициент характеризующий элиминацию Олигопептидов почками и почечную деградацию оп
КЖ	-	Качество жизни
КЖСТ	-	Кожно-жировая складка трицепса
Кк	-	Величина катаболического пула плазмы
Кк %	-	Катаболический пул плазмы в процентах от общего

Ко	-	Общий пул ВНСММ в плазме
Кпл	-	Интенсивность катаболических процессов в плазме
КСЭИ	-	Коэффициент степени эндогенной интоксикации
КТ и СТ	-	Кетоновые тела и сопряженные триены
КЭ	-	Коэффициент элиминации
ЛИИ	-	Лейкоцитарный индекс интоксикации
МДА	-	Малоновый диальдегид
МЖТ	-	Масса жировой ткани
МНЖК	-	Мононенасыщенные жирные кислоты
МОК	-	Мониторная очистка кишечника
МСМ	-	Молекулы средней массы
МТ	-	Масса тела
НАДФ-Н	-	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат, Восстановленная формула
ОМП	-	Объем мышц плеча
ОП	-	Олигопептиды
ПКК	-	Пептидно-катаболический коэффициент
ПНЖК	-	Полиненасыщенные жирные кислоты
ПНСМ	-	Полипептиды низкой и средней массы
ПОЛ	-	Перекисное окисление липидов
РМТ	-	Расчетная масса тела
СОЭ	-	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	-	С-реактивный белок
СРК	-	Синдром раздраженного кишечника
ТМТ	-	Тощая масса тела
ТС	-	Трофический статус
ТФ	-	α -токоферол
ТХУ	-	Трихлоруксусная кислота
УЗИ	-	Ультразвуковое исследование
УФО	-	Ультрафиолетовое облучение
ХОБЛ	-	Хроническая обструктивная болезнь легких
цАМФ	-	Аденозин-3,5-циклофосфат
ЦИК	-	Циркулирующие иммунные комплексы
ШО	-	Основания Шиффа

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время псориаз является одним из самых распространенных хронических дерматозов, которым, по данным различных авторов, страдает от 2 до 7 % населения земного шара. Даже ограниченный характер поражения кожного покрова обуславливает значительное снижение качества жизни. Исследования показали, что ухудшение качества жизни, вызванное псориазом, соответствует или даже превышает данный параметр, обусловленный сахарным диабетом, ревматоидным артритом и онкологическими заболеваниями.

Актуальность проблемы разработки комплексных технологий для лечения больных псориазом обусловлена тем обстоятельством, что на основании современных воззрений псориаз принято относить к сложным мультифакториальным, наследственным заболеваниям, решающую роль в патогенезе которого играет формирующийся дисбаланс иммунной системы организма, включающий активацию Т-лимфоцитов, их миграцию в кожу, выброс воспалительных цитокинов и хемокинов. В то же время в литературе появляется все больше публикаций о роли синдрома эндотоксикоза в патогенезе псориаза. Некоторые данные свидетельствуют о том, что циркулирующие в крови эндотоксины способны блокировать рецепторный аппарат клетки и приводить к фармакорезистентности, с чем связана фармакоустойчивость дерматозов в последнее время.

Обращает на себя внимание частая ассоциация псориаза с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени и желчных путей, частота которой составляет, по некоторым данным, около 30 % от всех больных псориазом и 80 % от всех сопутствующих соматических заболеваний [Звягинцева Т. Д., Шаргород И. И., Мирзоев Л. А. и др., 2000]. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречаются: гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, дискинезия желчевыводящих путей, жировой гепатоз. По некоторым данным, патология желудочно-кишечного тракта отмечается более чем у 81 % больных псориазом и достигает до 95 % при тяжелых формах заболевания.

Роль систем детоксикации при псориазе описана ранее в работе К. Gyurcsovics (2003), в которой отмечено осложнение течения псориаза у пациентов, имеющих проблемы с функцией желчного пузыря. Хроническая эндотоксинемия при псориазе, по данным З. Ш. Гараева (2005), может приводить к функциональным нарушениям в работе печени и почек, тяжесть которых зависит от ее уровня и длительности, а также от наличия сопутствующих заболеваний. Таким образом, при псориазе немаловажное значение в дополнительной элиминации эндотоксинов отводится органам естественной детоксикации, в первую очередь печени и кишечнику.

В последние годы большое внимание уделяется отягощающему влиянию функциональных нарушений кишечника на клиническое течение псориаза. Кишечная микрофлора, участвуя во всех процессах детоксикации, сама по себе способна осуществлять микробную трансформацию метаболитов, после чего они быстрее разрушаются в печени. Кроме того, сами метаболиты микрофлоры изменяют полярность различных соединений, уменьшая тем самым и скорость экскреции метаболитов, и их транслокацию из кишечника в кровеносное русло. В условиях повышения транслокации бактерий ЭИ развивается как результат поступления в организм продуктов их жизнедеятельности. В научно-исследовательском плане весьма актуальным продолжает оставаться необходимость дальнейших исследований по разработке и совершенствованию системы применения эубиотиков в восстановительной коррекции функционального состояния регуляторных систем организма при псориазе.

В свете данных исследований становится очевидным, что терапия псориаза должна быть комплексной и включать препараты, нормализующие моторику желудка и кишечника, состояние микрофлоры, желчеотделение, а также ферментативную активность. При этом основной целью назначения гастроинтестинальных препаратов следует считать активацию органов естественной детоксикации.

Однако в настоящее время клинико-патогенетическое значение нарушений детоксикационной функции печени, кишечника и роль дисбиоза в данном процессе у больных псориазом изучена недостаточно. Требуется научно обоснованный подход к включению в схему терапии псориаза средств, направленных на повы-

шение функциональной активности органов естественной детоксикации, которые могут включать непосредственную активацию функции гепатоцитов, нормализацию микробиоты кишечника с опосредованным влиянием на печень и коррекцию пищевого рациона, что, кроме влияния на активность иммунной системы, будет способствовать нормализации функции органов естественной детоксикации (печень и кишечник).

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

Термин псориаз (от греческого *psora* – перхоть, зуд, сыпь) впервые предложил Russel в 1950 г., тогда как описание заболевания приведено более 2000 лет тому назад в *Corpus Hippocraticum* (460–377 г. до н. э.) [Willan R., 1950]. В настоящее время псориаз определяют как хронический дерматоз, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и системах [Родионов А. Н., 1998; Владимиров В. В., Владимирова Е. В., 2006;; Jackson M. et al., 1999].

В настоящее время псориаз является самым распространенным хроническим дерматозом, которым в среднем страдают от 2 до 7 % населения земного шара [Фитцпатрик Т., 1999; Скрипкин Ю. К., 2006; Langley R. G. et al., 2007]. Распространенность псориаза в зависимости от географических особенностей региона варьирует от 0,1 до 10 % [Адаскевич В. П., 2008]. В климатических зонах с преобладанием низких температур и высокой влажности воздуха он встречается чаще, чем в тропических регионах. Частота регистрации псориаза в Индии составляет 0,5—1,5 %, в Малайзии – 5,5 %, в Японии – 0,29—1,18 %, в Кувейте – 3,1 %, в Китае – от 0,2 до 1,5 %. В целом у представителей монголоидной расы низкая частота псориаза связана с низкой распространенностью антигена HLA-Cw6 – основного иммуногенетического маркера этого заболевания [Адаскевич В. П., Козин В. М., 2006; Молочков В. А. и др., 2007]. В странах Южной Америки она достигает 1,3—4,2 %, частота псориаза в этнически смешанных популяциях Египта и Южной Африки, по данным S. P. Raychaudhuri (1998), составляет 3 и 4—5 % соответственно. У жителей Восточной, Центральной и Южной Африки (сухой климат) она выше

(2,8—3 %), чем у населения Западной Африки (0,08—0,5 %) [Farber E. M., Nall M. L., 1998]. Частота псориаза у белых жителей Австралии близка к его частоте в странах Запада (около 2,6 %). Тогда как у австралийских аборигенов, населяющих этот материк на протяжении почти 30 тысяч лет и происходящих из Юго-Восточной Азии, у которых отсутствует иммуногенетический маркер псориаза – антиген HLA-B17, он никогда не обнаруживается. Псориаз также никогда не встречается у американских индейцев из поселений в лесах Амазонки и Ориноко, так же как и у жителей Аляски, Канады и коренных народностей США, среди которых отсутствуют или очень редко встречаются антигены HLA-B13 и B17 [Green A. C., 1984].

В США частота псориаза составляет от 2 до 4,7 % [Farber E. M., Nall M. L., 1998; Langley R. G. et al., 2005], каждый год регистрируется от 150 000 до 260 000 новых случаев заболевания. При этом в северных штатах уровень заболеваемости значительно выше, чем в южных, также как у представителей белой расы по сравнению с негроидной [Roenigk H. H., Maibach H. I., 1991], ежегодный ущерб составляет 3 млрд долларов [Bowcock A. M., Barker J. N., 2003].

Довольно высока популяционная частота псориаза в Европе, где им страдают до 5 млн человек, а с учетом географических особенностей стран от 1,5 до 4,8 % населения [Christophers E., 1997]. В большей мере псориазу подвержены жители стран северных широт, тогда как в южных странах заболеваемость ниже [Roenigk H. H., Maibach H. I., 1991]. Например, в Болгарии псориазом страдают 0,2—0,3 % населения, в Хорватии – 1,55 %, тогда как в Норвегии – 4,8 %, в Германии – 6,5 % [Молочков В. А. и др., 2007; Farber E. M., Nall M. L., 1998]. Его доля в Европе среди амбулаторных больных дерматологического профиля составляет около 5 %, а среди больных кожных отделений – 6,5—22 % [Мордовцев В. Н., 1999; Elder J. T. et al., 1990].

В России лидирующую позицию по уровню заболеваемости населения острыми и хроническими болезнями кожи и подкожной клетчатки занимают Приволжский, Дальневосточный и Уральский федеральные округа [Госкомстат РФ, 2007; Мартынов А. А., 2007; Молочков В. А. и др., 2007].

Развитие псориаза сопровождается не только поражением кожи, но и артритом, очень сходным по проявлениям с серонегатив-

тивным ревматоидным артритом (10–30 % больных), поражением других внутренних органов [Gladman D. D., 1998]. Неслучайно многие авторы считают более правильным характеризовать этот дерматоз как псориатическую болезнь [Довжанский С. И., Утц С. Р., 1992; Матусевич С. Л. и др., 2000].

Доказано, что псориатическая болезнь развивается по двум типам: тип 1 – это пациенты с ранним проявлением заболевания (пик 16 и 21 год) [Henseler T., Christophers E., 1995], для данного типа характерны: большая площадь поражения, торпидность течения и частота рецидивов заболевания; тип 2 представляют пациенты с поздним проявлением (пик в пятом десятке) [Helms S. et al., 2003].

В типе 1 четко прослеживается ассоциация с наследственностью (44 %) и частота аллелей HLA составляет: Cw6 – 85 %; DR7 – 70 %, тогда как при типе 2 связь с наследственностью составляет 1 %, а частота аллелей: Cw6 – 14 %; DR7 – 30 %. Мутации в гене CDSN, кодирующем один из белков кожи, приводят к накоплению в клетках кожи патологических белков, гибели клеток и развитию хронической воспалительной реакции [Naldi L. et al., 2005].

Отдельные авторы указывают на некоторое превалирование среди больных псориазом мужчин; по результатам других авторов, мужчины и женщины болеют одинаково часто [Федоров С. М., 2001]. В последние 10–15 лет псориаз стал возникать в более молодом возрасте, начало заболевания отмечается у 75 % пациентов до наступления 40 лет. Таким образом, чаще всего первичное поражение псориазом происходит в трудоспособном возрасте, в течение третьей декады жизни, независимо от пола [Roenigk H. H., Maibach H. I., 1991; Tomfohrde J. et al., 1994; Matthews D. et al., 1995].

Большинство ученых придерживаются мнения о том, что развитие патологических процессов при псориазе не ограничивается поражением только кожи, а приводит к нарушениям функции различных органов и систем организма [Скрипкин Ю. К. и др., 1995; Мордовцев В. Н., 1999; Eds H. H., Roenigk H. I., 1991; Christophers E., 1997]. Приблизительно у 10–30 % пациентов с псориазом развивается псориатический артрит (PsA) [Krueger J. G., Bowcock A., 2005]. По другим данным, частота PsA составляет 14–47 % [Gladman D. D., 1998; Gulliver W. P., 2006]. Распро-

страненность PsA в общей популяции составляет 0,04–1,4 %, причем в некоторых странах, например в Италии, это заболевание встречается чаще, чем ревматоидный артрит [Salvarani C. et al., 1995].

В настоящее время доминирует генетическая мультифакториальная концепция формирования данного дерматоза, где на долю генетических факторов приходится 64—72 % и факторов внешней среды до 28—36 % [Скрипкин Ю. К., Чистякова И. А., 1996; Bowcock A., Cookson W., 2004; Mrowietz U. et al., 2006; Seifert M. et al., 2007]. Эпидемиологические исследования проблемы псориаза четко продемонстрировали значимость генетического компонента в развитии заболевания [Довжанский С. И., Утц С. Р., 1992; Mallon E. et al., 1997; Enerhack C., 1997; Lebwohl M., 2003; van Beelen A. J. et al., 2007; Hollox E. J. et al., 2008]. Псориаз является высоконаследуемым (коэффициент наследования от 64—72 % до 91 %) заболеванием [Мордовцев В. Н., 1999; Elder J. et al., 1994]. Не исключено, что наследуется только предрасположенность к заболеванию, если болен один из родителей, риск псориаза у ребенка составляет 8 %; если псориазом страдают отец и мать – более 41 %. Тип наследования, вероятно, является полигенным. В сосудах кожи больных псориазом и их кровных родственников обнаружены однотипные ультраструктурные патологические изменения, появляющиеся задолго до клинических проявлений заболевания [Палий В. П., 1994; Левин М. М. и др., 1995]. В настоящее время показаны ассоциация аллеля 2 и совокупности аллелей 1/2 маркера M6S190 с тяжелым течением псориаза. У больных часто обнаруживают HLA класса I: HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57 (154). Один из самых доказанных факторов риска псориаза – наличие HLA-Cw6 [Pessi T et al., 2000; Weisenseel P. et al., 2002; Naldi L. et al., 2005], который обнаруживается у 10 % здорового населения и у 50 % пациентов с псориазом [Bowcock A., Cookson W., 2004]. Также участки генома, ответственные за формирования псориаза, обнаружены на хромосомах 1q21, 3q21, 4q, 7p, 8, 11, 16q, 17q, и 20p [Tomfohrde J. et al., 1994; Matthews D. et al., 1995; Capon F. et al., 1999; Enlund F. et al., 1999; Lee Y. A. et al., 2000; Veal C. D. et al., 2001; Helms C. et al., 2003; Nair R. P. et al., 2006].

Ряд исследователей говорят о роли разнообразных экологических факторов в манифестации псориаза, что подтверждается дан-

ными анализа эпидемиологии. Заболеваемость выше среди населения с высоким атерогенным профилем питания. Возможно, по этой причине псориаз редко встречается в регионах, где в пищу активно употребляют рыбу (японцы, эскимосы) – источник омега-3 ПНЖК [Green A. C., 1984]. Многие исследователи подчеркиваютотягщающее влияние функциональных нарушений печени на течение псориаза [Игошин Ю. М., 1980; Матусевич С. Л., 1989; Матусевич С. Л., Кунгуров И. В., 2000].

Существует концепция роли инфекционных факторов в развитии псориаза. Так, имеются публикации о роли стафилококка [Nielsen M. B., Odum N., Gerwien J. et al., 1998; Yamamoto T., Katayama I., Nishioka K., 1998], некоторые авторы полагают, что стафилококковые суперантигены могут усиливать роль провоцирующих факторов развития псориаза, являясь факторами сенсibilизации. Одним из триггерных факторов дебюта псориаза может выступать пиогенный стрептококк и бета-гемолитический стрептококк [Horiuchi N., Aiba S., Ozawa H., Sugawara S. et al., 1998; Gudjonsson J. E., Johnston A., 2004; Fry L., Baker B. S., 2007].

Имеются данные о роли в патогенезе одновременно стафилококка и стрептококка [Sigmundsdottir H., Sigurgeirsson B., Troye-Blomberg M. et al., 1997], вируса простого герпеса [Voorhees J. J., 2000] и токсинов микробного происхождения [Liehr H., Englisch G., Rasenack U., 1980]. Исследования Consuelo Huerta показали, что у пациентов с инфекционными заболеваниями кожи в течение последнего года имеется высокий относительный риск развития псориаза. Также показано, что курение является независимым фактором риска псориаза.

Среди эндогенных и экзогенных факторов наиболее частым и значимым является стресс – причина и фактор аггравации псориаза, в органных проявлениях которого фундаментальную роль играет состояние иммунной и эндокринной систем, определяя патогенез заболевания [Шарапова Г. Я., Короткий Н. Г., Молодцов М. Н., 1989; Петухов В. А., 2002; Korbe J., 1997; Schmid-Ott G., Jacobs R., Jager B. et al., 1998; Voorhees J. J., 2000]. Непосредственные этиологические факторы, ведущие к развитию псориаза, остаются неидентифицированными, и по этой причине малоизвестны характер и механизм их действия на организм, а также механизм начальных этапов заболевания [Константинова И. В., 1995]. Очевидно, что эпидермальные изменения при псориазе –

только конечный результат разыгрывающихся в организме процессов, хотя и не единственный. Понимание патогенеза псориаза лежит в расшифровке механизмов действия отдельных факторов и продуктов их взаимодействия, а также влияния последних на регуляцию пролиферативных процессов в коже.

По современным представлениям, патогенез псориаза связан с нарушениями дифференцировки лимфоцитов периферической крови, способных, в свою очередь, стимулировать гиперпролиферативное состояние кератиноцитов, инфильтрируясь в кожу или инфильтрируя ее ростковыми факторами и/или иммуномодуляторами. Гиперпролиферация эпидермиса из защитной реакции организма при псориазе переходит в патологическую [Утц С. Р., 1987; Довжанский С. И., Пинсон И. Я., 2006; Barker J. N., 1997]. На молекулярном уровне активация дифференцировки эпидермиса связана с экспрессией так называемых псориаз-связанных генов – cytokeratin 16 (CK16), SKALP/elafin, psoriasin, β -defensin-2 (hBD-2) [de Jong D. M., Pate J. L., Kirklang T. N. et al., 1991].

Установлено, что кератиноциты синтезируют цитокины, продуцируют молекулы адгезии (интегрины), обеспечивающие прикрепление и контакт в межклеточных взаимодействиях; продуцируют хемотаксические факторы, способствующие миграции мононуклеарных клеток в очаг поражения; являются вспомогательными клетками для Т-лимфоцитов, находящихся в стадии покоя; способны инициировать и поддерживать воспалительные и иммунные реакции в коже. Благодаря этим полифункциональным способностям кератиноциты обеспечивают иммунный гомеостаз в кожном покрове человека [Константинова И. В., 1995].

Наиболее важным компонентом кожной иммунной подсистемы являются дендритные клетки, которые способны секретировать IL-1, экспрессируют Ia, T4, T6-антигены, имеют рецепторы к C3-фрагменту комплемента и Fc-цепи IgG [Schon M. P., Detmar M., Parker C. M., 1997]. Функция ДК кожи заключается в активации Т-лимфоцитов, генерализации цитотоксических Т-клеточных реакций и в обеспечении трансплантационного иммунитета, часть дендритных клеток кожи идентифицирована как тканевые естественные киллеры, предотвращающие малигнизацию клеток кожи под действием ультрафиолетового облучения или потенциальных онкогенных вирусов и канцерогенных веществ [Valdimarsson H., Sigmundsdottir H., Jonsdottir I., 1997]. Ис-

следования последних лет показали, что ДК вырабатывают TNF- α и оксид азота [Lowes M. A., Chamian F., Abello M. V. et al., 2005]. Также значительная роль ДК в патогенезе псориаза подтверждается значительным уменьшением их количества в коже на фоне использования таргетной терапии, псоралена и ПУВА-терапии [Chamian F., Lowes M. A., Lin S. L. et al., 2005].

В эпидермисе больных псориазом было обнаружено большое количество Т-лимфоцитов, находящихся в состоянии повышенной активизации, что сопровождается уменьшением Т-лимфоцитов в периферическом русле при распространенном псориазе [Король В. Н., Василишин А. А., 1990]. Для большинства больных псориазом (70,8 %) характерно изменение количества CD4⁺-лимфоцитов [Ferenczi K., Burack L., 2000], как правило, в сторону уменьшения. Одновременно уменьшается и число Т-супрессоров [Basaranoglu M., Sonsuz A., Senturk P. et al., 2001]. Соответственно изменяется и соотношение субпопуляций CD4⁺/CD8⁺ (иммунорегуляторный индекс). В исследованиях, проведенных С. С. Олейник (2006), на фоне изменения количества CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов снижение ИРИ отмечено у 58,3 %, увеличение – у 8,3 %. Только в 33,3 % случаев значения ИРИ соответствовали допустимым границам нормы. Дисбаланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров наблюдался у 16,7 % больных [Олейник С. С., Тогоева Л. Т., Сюч Н. И., 2006].

Есть предположения, что появление новых очагов псориазных высыпаний, прогрессирование процесса и резистентность к лечению ассоциируется с усугублением дефицита Т-лимфоцитов-хелперов/индукторов CD4⁺ на фоне общего дефицита клеток крови, а также что Т-клетки перемещаются в кожу, где микроскопически подтверждается их большое количество, и они пронизывают все слои кожи [Franks W. A., Limb G. A., Stanford M. R., 1992]. В свою очередь превалирование популяций Т-хелперов способствует стимуляции пролиферации клеток эпидермиса [Nikoloff B. J., Karabin G. D., Barker J. H., 1991] и активации В-клеточного ответа, что ведет к усилению синтеза аутоантител и необходимо для контроля репаративного процесса [Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М., 2005]. Резкий сдвиг в сторону преобладания Т-хелперов обуславливает гиперергический характер как стимуляции пролиферативной активности, так и антигенного распознавания и синтеза аутоантител.

Образованию аутоантигенов способствуют множество факторов: холод, тепло, радиация, химические вещества, воспалительные процессы, бактериальные и вирусные инфекции и т. д. При дефиците Т-супрессоров В-лимфоциты начинают реагировать на тканевые антигены, вырабатывать аутоантитела, приводящие к запуску аутоиммунного звена заболевания. Эти данные позволяют объяснить провоцирующую роль инфекций при наследственной расположенности к псориазу [Йегер Л., 1990].

Повышенная антигенная стимуляция из очага поражения и снижение эффективности апоптоза создают условия для формирования порочного круга, приводящего к генерализации процесса. Показано, что при псориазе, помимо увеличения IgG, IgA и IgE повышается aНТН-IgG-активность сыворотки крови больных. Вышеуказанные классы иммуноглобулинов входят в состав циркулирующих иммунных комплексов [Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., 1996]. У больных псориазом хотя и имеет место постоянное образование аутоантител в более высоких титрах, чем в норме, но этот процесс никогда не перерастает в аутоагрессию, как в случае с системной красной волчанкой, системной склеродермией и пузырчаткой [Скрипкин Ю. К., Чистякова И. А., 1996].

Таким образом, главная роль в патогенезе развития воспаления в коже и суставах больных псориазом отводится Т-клеткам, которые способствуют повышенной продукции цитокинов, включая IL-1, IL-2, IL-10, IFN- γ , IL-23 и TNF- α [Олейник С. С. и др., 2006; Gottlieb S. L., 1995; Cuchacovich R. S., Japa S., Aris A. et al., 2000; Oppmann B., Lesley R., Blom B., Timans J. C. et al., 2000; Rottman J. B., 2001; Victor F. C., Gottlieb A. B., 2002; Zhou X. et al., 2003; Wolk K. et al., 2004]. По данным С. Т. Ritchlin, при PsA увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке, в частности TNF- α , IL-2, INF- γ , особенно IL-10 [Ritchlin C. T., 2000]. Также у пациентов с псориатическим артритом изменяется содержание в плазме крови IL-13, IFN- α , EGF, VEGF, FGF, CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL11 (Eotaxin) [Ballara S., Taylor P. C., Eusch P. et al., 2001; Zagury D., Gallo R. C., 2004; Winterfield L. S. et al., 2005]. Эти исследования подтверждают предположение о главенствующей роли клеточного и гуморального иммунитета в патогенезе псориаза [Szodoray P., Alex P., 2007].

В каскаде провоспалительных цитокинов ключевое значение принадлежит TNF- α , обладающему воспалительной и иммунорегуляторной активностью, который синтезируется моноцитами, макрофагами и Т-клетками, кератиноцитами и клетками Лангерганса. TNF- α повышает экспрессию клеточных и сосудистых молекул адгезии-1, которые участвуют в миграции лимфоцитов в зону воспаления, активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов, лейкотриенов, оксида азота и матриксных металлопротеиназ, в частности коллагеназы, стромелизина и желатиназы, индуцирующих хрящевую и костную деструкцию. TNF- α путем активации факторов транскрипции регулирует активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, INF- γ и провоспалительных хемокинов (ИЛ-8 или RANTES), а также других медиаторов воспаления [Корсунская И. М., Василевская Е. А., 2007; Hassan A. S. et al., 2007]. Кроме того, воздействуя на гепатоциты, он регулирует острофазовый ответ, повышая содержание С-реактивного и других острофазовых белков. TNF- α индуцирует синтез свободных кислородных радикалов и тормозит апоптоз воспалительных клеток, совместно с IL-1 он играет важную роль в костном ремодулировании, усиливая RANKL-зависимый остеокластогенез, что приводит к внутрисуставному остеолиту у больных PsA [Gulliver W. P., 2006].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что в этиопатогенезе псориаза играют роль как отдельные факторы, так и их совокупность, и идентифицировать единственный из них не представляется возможным [Адаскевич В. П., Козин В. М., 2006]. Но бесспорно, наряду с воздействием средовых факторов, факторов экзо- и эндогенного происхождения, значимы изменения в иммунной системе кожи, влияющие на возникновение и развитие псориаза, так как именно пропитывающие пораженную кожу Т-клетки являются инициаторами гиперпролиферации кератиноцитов [Tominaga K., Yoshimoto T., Torigoe K., 2000].

Псориаз не является угрожающим жизни больного патологическим состоянием и в редких случаях ведет к летальному исходу. Однако в последние годы наблюдается рост тяжелых, рефрактерных к фармакотерапии, порой инвалидизирующих форм дерматоза, что существенно влияет на качество жизни пациентов, приво-

дит к стойкой утрате трудоспособности, определяя не только медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы [Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М., 2005]. PsA, как одно из основных хронических прогрессирующих эрозивных заболеваний суставов иммуновоспалительной природы, является одной из главных проблем ревматологии. Частота PsA в популяции достигает 1 %, а распространенность PsA среди больных псориазом – 13,5—47 % [Насонов Е. Л., 2005; Gelfand J. M., Neimann A. L., 2006].

Результаты исследования последних 20 лет показывают ассоциацию псориатической болезни с ожирением, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и метаболическим синдромом [McDonald C. J., 1989; Poikolainen K., Karvonen J., Pukkala E., 1999; Herron M. D. et al., 2005]. Установлено, что инфаркт миокарда и инсульт у данной категории больных встречаются значимо чаще, чем в популяции пациентов без данного дерматоза [Gelfand J. M. et al., 2006]. В настоящее время тяжелые формы псориаза рассматриваются независимым предиктором инфаркта миокарда в молодом возрасте [Neimann A. L. et al., 2006]. Основные механизмы данного процесса пока не известны, но возможно ключевым связующим звеном является ожирение [Sommer D. M. et al., 2006; Cohen A. D., Gilutz H., Henkin Y. et al., 2007], так как риск возникновения псориаза непосредственно связан с индексом массы тела [Stern W., Strober V. E., Menter A., 2007]. При этом пациенты с ожирением имеют более высокий риск развития тяжелых форм псориаза [Henseler T., Christophers E., 1995; Naldi L. et al., 2009], что связано с общностью воспалительного ответа при ожирении и псориазе с увеличением концентрации TNF- α и IL-6 [Trayhurn P., 2005; Chen Y., Wu C., 2008].

Риск общей смертности у пациентов с псориазом, независимо от пола, в молодом возрасте значительно выше, чем у лиц без псориаза [Guitart W., 2009; Prodanovich S. et al., 2009]. Однако даже ограниченный характер поражения кожного покрова связан со снижением качества жизни. Исследования показали, что ухудшение качества жизни, вызванное псориазом, соответствует или даже превышает данный параметр, обусловленный сахарным диабетом, ревматоидным артритом и онкологическими заболеваниями [Christophers E., 2001; Krueger J. G., Bowcock A., 2005].

Большинство клинических исследований по оценке эффективности новых лекарственных средств и схем терапии псориаза базируется на оценке объективных конечных точек, а именно на снижении площади псориатических высыпаний на 75 % и более, а также статистически значимо более выражено снижение индекса PASI относительно групп с назначением плацебо. Однако основная цель лечения – это улучшение качества жизни пациентов, которое значительно снижается, что было показано в исследованиях А. У. Финлей [Finlay A. Y., Kelly S. E., 1987; Finlay A. Y., Coles E. C., 1995]. Псориаз приводит даже к большему снижению качества жизни, чем ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет [Richards H. L., Fortune D. G. et al., 2004]. Это приводит к депрессии и мыслях о смерти более чем у 5 % больных данным дерматозом [Gupta M. A., Schork N. J., Gupta A. K., 1993]. По мнению некоторых исследователей, псориаз, как фактор снижения качества жизни и медико-социальная проблема, разделяет первое место с психическими заболеваниями (депрессией), сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом [Kruger S., Kunz D., Graf J. et al., 2004; Krueger J. G., Bowcock A., 2005].

Некоторые исследования показывают, что более 30 % больных псориазом испытывают патологическое волнение и беспокойство, с ограничением межличностного взаимодействия и изменением всех сфер жизнедеятельности [Fortune D. G. et al., 2003; Scanlon J. V. et al., 2009]. Данные нарушения приводят к формированию хронического стресса, при этом не наблюдается значимой взаимосвязи между локализацией и распространенностью процесса со степенью снижения качества жизни [Kirby V. et al., 2001].

К наиболее эффективным современным методам лечения больных псориазом относят комплексную фотохимиотерапию, ароматические ретиноиды, иммуносупрессоры (сандиммун и др.), препараты витамина D₃, дитранол, а также комбинации этих методов [Владимиров В. В., Меньшикова Л. В., 1998; Федоров С. М., 2001]. Комбинированная терапия дает возможность снизить лечебные дозы, уменьшить побочный эффект воздействия отдельных терапевтических методов и получить выраженный клинический эффект [Скрипкин Ю. К., 2006].

УФО вызывает изменения в коже, ведущие к уменьшению продукции IFN- γ , выражающего Th₁-процессы, и к увеличению IL-4, как маркера Th₂-процессов, что ведет к уменьшению мест-

ной островоспалительной реакции. [Якубович А. И., 2000; Федоров С. М., 2001]. Использование циклоспорина ограничено токсичностью [Скрипкин Ю. К., 1999], механизм действия сложных эфиров фумаровой кислоты (диметилфумарат) заключается в ингибировании продукции цитокинов, которые могут быть вовлечены в развитие и поддержание псориатического процесса [Stoof T. J. et al., 2001].

Макролактамы, являясь анти-Т-лимфоцитарными лекарственными средствами, ингибируют продукцию IL-2, TNF- α , IFN- γ и обладают более сильным действием и меньшими побочными эффектами, чем циклоспорин [Rappersberger K. et al., 2002].

Значительная роль в комплексной терапии больных псориазом принадлежит наружному медикаментозному лечению. Широкое применение нашли препараты, содержащие глюкокортикоидные гормоны [Монахов К. Н. и др., 1997]. Самыми перспективными и эффективными в настоящее время являются элоком (хлорзамещенный мометазона фуроат), дермовейт (фторзамещенный препарат) [Матусевич С. Л. и др., 2000; Федоров С. М., 2001]. Применение препарата мометазона фуроата (элоком) приводит к уменьшению выраженности акантоза, паракератоза, воспалительно-клеточной инфильтрации дермы [Сергеева Е. В., Кринцына Ю. М., 2001].

Положительный терапевтический эффект дают мази и другие лекарственные формы для наружного применения, содержащие цигнолин или дитранол [Матусевич С. Л. и др., 2000]. Кератолитические средства способствуют десквамации чешуек. Наиболее часто используют салициловую кислоту (в концентрации до 6 %) и молочную кислоту в концентрации от 5 до 12 % [Скрипкин Ю. К. и др., 1995]. Витамин D₃ и его синтетические аналоги (псоркутан) могут снижать продукцию воспалительных цитокинов, инфильтрирующих клетки в псориатических бляшках (IL-1) [Буторова Л. И., Калинин А. В., 2001; Федоров С. М., 2001; Владимиров В. В., Владимирова Е. В., 2006; Корсунская И. М. и др., 2006; Корсунская И. М. и др., 2007].

Предлагаются к использованию высокоспецифические анти-SV₃-антитела, анти-CD4-антитела, пептидная вакцинация [Gudjonsson J. E. et al., 2004], уже получены результаты эффективности человеческих моноклональных анти-CD4-антител

(HuMax-CD4) [Skov L. et al., 2003] и IL-12/23 моноклональных антител [Krueger G. et al., 2007].

В настоящее время широко изучается целый ряд ингибиторов TNF- α . Наиболее известен инфликсимаб – селективный антагонист TNF- α , представляющий собой химерные моноклональные IgG1-антитела [Шеринг-Плау Централ Ист АГ., 2005; Ritchlin C., Tausk A., 2006; Lowes M. A., Bowcock A. M., 2007]. Инфликсимаб длительное время циркулирует в крови, обладает высокой специфичностью и в минимальной степени затрагивает физиологические механизмы функционирования иммунной системы [Насонов Е. Л., 2005]. У больных с тяжелым псориазом эффективность инфликсимаба близка к эффективности циклоспорина, а в ряде случаев превышает ее, включая и тех, у которых наблюдается рефрактерность практически ко всем видам антипсориазной терапии [Chaundhari U. et al., 2001; Gottlieb A. B., 2003; Braun J. et al., 2005]. Прием инфликсимаба приводит к снижению концентрации в сыворотке пациентов с псориазом матричных металлопротеаз MMP-9 и MMP-2, а также TNF- α , сосудистого эндотелиального фактора роста и E-селектина [Cordialiifei P., Trento E., 2007].

В настоящее время продолжается разработка новых лекарственных препаратов с использованием искусственных моделей эпидермиса [el-Ghalbzouri A. et al., 2002; Amigó M. et al., 2005; Netzlaff F. et al., 2005; Lowes M. A. et al., 2007; MacNeil S., 2007]. Наиболее многообещающие направления – это моноклональные антитела, цитокины и белковые композиты, которые действуют на три фундаментальных звена патогенеза псориаза: уменьшение количества патогенных Т-лимфоцитов, блокировка миграции Т-клеток и угнетение эффектов цитокинов [Madariaga M. G. et al., 2005; Scanlon J. V. et al., 2009; Zhu Y. et al., 2009]. Однако, несмотря на большой арсенал лекарственных средств и процедур, применяемых в терапии псориаза, остаются актуальными такие проблемы, как широкое распространение, возрастающая заболеваемость, рост частоты тяжелых, приводящих к инвалидности форм заболевания (псориазной эритродермии, псориазного артрита, пустулезного псориаза). Это объясняет несомненную актуальность дальнейшего изучения патогенетических механизмов псориаза и совершенствования методик терапии.

Глава 2

СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНОВ ЕСТЕСТВЕННОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

2.1. Состояние органов желудочно-кишечного тракта у больных псориазом

2.1.1. Состояние желудка при псориазе

Рядом авторов отмечена патогенетическая роль обменных процессов и функционального состояния желудка, печени и кишечника в развитии псориаза [Головченко Д. Я., 1967; Марьясис Е. Д. и др., 1972]. Д. Я. Головченко (1967) отмечает пониженную секрецию желудочного сока, нарушение белковообразовательной, углеводной, пигментной и антитоксической функций печени, нарушение белкового обмена. Ю. Я. Милютин (1970, 1972) обследовал 136 больных псориазом и обнаружил нарушения кислотообразующей, пепсинообразующей, всасывательной функций.

А. В. Богатырева (1972) изучала секреторную функцию желудка у 57 больных псориазом. В результате проведенных исследований автор установила, что у больных с тяжело и длительно протекающим псориазом имеются значительные нарушения секреторной функции желудка, выражающиеся в снижении секреции желудочного сока и соляной кислоты и увеличении секреции мукопротеидов. Это, в свою очередь, приводит к преобладанию в желудочном соке щелочного компонента. Автор высказала предположение, что отмеченные нарушения могут свидетельствовать о наличии воспалительных изменений слизистой оболочки желудка больных псориазом, не всегда проявляющихся клинически.

Не исключена возможность патогенетической связи между обнаруженными изменениями в желудке и псориазом.

М. Б. Белимготов (1975) отмечал, что у 18 из 30 наблюдаемых им больных псориазом общая кислотность соответствовала норме, у 3 больных была повышенной и у 3 – пониженной. Количество свободной соляной кислоты соответствовало норме у 21 больного, было повышено у 3 больных и понижено у 6 больных.

Ш. М. Рахимбековой и др. (1975) проведены инструментальное и морфологическое исследования функционального состояния желудка у 86 больных псориазом. Исследования показали, что поверхностный гастрит был выявлен у 15 человек, гастрит с поражением желез без атрофии – у 27 больных, умеренно атрофический гастрит – у 9 больных, значительно выраженный атрофический гастрит – у 5 больных, с перестройкой желез – у 6 больных и атрофический гиперпластический – у 4 больных, а у остальных 6 человек отмечена нормальная слизистая. Из 66 больных с морфологическими изменениями только у половины были диспептические жалобы. Таким образом, автором сделан вывод о том, что наличие гистологических и гастрофиброскопических изменений у больных псориазом указывает на значительное нарушение морфологического и функционального состояния желудка. Степень морфологических изменений зависит от давности кожного процесса: атрофические изменения чаще наблюдаются при давности процесса свыше 6 лет.

При обследовании 31 больного псориазом В. И. Сенькин (1981) выявил различные патологии в желудочно-кишечном тракте: гипоацидный гастрит, язвенную болезнь 12-перстной кишки, лямблиоз кишечника, хронический холецистит, а у 7 из 10 больных дисбактериоз кишечника со снижением количества кишечных бактерий и наличием стафилококковой, стрептококковой, гемолизирующей бактериальной флоры.

2.1.2. Клинико-функциональное состояние кишечника при псориазе

Клинические наблюдения подтверждают тесную связь патологии кожи с органами пищеварения. По современным данным, патологические изменения тонкой кишки являются наиболее частой причиной возникновения дерматозов. В тонкой кишке часто нарушается всасывание пищевых веществ, а из них наиболее изу-

ченным является механизм всасывания углеводов. Гидролиз углеводов осуществляется как в просвете кишечника (полостное пищеварение), так и на мембранах микроворсинок эпителиальных клеток (мембранное пищеварение). Систему мембранного пищеварения образуют ферменты, локализованные на поверхности мембран клеток кишечного эпителия энтероцитов и обеспечивающие расщепление значительной части химических связей [Прокопчук А. Я. и др., 1971; Заерко В. В., Парфенов А. И., 1979; Duhra P., 1988; Pincelli G. et al., 1992]. Происходит изменение всасывания, что влечет накапливание в организме продуктов неполного гидролиза и токсических субстанций, которые могут вызывать аллергизирующее и токсическое действия на организм и способствовать созданию условий для развития дерматозов [Короткий Н. Г., 2005].

Данные литературы о всасывательной функции тонкого кишечника у больных псориазом противоречивы. Marks, Shuster (1970, 1971) у 14 больных обнаружили стеаторею более значительную при распространенном процессе. В исследованиях А. В. Куликовой (1976, 1989) определялась всасывательная функция тонкой кишки тестом с d-ксилозой у больных псориазом и красным плоским лишаем. Всего было обследовано 33 больных. У некоторых из них выявлено снижение всасывательной способности тонкой кишки, причиной этого автор считает нарушение структуры слизистой оболочки тонкой кишки и поглощение D-ксилозы микроорганизмами кишечника. В то же время Preger et al. (1970) при изучении у 8 больных экскреции жира в фекалиях, всасывания α -ксилозы, биопсии слизистой тонкой кишки, рентгеновского обследования не отметили ни функциональных, ни морфологических изменений.

Л. С. Никитина, Н. М. Петров (1975) изучили всасывательную функцию тонкой кишки у 46 больных псориазом методом радиоиндикации с нагрузкой I 131-олеиновой кислотой, оценивалось всасывание жира; с помощью йод-калиевой пробы судили о всасывании электролитов; всасывание низкомолекулярных веществ оценивали по тесту с этанолом, видоизмененной пробе Раппопорта. 18 обследованных больных предъявляли жалобы на непереносимость жирной пищи, молока, овощей, что сопровождалось учащенным жидким стулом. Всасывание меченых жиров изменялось значительно (резко выраженные нарушения – у 8 из

11 больных). Умеренный сдвиг абсорбции солей отмечен у половины больных, а у трети – резко выраженный. Отклонения всасывания этанола обнаружены у 93 % больных. Проба с эфиром свидетельствует о частых нарушениях резорбции. Авторами сделаны выводы: у больных псориазом часто и в значительной степени нарушается всасывание в тонком кишечнике как низкомолекулярных, так и высокомолекулярных соединений; нарушенная абсорбция более часто и в выраженной степени отмечается при распространенном псориазе в активной стадии.

Изучалось и всасывание углеводов в тонкой кишке. Так, Л. В. Шевляков и др. (1980) исследовали всасывательную функцию кишечника у 38 больных псориазом пробой с d-ксилозой. Пробу больным проводили в прогрессирующую стадию. Проведенные исследования указывают на имеющееся нарушение всасывательной функции кишечника у больных псориазом с прогрессирующей стадией с площадью поражения от 60 до 90 %. Среднее выделение d-ксилозы с мочой в этой группе составило $0,89 \pm 0,082$ г/5 ч; пределы колебаний 0,5–1,31 г/5 ч.

К. Hartmann, Н. Nekarda (1986) указывали на желудочно-кишечные нарушения при псориазическом артрите (хронический понос, малабсорбция, энтерит). Р. Humbert, А. Bidet (1991) изучали кишечную проницаемость у 15 больных псориазом и 15 добровольцев. Кишечная проницаемость была оценена тестом с использованием 51-Cr-ЕДТА., 24-часовая экскреция 51-Cr-ЕДТА у пациентов с псориазом составила $2,46 \pm 0,81$ %, в то время как у здоровых – $1,95 \pm 0,36$ % ($p < 0,05$). Различие в результатах могло быть из-за изменений в эпителии тонкой кишки у пациентов, страдающих псориазом.

М. А. Стенина и др. (2003) исследовали барьерную функцию кишечника при псориазе у детей, измеряя количество яичного альбумина, поступившего в кровь через 3 часа после приема сырых белков куриных яиц с пищей. На основании обследования 30 детей, страдающих вульгарным псориазом, констатировали зависимость от стадии заболевания увеличение проницаемости кишечника для гидрофильных макромолекул. Снижению барьерной функции кишечника сопутствовала активация иммунной системы, проявляющаяся при исследовании крови увеличением количества DR-позитивных моноцитов и лимфоцитов. У детей с псориазом обнаружены неспецифические сдвиги в составе кишечной

микрофлоры и выявлены в крови пикорнавирусы, в норме обитающие в кишечнике. Совокупность полученных исследователем данных позволяет ставить вопрос о том, что состояние барьерной функции кишечника лимитирует поступление из просвета кишечника факторов, активирующих иммунную систему и индуцирующих развитие в коже хронической воспалительной реакции и гиперпролиферации кератиноцитов.

С. Г. Милевская (1996) выявила нарушения кальциевого гомеостаза как ведущий фактор в патогенезе псориатического артрита. Снижение абсорбции кальция в кишечнике выявлено у 98,3 % больных, а углеводов – у 54,8 %, т. е. нарушена всасывательная функция кишечника, имеется синдром малабсорбции. Одной из причин нарушения кальциевого метаболизма является снижение его абсорбции в тонкой кишке, чему способствует нарушение всасывания жира и белкового обмена.

О. А. Склянской и др. (1997) описано наличие эозинофильной инфильтрации желудка и кишечника у больных псориазом. Диарея и синдром нарушения абсорбции при эозинофильном гастроэнтерите сочетались с обострением кожного процесса. Имеются данные о морфологическом исследовании тонкой и толстой кишки у больных псориазом. Так, Н. Themans, Roberts, Knust (1970) при электронно-микроскопическом исследовании биопсированной слизистой тонкого кишечника наблюдали у 6 из 10 больных выраженные изменения: частичную и тотальную дегенерацию эпителиальных клеток, атрофию ворсинок, дезинтеграцию эндоплазматической ретикулярной ткани, лимфоцитарную инфильтрацию.

На взаимосвязь повреждений слизистой кишечника и обострения кожного процесса у больных псориазом указывают G. Michaelsson, W. Kraaz (1995, 1996, 1997), A. Pietrzak et al. (1998). В 1997 г. у 37 пациентов с псориазом (8 – со средним, 13 – с умеренным и 16 – с выраженным) была выполнена эндоскопия и взяты биоптаты слизистой 12-перстной кишки. Обнаружено, что число триптаз-положительных тучных клеток значительно увеличено и составляет в среднем до 131 клеток/мм², также найдено увеличение эозинофилов. У некоторых пациентов обнаружены антитела к глиадину (основной составляющей растительного белка глютена) [Michaelsson G. et al., 2000; Chalmers R. J., Kirby B., 2000]. В течение 3 месяцев 30 пациентов соблюдали безглютеновую диету.

Улучшение наступило у 73 %, у 10 % – без изменений и у 17 % – ухудшение. Индекс PASI в среднем уменьшился с 5,5 до 3,6.

В исследованиях R. Scarpa et al. (2000) были изучены биоптаты слизистой толстой кишки, взятые у 15 пациентов с псориазом и псориатическим артритом. У 6 пациентов была макроскопически нормальная слизистая оболочка. У 9 пациентов была найдена частая гиперемия (до 6 участков), отек и зернистое изменение были реже (до 3 участков), нейтрофильная полиморфная инфильтрация. У всех 15 пациентов были обнаружены микроскопические изменения – увеличение числа плазматических клеток, лимфоцитов, лимфоидных скоплений. У 3 пациентов обнаружена атрофия желез. Авторы делают вывод о том, что слизистая оболочка толстой кишки у пациентов с псориазом и псориатическим артритом, не имеющих симптомы поражения кишечника, имеет микроскопические изменения даже там, где макроскопически она кажется нормальной. Перечисленные результаты предполагают патогенетическую связь между состоянием кожи пациентов и состоянием кишечника.

На вовлечение в патогенез кожных болезней кишечника указывают и Г. И. Суколин, М. Шекари-Язды (1998), I. Menzel, H. Holzmann (1986), H. Hanel, I. Menzel, H. Holzmann (1988), M. Buslau et al. (1989), U. Soyuer, H. Kilic, O. Alpan (1990), W. Meinhof (1995), так как все обследованные пациенты показали патологическую флору кишки с преобладанием дрожжеподобных грибов рода Кандида.

Г. Ю. Курников и др. (2002) делают вывод о том, что нарушения микрофлоры кишечника играют существенную роль в течение хронических дерматозов, в том числе и псориаза. Коррекция нарушений микрофлоры кишечника позволяет повысить эффективность терапии данной категории больных.

Многие авторы отмечают роль вазоактивного кишечного полипептида в возникновении патологии кожи (псориаза), несоизмеримое влияние этого пептида на пролиферацию кератиноцитов, присутствие его в псориатических бляшках [Johansson O., Ollson A., Enhamr E. A. et al., 1987; Eedy D. I., Yohnston C. F., 1991; Anand P., Springall D. R. et al., 1991; Pincelli C., 1992; Harvima I. T., Viinamaki H. et al., 1993; Johansson O., Hilliges M., Talme T. et al., 1993; Rabier M. J., Faber E. M., Wilkinson D. I., 1993; Pincelli C., Fantini A., 1994; Naukkarinen A., Harvima I.,

Paukkonen K. et al., 1993, 1994; Misery L., 1996; Naukkarién A., Yárvikallio A. et al., 1996; Sanchez-Carpintero I., Espana-Alonso A., 1997].

О. А. Машков и др. (1989) проводили энтеросорбцию углеводными сорбентами типа СКН (П₁, П₂) в комплексной терапии больных псориазом. При этом отмечают, что наиболее выраженный клинический эффект наблюдался при себорейной форме псориаза и изолированном поражении волосистой части головы. Е. М. Воронцова (1990) также приходит к выводу, что энтеросорбция оказывает выраженное влияние на течение псориаза (преимущественно себорейной формы дерматоза) у различных возрастных контингентов больных, способствует снижению полипрагмазии при сопутствующей патологии, особенно у гериатрической группы больных.

Л. А. Плоская (1989) применяет гастроинтестинальную сорбцию в лечении псориаза: сорбенты, а именно микросферические углеродные сорбенты марок СКНП-1, СКНП-2, углеродный энтеросорбент ЭС-1, уголь активированный СКН в дозе 15 г на прием 3 раза в день за 1,5–2 часа до или после приема пищи и медикаментов в течение 21 дня. У больных этой группы через 5,8 дня прекращалось появление новых высыпаний, уменьшалась интенсивность окраски и шелушения, а через 11,4 дня у 75 % больных отмечался значительный регресс псориазической сыпи. Клиническая ремиссия наблюдалась у 44 (86,3 %), значительные улучшения – у 5 (9,8 %), улучшение – у 2 (3,9 %). Средний койко-день – 28,9 дня. Назначаемый комплекс сокращает сроки стационарного лечения до 6,9 дня, удлиняет продолжительность ремиссии от 6 до 12 месяцев, уменьшает частоту и интенсивность рецидивов, т. е. экономически эффективен.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают вовлечение в патологический процесс при псориазе кишечника. Описаны клиническая картина поражения кишечника, синдром малабсорбции и морфологические изменения слизистой оболочки кишечника. Однако многие вопросы, такие как моторная функция, электронно-микроскопическое исследование на большем числе биоптатов и эффект от проводимой терапии, остаются неизученными.

2.1.3. Функциональное состояние

поджелудочной железы при псориазе

Рядом авторов оценивалось состояние инкреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) у больных псориазом, в частности секреция гормонов ПЖ: инсулина, С-пептида и глюкагона. Имеющиеся в литературе немногочисленные сведения о характере инсулиновой секреции при псориазе довольно противоречивые. Так, С. Pelfini et al. (1979) отметили пониженную толерантность к глюкозе, которая сочеталась с явлениями гиперинсулинизма [Рахматов А. Б. и др., 1989; Fratino P. et al., 1979]. J. Meynadier et al. (1976) считает, что при псориазе значительно чаще наблюдается преддиабетическое состояние.

В. Н. Мордовцев и др. (1985) отмечали достоверное повышение базального уровня инсулина натощак у больных псориазом. Наиболее специфичным и точным методом определения уровня инсулина считается радиоиммунологический метод. Инсулин, образовавшийся из проинсулина после отщепления С-пептида, неоднороден и может существовать в двух формах, различающихся по физико-химическим, биологическим и иммунологическим свойствам: свободный иммунореактивный (ИРИ), обуславливающий преимущественно биологические эффекты инсулина в тканях, и иммунонереактивный – связанный с транспортными белками.

В. С. Полканов (1991) выявил радиоиммунологическим методом у больных псориазом выраженный дефицит ИРИ в плазме крови, концентрация которого была в 3,7 раза меньше, чем в группе здоровых лиц. Уровень С-пептида у больных псориазом не отличался от здоровых лиц, поэтому соотношение иммунореактивного С-пептида к ИРИ у них значительно выше, чем у здоровых, что свидетельствует в пользу ускоренного метаболизма инсулина в печени. Выявленная у 21,6 % обследованных больных псориазом гипергликемия также может быть расценена как результат сниженной секреции инсулина клетками, поджелудочной железы [Полканов В. С., 1991]. Выделяют первичную абсолютную недостаточность инсулина, обусловленную наследственной аномалией β -клеток ПЖ, и вторичную относительную недостаточность вследствие усиленной инактивации гормона и резистентности тканей к инсулину.

При изучении уровня инсулина и гормона роста у 27 больных псориазом и 10 здоровых Т. Struzik et al. (1982) наблюдали

статистически высокие уровни инсулина и гормона роста у больных псориазом в сравнении с группой здоровых лиц. Авторы полагают, что гиперинсулинемия, ведущая к истощению островков Лангерганса, предрасполагает у больных псориазом к развитию диабета.

Ряд авторов, изучая уровень С-пептида у больных псориазом, отмечают повышение этого гормона. Оценивая уровень глюкозы, авторы отмечают ее повышение, они также считают, что больные псориазом являются группой риска в отношении сахарного диабета (СД) [Jucci A. et al., 1977; Wach B. et al., 1980; Struzik et al., 1982; Grzybowski G. et al., 2001].

По данным Р. Nigam et al. (1979), применявших кортизон-глюкозный толерантный тест для изучения ассоциации псориаза и сахарного диабета, толерантность к глюкозе была нарушена у 17,7 % больных, из них у 1,6 % наблюдался манифестный СД, у 2,3 % – латентный, у 13,8 % – преддиабет.

Сведения о состоянии внешнесекреторной функции немногочисленны. А. Pietzak et al. (2002), изучая уровень сывороточной липазы у пациентов с псориазом, установили ее повышение, в большей степени у женщин.

Исследования ассоциаций между разными заболеваниями в популяции представляют интерес в связи с анализом возможных общих патогенетических механизмов, присущих разным заболеваниям и являющихся причиной этих ассоциаций. Наличие (положительных или отрицательных) ассоциаций между двумя заболеваниями предполагает существование общих факторов, приводящих к их развитию. Природа общих факторов может быть как биологической, так и средовой В. Н. Мордовцев и др. (1993) установили положительные ассоциации между псориазом и СД ($p < 0,005$), это свидетельствует о том, что наличие одного из заболеваний увеличивает риск развития другого.

Рядом авторов, изучающих ассоциацию псориаза и СД, у больных псориазом была отмечена заболеваемость СД, существенно превышающая популяционные данные. Так, по данным А. Б. Рахматова, Ш. И. Ибрагимова (1983), отмечается увеличение частоты манифестного и латентного СД у больных псориазом: 6,43 и 3,63 % (4,45 и 2,72 % – в популяции).

П. М. Алиева (1980), изучая ассоциацию псориаза и СД, установила, что около 10 % факторов, детерминирующих вариацию

подверженности к псориазу и СД, являются общими (повидимому, средовыми).

В. Н. Мордовцев и др. (1984) с целью выявления степени взаимосвязи между нарушениями углеводного обмена и подверженностью псориазу сопоставляли (с учетом возраста и пола) данные обо всех больных псориазом с установленными нарушениями углеводного обмена с аналогичными данными о больных, относящихся к московской популяции. Анализ распространенности нарушений углеводного обмена (нарушения теста толерантности к глюкозе и СД) среди больных псориазом показал, что отмечается накопление случаев явного СД и сомнительных типов сахарной кривой. Таким образом, полученные данные указывают на наличие нарушений углеводного обмена у больных псориазом.

Необходимо отметить, что наличие СД ухудшает течение псориаза (увеличивается частота рецидивов и их длительность, торпидность течения) и обуславливает малоэффективность проводимого лечения. Нередко повышение уровня сахара в крови приводило к обострению псориазического процесса у 16 (15,38 %) из 104 больных.

Учитывая роль нарушений углеводного обмена у больных псориазом в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений и ожирения, которые довольно часто сопровождают псориаз, заслуживает внимание ранняя диагностика этих нарушений [Борисенко К. К., 1983]. Со стороны сосудистой патологии у больных псориазом в сочетании с СД выявляются значительные изменения микроциркуляторного русла: нарушаются структурные взаимоотношения артериол и венул, появляются сосудистые клубочки, усиливается проницаемость сосудов (периваскулярный отек), изменяются реологические свойства крови, о чем свидетельствует наличие сладж-феномена. Установлена зависимость степени нарушений микроциркуляции от давности псориазического процесса и отсутствия таковой от возраста. Наблюдается корреляция между изменениями капиллярных петель и давностью заболевания, частотой рецидивов и распространенностью патологического процесса.

По последним данным, в Новосибирске почти 40 % мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет имеют два компонента «метаболического синдрома» и более. В то же время нельзя не упомянуть, что распространенность псориаза постоянно увеличивается,

достигая 1–2 % населения в странах с урбанистическим укладом жизни [Roenigk H. I. et al., 1991]. Рассматривается взаимосвязь псориаза с метаболическим синдромом. Так, J. Meynadiner, J. Guilhou (1976), изучая биохимические процессы при псориазе, показали, что при нем чаще встречаются гипергликемия и гиперурикемия, дислипидемия, а клинически выявляются метаболические изменения в коже. У больных распространенным вульгарным псориазом степень выраженности кожного процесса прямо связана с уровнем триглицеридов и обратно пропорциональна уровню холестерина, липопротеидов высокой плотности [Дикова О. В., 1997]. Возможно, с присутствием метаболического синдрома ассоциируется и псориазная нефропатия, одно из проявлений висцеральной патологии псориаза при осложненном, распространенном и рецидивирующем течении [Панасюк Н. Н., 1990]. Многие авторы, исследуя особенности клинической картины псориаза больных на фоне нарушений липидного и углеводного обменов, отметили наличие довольно медленной генерализации, склонности к экссудации с локализацией на коже крупных складок, волосистой части головы, с дебютом после 30–40 лет. Возможна трансформация вульгарного псориаза в экссудативный. Течение псориаза имеет непрерывный характер, без полного разрешения высыпаний. Часто сопутствуют кандидозная инфекция, эритразма, микоз стоп. При повышении идеальной массы тела на 30 % высыпания носят распространенный характер, представленный папулезно-бляшечными элементами ярко-красного цвета [Иванова И. П., 1988]. В. Н. Мордовцев и др. (1984) считают, что между предрасположенностью псориазу и уровнем сахара в крови натошак существует невысокая положительная, но статистически достоверная фенотипическая корреляция, что указывает на общность генетических и средовых факторов, определяющих разнообразие населения, с одной стороны, по изученному показателю углеводного обмена, с другой стороны – по степени подверженности псориазу. Полученные данные пока не позволяют выделить генетические и средовые причины найденной фенотипической корреляции. В связи с этим необходимо дальнейшее накопление материала по этому вопросу для выяснения природы связей между псориазом и нарушениями углеводного обмена [Лыкова С. Г. и др., 2003].

Д. Б. Трутнев, А. И. Дрыжаков (2003) утверждают, что одним из факторов, влияющих на частоту и тяжесть течения аллергодерматозов у детей, в настоящее время является увеличение в 10 раз частоты заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. При анализе архивного материала авторами было установлено, что за 6 выборочно взятых лет число больных гастроэнтерологического отделения составило 4 725. Из них у 806 (17 %) детей одновременно имелась кожная и гастроэнтерологическая патология, в том числе псориаз был у 52 (6,5 %) детей. Патология желудочно-кишечного тракта у детей с дерматозами, в частности реактивный панкреатит и диспанкреатизм, были выявлены у 77 (9,5 %) и 114 (14,1 %) соответственно. По мнению этих авторов, возникает необходимость более глубокого осмысления взаимосвязи поражений кожи и состояния органов желудочно-кишечного тракта.

Наряду с традиционными методами лечения псориаза, применяются препараты, направленные на нормализацию метаболических нарушений. Так, согласно данным С. N. Ellis et al. (2000), в 2000 г. в США было проведено открытое исследование, посвященное влиянию троглитазона на псориатический процесс. 5 пациентам с распространенным псориазом, резистентным к предыдущей терапии, назначали троглитазон. На фоне терапии наблюдали значительное улучшение, нормализовались гистологические изменения, характерные для псориаза. У больных псориазом и метаболическим синдромом необходимо проводить коррекцию избыточной массы тела, в первую очередь абдоминального ожирения, как важнейшего фактора формирования инсулинорезистентности. Повышение физической активности является следующим важным немедикаментозным фактором терапии синдрома инсулинорезистентности.

2.2. Влияние нарушений микробиоты кишечника на патогенез псориатической болезни

2.2.1. Состав микрофлоры кишечника

Кишечник рассматривается как главная детоксикационная система организма, в то же самое время толстая кишка является естественным резервуаром грамотрицательной анаэробной флоры,

которая служит основным источником их эндотоксина. Микробиоценоз кишечника человека представлен более 500 видами микроорганизмов, в различных отделах желудочно-кишечного тракта количество их колеблется от 10^3 до 10^{12} КОЕ/мл. Наиболее многочисленными представителями микробного сообщества кишечника человека являются *Bifidobacterium* sp., *E. coli*, *Lactobacillus* sp., *Bacterioides* sp., анаэробные стрептококки и *Clostridium* sp. [Звягинцева Т. Д., Шаргород И. И. и др., 2000; Овчаренко Л. С., Ахтомова Л. А., Медведев В. П., 2003]. Из нескольких сотен видов бактерий, населяющих кишечник, количественно преобладают бифидобактерии и бактероиды, доля которых составляет 25 и 30 % соответственно по отношению к общему количеству анаэробных бактерий [Salem C. B., Hmouda H., Bouraoui K., 2009]. О важной биологической роли микрофлоры желудочно-кишечного тракта можно судить по суммарной биомассе микробов кишечника, которая у взрослого человека доходит до 3 кг [Артюнов Г. А., Кафарская Л. И., Власенко В. К., 2004; Бондаренко В. М., Грачева Н. М., Мацулевич Т. В., 2003; Владимиров В. В., Владимирова Е. В., 2006].

Малодоступными на сегодняшний день, но точными методами оценки активности микрофлоры, являются аспирация содержимого и посев биоптатов слизистой тонкой и толстой кишки на питательные среды. В настоящее время альтернативу бактериологическим исследованиям составляют химические методы дифференциации микроорганизмов, в частности неинвазивный дыхательный тест с лактулозой, исследование уровня летучих жирных кислот в кале, газожидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) [Осипов Г. А., Парфенов А. И., Верховцева Н. В., 2004]. Метод ГХ-МС основан на определении компонентов бактериальных клеток, появляющихся в результате их естественного отмирания или атаки компонентов иммунной системы [Осипов Г. А., Демина А. М., 1996].

Методом ГХ-МС установлено, что концентрация пристеночной микрофлоры тощей кишки составляет 10^{11} кл/г, что на 6 порядков выше, чем в ее полости. Плотность заселения стенки кишечника в дистальном направлении меняется мало: в подвздошной кишке она в 2 раза меньше, а в толстой в 1,5 раза больше, чем в тощей [Осипов Г. А., Демина А. М., 1996]. Почти 50 % биомассы пристеночной микрофлоры составляют актино-

мицеты, около 25 % микробной флоры представлено аэробными кокками (стафилококки, стрептококки, энтерококки и коринеформные бактерии). Число бифидо- и лактобацилл колеблется в пределах от 20 до 30 %. Другие анаэробы (пептострептококки, бактероиды, клостридии, пропионобактерии) составляет около 10 % в тонкой и до 20 % в толстой кишке. На долю энтеробактерий приходится 1 % от суммарной микрофлоры слизистой оболочки.

В толстой кишке концентрация пристеночных микроорганизмов по порядку величины соответствует таковой в ее содержимом. До 90—95 % микробов толстой кишки составляют анаэробы (бифидобактерии и бактероиды), и только 5—10 % всех бактерий составляет строгая аэробная и факультативная флора (молочно-кислые и кишечные палочки, энтерококки, стафилококки, грибы, протей). Микроорганизмы аутохтонной (пристеночной) микрофлоры в составе биопленки в десятки и сотни раз более устойчивы к воздействию неблагоприятных факторов, по сравнению с тем, когда они находятся в свободно плавающем состоянии [Шендеров Б. А., 2001; Малов В. А., Гюлазян Н. М., 2007].

Уменьшение количества анаэробов приводит к нарушению процесса дегидроксилирования желчных кислот (холевая, хенодезоксихолевая), увеличение их концентрации в толстой кишке ведет к развитию секреторной диареи [Лобзин Ю. В., Захаренко С. М., Иванов Г. А., 2002].

2.2.2. Функции микрофлоры кишечника

Одним из важнейших назначений индигенной микрофлоры является ее участие в формировании колонизационной резистентности, эта функция обеспечивается конкуренцией с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания [Van derWaaij D., 1988; Gorbach S. L., 2000]. Бактериостатическое действие оказывают низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь короткоцепочечные жирные кислоты (пропионовая, масляная, уксусная, муравьиная, молочная и др.), лактат и др. [Арифиллина К. В., 2004]. Описаны различные типы антибиотикоподобных полипептидов (бактериоционов) и микроцинов, в том числе блокирующие белковый синтез в микробных клетках (микроцины A15, A17, C7, C51), подавляющие репликацию ДНК (микроцин B17, D93), ингибирующие

транспорт лейцина и пролина (микроцины D140, D15), изменяющие мембранный потенциал клетки (микроцин E492), нарушающие процессы деления клетки (микроцин J25) или проницаемость бактериальной цитоплазматической мембраны путем образования пор.

С другой стороны, низкомолекулярные метаболиты, блокируя своими адгезинами рецепторы эпителиоцитов, предотвращают адгезию потенциально патогенных бактерий к эпителию. Чем более специфичны и прочны лиганд-рецепторные связи представителей нормальной микрофлоры, тем труднее экзогенным бактериям имплантироваться в различных биотопах [Беляков Н. А., Мирошниченко А. Г., Малахова М. Я., 1995].

Обсуждается вопрос о ключевом участии микрофлоры в обеспечении противовирусной защиты хозяина [Stark P. L., Lee A., 1982]. Благодаря феномену молекулярной мимикрии и наличию рецепторов, приобретенных от эпителия макроорганизма, микрофлора получает способность перехвата и выведения вирусов, обладающих соответствующими лигандами [Мухина Ю. Г., Нетребенко О. К., Шумилов П. В., 2004]. Нарушение состава микрофлоры кишечника может приводить к ослаблению клеточных и гуморальных факторов иммунитета и неспецифической резистентности, напряженности иммунитета, в том числе противопухолевой защиты [Schumann C., 2000; Seifert M., Ampofu C., Mehraein Y. et al., 2007].

Реализация иммуномодулирующего эффекта кишечной микрофлоры обусловлена влиянием на дифференцировку Т-супрессоров в Пейеровых бляшках. Субпопуляция Th3, индуцируемая *Lactobacillus rhamnosus*, синтезирует фактор роста опухоли – TGF-b, препятствующий развитию атопии, и противовоспалительный IL-10, который переключает дифференцировку с Th₂- на Th₁-иммунный ответ [Mari D., Diberardino F., Cugno M., 2002].

Другой хорошо изученной функцией индигенной микрофлоры является детоксицирующая ее способность, как в отношении соединений, попадающих извне, так и образующихся в организме хозяина. Процесс детоксикации с участием нормальной микрофлоры идет по нескольким направлениям: биотрансформация с образованием нетоксичных конечных продуктов, микробная трансформация, сопровождающаяся образованием метаболитов.

тов, подвергающихся быстрой деструкции в печени, изменение полярности соединений таким образом, что изменяется скорость их экскреции в окружающую среду или транслокации в кровяное русло [Осипов Г. А., Парфенов А. И., Верховцева Н. В., 2004; Парфенов А. И., 2004)].

В норме в кровоток проникает относительно небольшое количество эндотоксина, которое в системе воротной вены связывается с клетками Купфера, макрофагами, эритроцитами, липопротеидами, другими белками плазмы крови с последующей детоксикацией в гепатоцитах [Сапего А. В., 1994; Семин С. Г., Вартопетова Е. Е., 2003]. В условиях кишечного дисбиоза, когда повышается интестинальная проницаемость, а бактериальная транслокация возрастает в несколько раз с параллельным изменением ее состава, толстая кишка, безусловно, ответственна за увеличение риска развития эндогенной интоксикации организма [Wistrom J., Norrby S. R., Myhr E. E. B., Eriksson S., 2001]. Доказано, что гнилостные и патогенные бактерии производят в кишечнике токсические вещества: эшерихия коли и клостридии – аммиак, амины, нитрозоамины, фенолы, крезолы, индол, вторичные желчные кислоты, агликоны; бактериоиды и стрептококки – нитрозоамины, вторичные желчные кислоты, агликоны; протей – аммиак, амины, индол. Продукты метаболизма патогенных и гнилостных бактерий оказывают токсическое воздействие на организм человека. Так, аммиак является гепато- и нейротоксичным ядом; амины, фенолы, крезолы, индол, скатол, вторичные желчные кислоты – канцерогенами. Все процессы детоксикации с вовлечением нормальной микрофлоры идут преимущественно в условиях анаэробноза за счет гидролитических и восстановительных реакций [Бондаренко В. М., Грачева Н. М., Мацулевич Т. В., 2003; Воробьев А. А., Несвижский Ю. В., Липницкий Е. М., 2004].

Качественное и/или количественное изменение состава кишечной микрофлоры называют дисбиозом кишечника. Наиболее частой причиной развития дисбиоза кишечника является применение антибиотиков, прямо подавляющих жизнедеятельность кишечных микроорганизмов и существенно меняющих «микробный пейзаж» желудочно-кишечного тракта [Бельмер С. В., 2004; Christopher E., 1996].

Другими причинами возникновения дисбиоза являются воспалительные заболевания слизистой оболочки кишечника как инфекционной, так и неинфекционной природы, существенное изменение микрофлоры кишечника происходит под воздействием экологически неблагоприятных факторов внешней среды и стрессовых состояний организма: физических и психических перегрузках. Показано обеднение флоры кишечника до 1–2 видов микроорганизмов, наряду с ростом *Candida albicans* токсических штаммов стафилококков, гемолитических форм *E. coli*. у астронавтов и людей в течение годового медико-биологического эксперимента [Петровская В. Г., Марко О. П., 1976; Taylor M., Ajayi F., Almond M., 1993]. Нарастание гемолитической микрофлоры наблюдается у подводных пловцов в период интенсивных тренировок, добровольцев с имитацией ситуаций, связанных с элементами риска и неожиданности, отмечено снижение бифидо- и лактофлоры и увеличение содержания клостридий, стафилококков и эшерихий [Лизько Н. Н., Фролов В. Н., Скорина Л. В., 1986; Кафарская Л. И., Гладько И. А., Ефимов Б. А., 1992].

При токсической или антигенной атаке энтероциты путем определенных активирующих сигналов стимулируют экспрессию генов, отвечающих за транскрипцию и трансляцию молекул цитокинов. Кроме того, происходит выброс факторов роста, необходимых для стимуляции пролиферации и дифференцировки поврежденного участка слизистой оболочки [Walker W. A., 2000]. Недостаточное количество клетчатки в диете ведет к снижению синтеза короткоцепочечных жирных кислот. В результате возникают дистрофические изменения покровного эпителия и повышается проницаемость кишечного барьера по отношению к антигенам пищевого и микробного происхождения [Шендеров БА., 1998; Парфенов А. Л., Маю В. К., Сафонова С. А., 2000].

2.2.3. Влияние микрофлоры на патогенез псориатической болезни

Псориаз, как и большинство других хронических дерматозов (экзема, атопический дерматит, липоидный некробиоз), характеризуется мультифакториальным генезом на фоне генетической предрасположенности [Скрипкин Ю. К., 1999; Скрипкин Ю. К., 2006], нейрогенных, иммунологических изменений [Довжанский С. И., Пинсон И. Я., 2006] и обменных нарушений, включая

поражение эндокринных желез, желудочно-кишечного тракта [Брацихина Н. Г., 2007], в том числе и печени. Особо обращает на себя внимание частая ассоциация псориаза с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени и желчных путей, частота которой составляет, по некоторым данным, около 30 % от всех больных псориазом и 80 % от всех сопутствующих соматических заболеваний [Матусевич С. Л., Кунгуров И. В. и др., 2000]. Из сопутствующих заболеваний у большинства больных констатируется патология ЖКТ и ГБС в виде гастритов, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, дискинезии желчевыводящих путей, жирового гепатоза и других состояний. Результаты других исследований показывают, что патология ЖКТ отмечается более чем у 81 % больных псориазом (Брацихина Н. Г., 2007) и доходит до 95 % при тяжелых формах заболевания [Зеленцова С. Е., 2007]. На фоне этого дисбиоз различной степени выраженности отмечается почти у 100 % пациентов с заболеваниями ЖКТ и может способствовать развитию целого ряда заболеваний, не связанных с пищеварением – экземы, бронхиальной астмы, сахарного диабета, общей интоксикации, аллергии, иммунодефицита, остеохондроза и рахита (как следствие плохого усвоения минеральных веществ) [Бондаренко В. М., Грачева Н. М., Мацулевич Т. В., 2003; Воробьев А. А., Несвижский Ю. В., Липницкий Е. М., 2004].

Исследования последних лет показали, что нарушение состава кишечной флоры тесно связано с заболеваниями сосудов и сердца: артериальной гипо- и гипертензией, острой мезентериальной ишемией, дислипидемиями и др. [Артюнов Г. А., Кафарская Л. И., Власенко В. К., 2000; Valdimarsson H., Sigmundsdottir H., Jonsdottir I., 1997]. Некоторые авторы считают, что возникновение кожных заболеваний и их рецидивирующее течение в определенной мере связано с нарушением микробиологического баланса кишечника и с паразитарными инвазиями [Воробьев А. А., Несвижский Ю. В., Липницкий Е. М., 2004].

Нарушение состава кишечной микрофлоры может способствовать повреждению энтероцитов и привести к повышению кишечной проницаемости для макромолекул, снижать защитные свойства слизистого барьера, создавая условия для развития патогенных микроорганизмов [Taylor M., Ajayi F., Almond M., 1993].

В результате чего эндогенные патологические субстанции, попадая через кровь в органы фиксации и биотрансформации (печень, иммунная система, легкие), органы выведения (печень, почки, желудочно-кишечный тракт, легкие, кожа), а также органы и ткани депонирования (жировая ткань, нервная система, костная ткань, органы эндокринной системы, лимфоидная ткань), приводят к формированию синдрома полиорганной недостаточности, при котором, в свою очередь, подвергаются токсическому повреждению системы детоксикации [Беляков Н. А., 1994]. Имеются публикации о развитии хронической эндогенной интоксикации при продолжительном воздействии на организм даже малых доз токсикантов [Малахова М. Я., 1995; Урсова Н. И., 2005]. При этом хроническая ЭИ, сопровождая самые разные виды нарушений, одновременно может выступать как самодавяющий, самостоятельный и определяющий фактор [Добротина Н. А., Химкина Л. Н., Копытова Т. В., Анненкова А. Б., 2006; Benhamou P. H., Berlier P., Danjou G. et al., 1999].

Дисбиоз различной степени выраженности отмечен почти у 100 % пациентов с заболеваниями ЖКТ и может способствовать развитию целого ряда заболеваний, не связанных с пищеварением – экземы, бронхиальной астмы, сахарного диабета, общей интоксикации, аллергии, иммунодефицита, остеохондроза и рахита (как следствие плохого усвоения минеральных веществ) [Бондаренко В. М., Грачева Н. М., Мацулевич Т. В., 2003; Воробьев А. А., Несвижский Ю. В., Липницкий Е. М., 2004]. Исследования последних лет показали, что нарушение состава кишечной флоры тесно связано с заболеваниями сосудов и сердца: артериальной гипо- и гипертензией, острой мезентериальной ишемией, дислипидемиями и др. [Артюнов Г. А., Кафарская Л. И., Власенко В. К., 2004; Conraads V. M., Jorens P. G., Declerck L. S. et al., 2004; Tsunooka N., Hamada Y., Imagawa H. et al., 2003]. В частности эндотоксины повреждают эпителий илеоцекального отдела кишечника, в значительной мере нарушают метаболизм желчных кислот в цикле их энтерогепатической циркуляции, приводя в итоге к дислипидемии. Основным органом-мишенью при этом становится печень [Петухов В. А., 2002]. Нарушение системы «сахаролитические анаэробы – аэробы» ведет к снижению ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, повышению синтеза холестерина и триглицеридов в печени, усилению метаболизма холесте-

рина, повышению содержания компонентов микробной клетки и токсических соединений, таких как мурамилпептиды и зимозан. Данные изменения характеризуются повреждением клеток ретикулогистиоцитарной системы в виде повышенного синтеза липидов и снижением катаболических процессов [Bartlett J. G., 2002].

В настоящее время одной из возможных причин, способствующих развитию воспалительного компонента при НАСГ, является кишечная эндотоксемия, связанная, в частности, с дисбиозом кишечника. Предполагается, что развитие эндотоксемии при НАСГ, с одной стороны, характеризуется повышенной выработкой таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , IL-6 и IL-8, а с другой с повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам [Никитин И. Г., Сторожаков И. Г., 2002; Wigg A. J., Robert-Thompson J. G., Dymock R. B., 2001].

Широкая распространённость дисбиотических изменений кишечной микрофлоры при патологии внутренних органов может рассматриваться как своего рода неспецифическая реакция, возникающая в процессе адаптации системы «организм человека – нормальная микрофлора» в целом к разнообразным стрессирующим воздействиям. Сопутствующие дисбиотические изменения кишечника, достигающие определённого критического уровня, становятся фактором агрессии и обуславливают ухудшение клинического течения основного заболевания. В этих условиях прогрессиентно нарастает выраженность клинических симптомов, удлиняются сроки их существования, утяжеляется общее состояние, ухудшаются показатели результатов лечения и качество жизни пациентов, клиническое течение приобретает часто рецидивирующий характер [Шендеров Б. А., 1996; Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А., 2000; Шендеров Б. А., 2001].

Таким образом, существенным этиологическим фактором, кроме инфекционного, механического и иммунного, как ведущих в развитии псориаза, можно рассматривать концепцию кишечной патологии. Неслучайно частота псориаза у пациентов с болезнью Крона и НЯК составляет 11,2 и 5,7 % соответственно, что несколько выше среднего популяционного уровня [Kruger S., Kunz D., Graf J. et al., 2004]. Изучая взаимосвязь патофизиологии кишечника и болезней кожи, многие авторы рассматривают кишечную проницаемость как возможный этиологический фактор. Так, использование пробиотических препаратов привело к снижению

индекса SCORAD (индекс тяжести поражения кожи при atopическом дерматите), снижению уровня TNF- α , уровня эозинофильного протеина X и повышению уровня IL-10 [Majamaa H., Isolauri E., 1997; Isolauri E., Arvola T., Sutas Y., Moilanen E., 2000; Pessi T., Sutas Y., Hurme M., Isolauri E., 2000]. Все это определяет необходимость систематизировать данные по частоте и структуре нарушений микробиологического профиля толстого кишечника при псориазе, а также выявить роль указанных нарушений в формировании и прогрессировании синдрома эндотоксикоза и клинической картины заболевания.

Таким образом, в патогенезе псориаза определенная роль принадлежит синдрому эндогенной интоксикации, и включение в схему терапии псориаза средств, направленных на повышение функциональной активности органов естественной детоксикации, представляется вполне оправданным. В свою очередь направления вмешательства могут включать непосредственную активацию функции гепатоцитов, нормализацию микробиоты кишечника с опосредованным влиянием на печень и коррекцию пищевого рациона, что, кроме влияния на активность иммунной системы, будет способствовать нормализации функции органов естественной детоксикации (печень и кишечник).

2.3. Характеристика больных псориазом

Объектом настоящего исследования явились 580 пациентов с диагнозом вульгарный псориаз в прогрессирующей стадии заболевания. Комплексное обследование, динамическое наблюдение и терапия пациентов исследуемых групп проводилось на базе ГЛПУ Тюменский областной кожно-венерологический диспансер в течение 2004—2010 гг.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) наличие клинически подтвержденного вульгарного псориаза в стадии прогрессирования заболевания; 2) ограниченный, распространенный или диффузный характер поражения кожных покровов; 3) наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии и проводимых клинико-лабораторных исследований.

Критерии исключения: 1) осложненные формы псориаза (экссудативный, пустулезный, эритродермический), псориазная артропатия; 2) стационарная и регрессирующая стадии процесса; 3) злокачественные новообразования, геморрагические диатезы и хронические заболевания внутренних органов инфекционно-аллергической природы в стадии обострения (глистные инвазии, описторхоз, ХОБЛ, бронхиальная астма, системные заболевания соединительной ткани); 4) применение иммунодепрессантов, иммуноактивных и антицитокиновых лекарственных препаратов в последние 30 дней до начала исследования; 5) беременность и период лактации у женщин; 6) лица моложе 18 лет; 7) клинический диагноз деменции, алкогольной или лекарственной зависимости.

Диагноз подтверждался следующими диагностическими критериями: 1) наличие типичных высыпаний, состоящих из папулезных или бляшечных элементов, четко ограниченных от здоровой кожи, розовато-красного или насыщенно-красного цвета, покрытых рыхлыми чешуйками серебристо-белого цвета; 2) появление новых элементов, периферический рост элементов (яркий венчик эритемы); 3) наличие при поскабливании элементов последовательной псориазной триады феноменов («стеаринового пятна», «терминальной пленки», «точечного кровотечения»); 4) возникновение изоморфной реакции «Кебнера» в ответ на травму.

При распространенности кожного поражения до 24 % площади тела процесс считался ограниченным, площадь свыше 24 % – распространенным (метод В. Д. Вилявина). Площадь поражения определялась «правилом девяток»

Степень тяжести псориазного процесса, выражаемая международным индексом PASI – Psoriasis Area and Severity Index (индекс оценки степени тяжести псориаза), оценивалась по формуле с использованием стандартизированной балльной системы оценки основных клинических симптомов.

$$PASI = 0,3 \cdot (Шт \pm Ит \pm Эт) \cdot Пт \pm 0,2 \cdot (Шв \pm Ив \pm Эв) \cdot Пв \pm 0,4 \cdot (Шн \pm Ин \pm Эн) \cdot Пн \pm 0,1 \cdot (Шг \pm Иг \pm Эг) \cdot Пг, \text{ где}$$

Ш – шелушение, И – инфильтрация, Э – эритема, П – площадь поражения, т – туловище, в – верхние конечности, н – нижние конечности, г – волосистая часть головы.

Индекс PASI: от 0 до 10 баллов – легкое течение псориаза; от 10 до 50 баллов – средней тяжести псориаз; более 50 баллов – тяжелое течение псориаза. Площадь пораженного псориазом кожного покрова рассчитывалась по шкале BSA.

На заключительном этапе проведено открытое рандомизированное исследование эффективности различных методов энтеральной детоксикации у больных вульгарным псориазом в прогрессирующей стадии, для чего методом случайной выборки было сформировано 4 группы по 50 человек в каждой.

1-я группа – стандартная терапия. 2-я группа – дополнительно к традиционной фармакотерапии получала лактулозу (дюфалак) 25 мл 1 раз в сутки на протяжении 3 недель. 3-я группа – дополнительно к стандартной терапии получала питательную смесь Берламин Модуляр по 100 мл 2 раза в сутки на протяжении 3 недель. 4-я группа – дополнительно к стандартной терапии получала курс мониторинговой очистки кишечника на аппарате АМОК-2, 3 процедуры с интервалом 2—3 дня (рис. 1).

Кроме того, сформирована 5-я группа (100 человек): больные псориазом в сочетании с патологией гепатобилиарной системы (жировая дистрофия печени, хронический гепатит, хронический панкреатит, хронический холецистит, хронический холангит, дискинезии желчевыводящих путей), в данную группу не включались больные псориазом и билиарной недостаточностью, связанной с нарушением энергетической циркуляции желчных кислот и острой патологией органов гепатобилиарной системы. Пациенты 5-й группы были разделены на 2 подгруппы по 50 человек в каждой. Подгруппа 5а – получала стандартную терапию. Подгруппа 5б – дополнительно к стандартной терапии получала адеметионин (гептрал) 800 мг 1 раз в сутки перорально на протяжении 3 недель.

После завершения курса терапии проведена повторная регистрация изучаемых в исследовании параметров через 3—4 недели и 12 недель. Анализ клинической эффективности лечения проводился на основании уменьшения индекса PASI: на 75 и более от исходного показателя – выраженное улучшение; на 74–50 % –

удовлетворительное улучшение; на 49–25 % – незначительное улучшение; менее 25 % – без видимого улучшения [Кочергин Н. Г., Игнатьев Д. В., 2005].

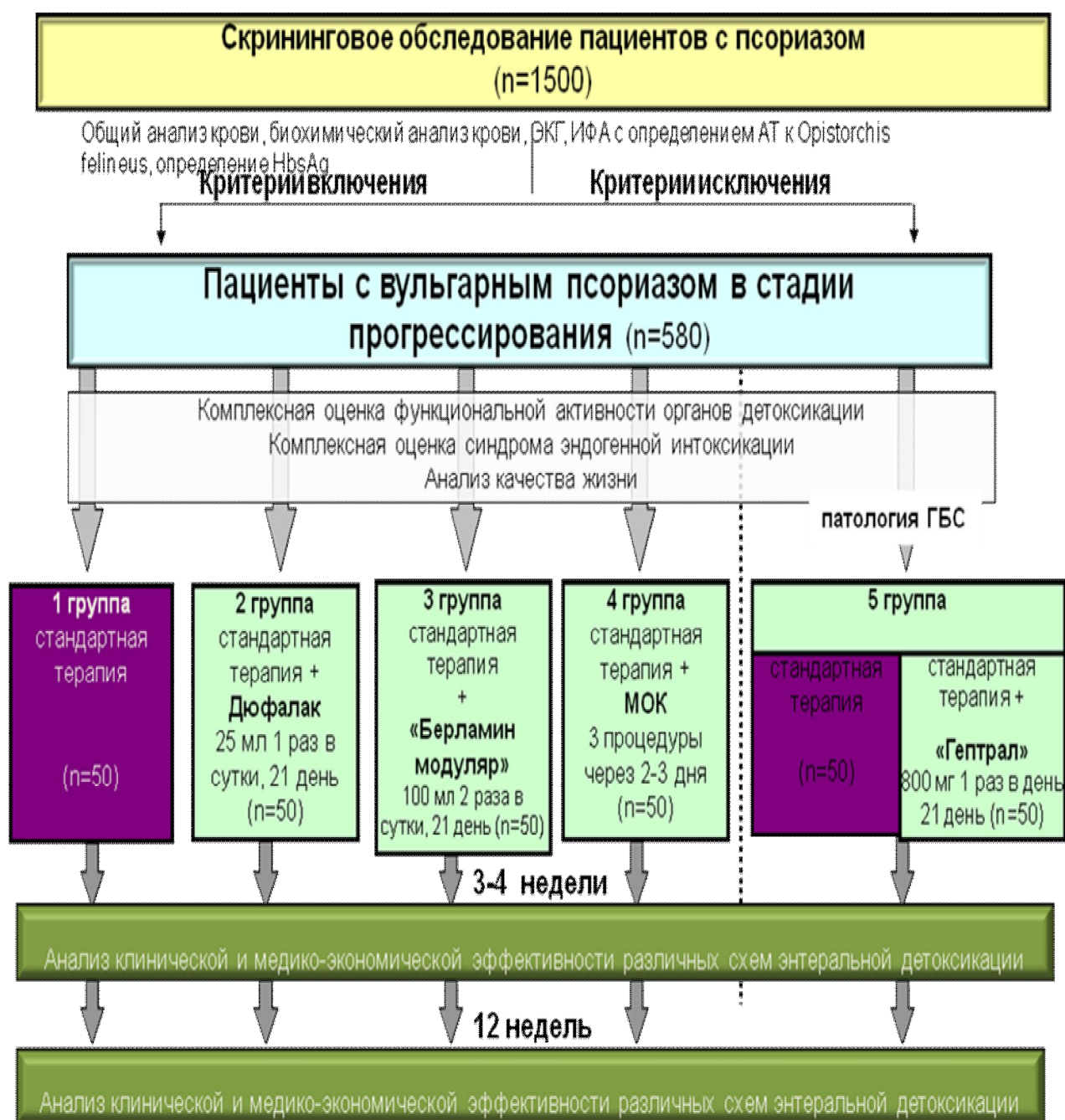


Рис. 1. Схема исследования (С. Л. Матусевич, 2010 г.)

ВНСММ и ОП, являющиеся универсальными маркерами эндогенной интоксикации, определялись экстракционно-спектрофото-метрическим методом. Замер ТХУ-экстрактов выполняли на спектрофотометре СФ-46 (ЛОМО, Россия). Экстракты плазмы крови и эритроцитов замеряли на длинах волн 242, 254 и 282 нм. ТХУ-экстракт мочи – 236, 254, 280 нм.

Расчет конечного результата мы производили путем интегрального измерения площади фигуры, образованной полученными значениями экстинкций для каждого типа определения ВНСММ плазмы (пл), эритроцитов (эр), мочи (м) путём умножения суммы полученных значений экстинкций на шаг длины волны в условных единицах (у. е.):

$$ВНСММ_{пл} = (E242 + E254 + E282) \cdot 40, \text{ у. е.}$$

$$ВНСММ_{эр} = (E242 + E254 + E282) \cdot 40, \text{ у. е.}$$

$$ВНСММ_{м} = (E236 + E254 + E282) \cdot 40, \text{ у. е.}$$

С целью увеличения информативности введены расчетные показатели и коэффициенты, которые представлены ниже.

K_o – общий пул ВНСММ в плазме:

$$K_o = (E242 + E254 + E282) \cdot 40, \text{ у. е.};$$

K_k – величина катаболического пула плазмы:

$$K_k = (E242 + E254) \times 12, \text{ у. е.};$$

$K_k \%$ – катаболический пул плазмы в процентах от общего:

$$K_k \% = K_k / K_o \times 100 \%;$$

$K_{пл}$ – интенсивность катаболических процессов в плазме:

$$K_{пл} = (E242 + E254) / (E254 + E282), \text{ у. е.};$$

K_1 – показатель распределения ВНСММ между белками плазмы крови и гликокалексом эритроцитов:

$$K_1 = (E242 + E254 + E282)_{пл.} / (E242 + E254 + E282)_{эр.}, \text{ у. е.};$$

K_2 – коэффициент элиминации, характеризующий способность почек к выведению продуктов эндотоксикоза:

$$K_2 = (E236 E254 + E282)_{моча} / (E242 + E254 + E282)_{плазма} + (E242 + E254 + E282)_{эритроциты}, \text{ где}$$

$E236, E254, E282$ оптическая плотность ТХУ-экстрактов плазмы, эритроцитов и мочи на соответствующих длинах волн.

K_3 – коэффициент, характеризующий элиминацию олигопептидов почками и почечную деградацию ОП:

$$K_3 = ОП_m / (ОП_{пл} + ОП_{эр})$$

ИИ – интегральный индекс эндогенной интоксикации:

$$ИИ = ВНСММ_{пл} \cdot ОП_{пл} + ВНСММ_{эр} \cdot ОП_{эр}$$

Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника измерения качества жизни «Краткий опросник оценки статуса здоровья» – Medical Outcomes Study Form 36 Health Survey («Опросник MOSSF-36») (War E J. E., Sherbourne C. D., 1994). Опросник состоит из 11 разделов (36 вопросов). Результаты представлены в виде

оценок в баллах (от 0 до 100) по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее КЖ.

Частота сопутствующей патологии у больных псориазом

Ограниченный процесс зарегистрирован у 97 (16,72 %), распространенный – у 483 (83,28 %) пациентов, из которых поражение кожных покровов носило диффузный характер у 74 (12,76 % от общего числа пациентов). Средний возраст пациентов составил $39,6 \pm 15,8$ (S) года, основную массу группы исследования составили мужчины – 63,3 % (367), доля женщин составила около одной трети – 36,7 % (213).

Длительность заболевания варьировала в широких пределах – от 1 года до 38 лет, она составила в среднем $13,8 \pm 10,7$ года. Доля больных с длительностью заболевания до 5 лет составила 18,65 % (108), от 6 до 10 лет – 24,14 % (140), от 11 до 15 лет – 27,41 % (159), от 16 до 20 лет – 16,9 % (98), длительность более 20 лет отмечена у 12,93 % (75) больных.

Проведен сравнительный анализ сроков появления первых клинических проявлений у больных псориазом в зависимости от возраста и пола. Полученные данные свидетельствуют, что у мужчин дебют псориаза чаще всего приходился на возраст 20—29 лет (33,51 %), в то время как у женщин более 35 % случаев псориаза манифестировали в интервале 10—19 лет. В целом до 29 лет псориаз дебютировал у 58,86% мужчин и 65,73 % женщин, в 30—39 лет – у 24,8 и 14,55 %, в 40—49 лет – у 10,63 и 15,49 %, в 50—59 лет – у 5,72 и 4,23 %. Таким образом, первые клинические проявления заболевания в возрасте до 40 лет регистрировались у 85,65 % мужчин и у 80,28 % женщин. Средний возраст дебюта псориаза составил $24,7 \pm 12,9$ года, при этом отмечены статистически значимые гендерные различия по данному показателю: мужчины – $28,7 \pm 10,7$, женщины – $22,6 \pm 9,9$ ($p < 0,01$). Сравнительный анализ показал преобладание частоты дебюта псориаза у женщин в 1-й ($p < 0,01$) и 2-й декаде жизни ($p < 0,01$), относительно частоты манифестации первых клинических проявления у мужчин аналогичного возраста, тогда как в 3-й и 4-й декадах жизни доля мужчин значимо выше доли женщин ($p < 0,05$).

Частота отягощенного наследственного анамнеза по псориазу со стороны родственников первой и второй степеней родства составила 30,5 %. При анализе возраста на момент дебюта псориаза обнаружено, что у пациентов с отягощенной наследственностью он составляет $16,83 \pm 7,23$ года, что достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов без отягощенной наследственности – $28,26 \pm 13,3$ года. Приведенные данные свидетельствуют, что генетически обусловленная предрасположенность псориазу способствует более раннему дебюту заболевания.

При анализе анамнестических данных у 41,93 % (данные по патологии ГБС и ЖКТ изложены в следующей главе) пациентов отмечены сопутствующие заболевания нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной системы (табл. 1). Наиболее часто – 36,72 % (213) у больных псориазом встречалась избыточная масса тела (ИМТ 25—29,9 кг/м²), ожирение различной степени зафиксировано у 26,55 % (154) больных. Далее, по мере убывания частоты регистрации, следуют артериальная гипертензия – 28,1 % (163), нейроциркуляторная дистония – 16,72 % (97), остеохондроз шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника – 15,0 % (87), хроническая обструктивная болезнь легких – 13,1 % (76) и хронический простатит – 11,44 % (42).

Таблица 1

Частота сопутствующей патологии у пациентов с псориазом

Показатель	Всего больных (n=580)	
	n	%
Нейроциркуляторная дистония	97	16,72
Остеохондроз шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника	87	15
Хронический простатит*	42	11,44
Мочекаменная болезнь	36	6,2
Хронический пиелонефрит	28	4,82
Артериальная гипертензия	163	28,1
Ишемическая болезнь сердца	27	4,65
Бронхиальная астма	11	1,89
ХОБЛ, ремиссия	76	13,1
Мастопатия**	11	5,16
Избыточная массы тела	213	36,72
Ожирение	154	26,55

Примечание. * – Расчет на число мужчин, ** – расчет на число женщин.

Частота регистрации мочекаменной болезни у обследуемой категории пациентов составила 6,2 % (36), хронического пиелонефрита – 4,82 % (28), ишемической болезни сердца – 4,65 % (27) и бронхиальной астмы – 1,89 % (11). У 5,16 % (11) обследованных женщин с псориазом отмечено наличие мастопатии.

Оценка факторов манифестации и прогрессирования псориаза

Для уточнения факторов, приводящих к первой манифестации псориаза и обуславливающих обострение или рецидив, мы выявили возможные триггерные воздействия, предшествующие появлению первых высыпаний у обследованного контингента, а также определили возможные причины прогрессирования процесса в настоящее время (табл. 2).

Таблица 2

Факторы, провоцирующие дебют и обострение псориаза

Показатель	Дебют псориаза (n=580)		Настоящее обострение (n=580)	
	N	%	n	%
Стресс (психическая травма и эмоциональное перенапряжение)	199	34,31	169	29,14
Воспалительные и инфекционные заболевания, включая ОРВИ	85	14,66	52*	8,97
Прием лекарственных средств (антибиотики)	36	6,21	21	3,62
Травма и оперативное вмешательство	32	5,52	19	3,28
Изменение климата	17	2,93	6	1,03
Обострение сопутствующей патологии	17	2,93	109***	18,79
Прием алкоголя и жирной пищи	8	1,38	103***	17,76
Беременность и роды	26	12,21^	-	-
Неустановленна	160	27,59	101***	17,41

Примечание. ^ – Расчет на число женщин в группе, * – $p < 0,05$ по сравнению с дебютом псориаза, критерий (Chi-squar E) χ^2 .

Провоцирующим фактором дебюта псориаза являлись такие воздействия, как психическая травма и эмоциональное перенапряжение (34,31%), воспалительные и инфекционные заболева-

ния (14,66%), прием лекарственных средств (6,21%), травма и оперативное вмешательство (5,52%), изменение климата (2,93%), беременность и роды (12,21%), прием алкоголя и избыточное потребление преимущественно жирной пищи (1,38%), у 27,59 % провоцирующий фактор не установлен.

При анализе причин настоящего рецидива установлено, что психическая травма и эмоциональное перенапряжение явились причиной обострения у 29,14 % больных, воспалительные и инфекционные заболевания – у 8,97 %, что значительно реже частоты регистрации данного провоцирующего фактора в дебюте заболевания ($p < 0,05$). Прием лекарственных средств – 3,62 %, травма и оперативное вмешательство – 3,28 %, изменение климата – 1,03 %. На фоне этого значительно чаще пациенты с псориазом называли причинами прогрессирования процесса обострение сопутствующей патологии – 18,79 % ($p < 0,001$), а также прием алкоголя и избыточное потребление жиров.

Таким образом, при анализе возможных триггерных воздействий при дебюте и прогрессировании псориаза методом χ^2 (*Chi-squar E*) установлено, что достоверно чаще факторами, способствующими прогрессированию псориаза, нежели манифестации, являются прием алкоголя, погрешности в диете и обострение сопутствующей патологии, по другим триггерам статистически значимых отличий получено не было.

Наибольший удельный вес составили больные с частотой рецидивов 1—2 раза в год – 42,24 % (245), несколько реже встречались больные с частотой обострений 3 раза в год – 32,24 % (187), 4 обострения заболевания в год отмечены у 15,0 % (87) больных. Частота обострений менее 1 раза в год составила 3,79 % (22) и непрерывно рецидивирующий процесс (более 4 раз в год) встречался у 6,72 % (39) пациентов.

Отсутствие сезонности в обострениях псориаза отмечали 45,17% (262) обследуемых, зимняя форма зарегистрирована у 23,62 % (137), осенне-зимняя – у 14,83 % (86), весенне-осенняя – у 12,24 % (71), обострения преимущественно весной встречались у 4,14 % (24) пациентов.

Оценка локализации морфофункциональных изменений кожи

По литературным данным [Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Мордовцев В. Н., 1995; Мордовцев В. Н., 1999; Федоров С. М.,

2001], высыпания в период первых клинических признаков могут локализоваться на любом участке кожного покрова, преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей. Результаты анализа локализации псориатических элементов в манифестации процесса и в стадии прогрессирования на момент включения в исследование представлены на рисунке 2.

При манифестации псориаза в 45,29 % случаев высыпания были локализованы на волосистой части головы, в 37,6 % – на локтях, задняя поверхность туловища – 34,18 %, колени – 33,3 %, разгибательная поверхность верхних конечностей – 32,48 %, передняя поверхность туловища – 31,62 %, разгибательная поверхность нижних конечностей – 23,93 %, сгибательная поверхность верхних конечностей – 16,23 %, лицо – 10,25 %, сгибательная поверхность нижних конечностей – 8,54 %, ладони и подошвы – 3,41 %, диффузный характер поражения кожных покровов наблюдался у 4,27 % пациентов. Поражение ногтевых пластинок отмечали 2,63 %, поражение суставов в дебюте заболевания не отмечено ни у одного человека.

В период исследования в фазе прогрессирования морфофункциональные изменения на коже локализовались у 77,7 % на разгибательной поверхности верхних конечностей, разгибательная поверхность нижних конечностей – 71,8 %, передняя поверхность туловища – 64,95 %, волосистая часть головы – 62,8 %, сгибательная поверхность верхних конечностей – 55,99 %, задняя поверхность туловища – 55,55 %, сгибательная поверхность нижних конечностей – 49,67 %, локти – 32,47 %, колени – 28,2 %, лицо – 6,83 %, ладони и подошвы – 4,27 %, 5,12 % пациентов имели диффузный характер поражения. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении площади пораженного кожного покрова в динамике заболевания.

Анализ локализации и распространенности морфофункциональных изменений на коже показал, что у 16,72 % (97) регистрировалась ограниченная форма псориаза (поражение менее 24 % площади кожных покровов), у 70,52 % (409) диагностирован распространенный псориаз, у 12,7 (74) процесс имел диффузный характер.

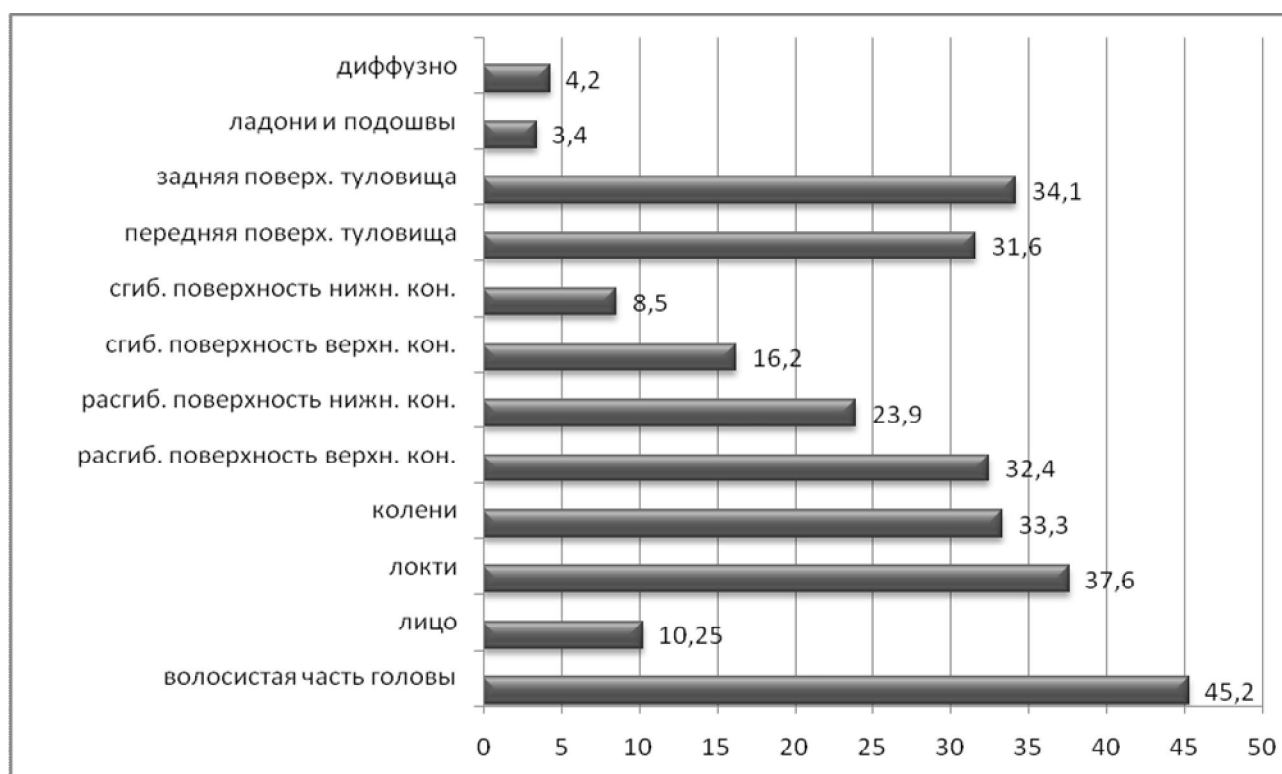


Рис. 2 Частота локализации морфофункциональных изменений кожи в манифестации заболевания у пациентов с псориазом

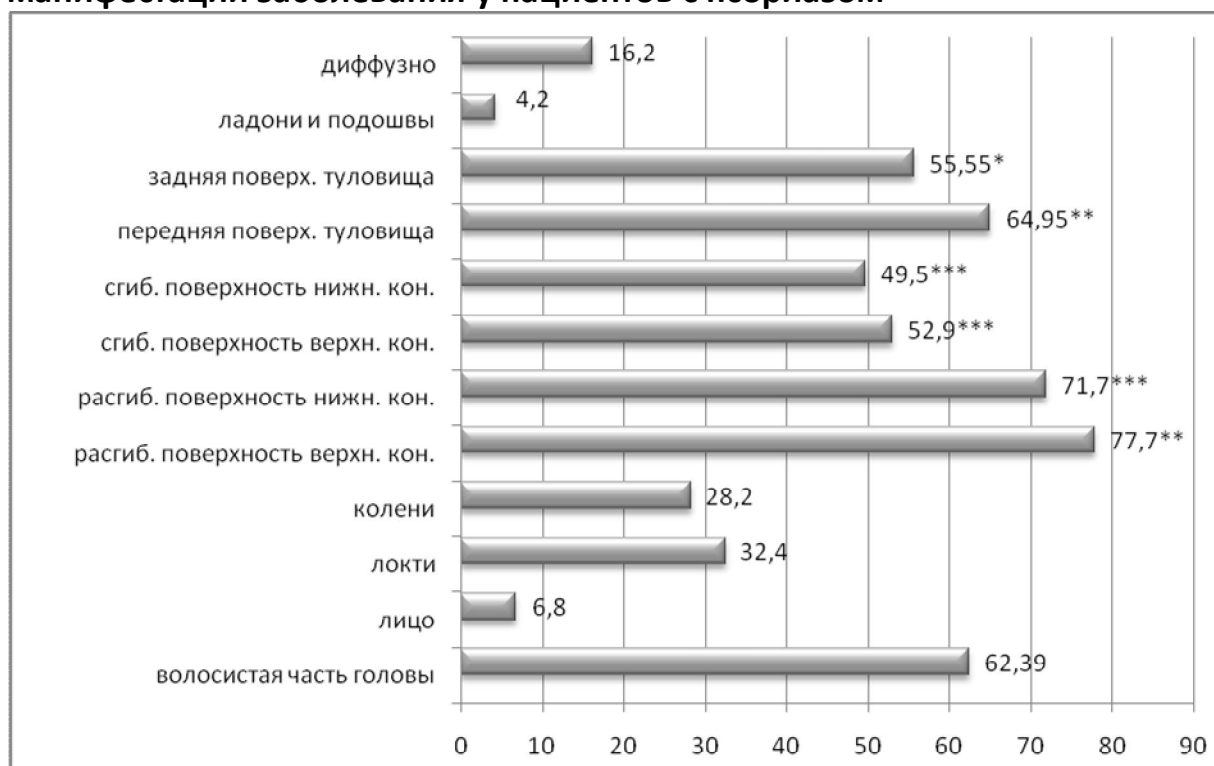


Рис. 3. Частота локализации морфофункциональных изменений кожи у пациентов с псориазом

*Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с дебютом псориаза, критерий (Chi-squar E) χ^2 .*

Одним из частых симптомов псориаза является кожный зуд, который может локализоваться как в местах высыпаний, так и носить распространенный характер, по продолжительности различают зуд периодический и постоянный. В нашем исследовании кожный зуд регистрировался у 427 (73,62 %) пациентов, из них у 29,5 % (126) зуд носил распространенный характер, у 70,5 % (301) регистрировался только в области псориатических элементов, 26,9 % (115) отмечали постоянный зуд и 73,1 % (312) – периодический. Малая интенсивность кожного зуда регистрировалась у 41,9 % (179), средняя – у 47,7% (204) и выраженный кожный зуд – у 10,3 % (44) пациентов.

У 100 % пациентов регистрировались псориатическая триада и положительный феномен Кебнера. Интегральный показатель степени тяжести псориатического процесса, выражаемый международным индексом PASI – Psoriasis Area and Severity Index (индекс оценки степени тяжести псориаза) составил в среднем $24,7 \pm 6,4$ и колебался в интервале от 9,9 до 54. Расчет проводился по формуле с использованием стандартизированной балльной системы оценки основных клинических симптомов. Установлено наличие положительной корреляционной взаимосвязи PASI с возрастом пациентов ($r=0,41$, $p<0,01$) и возрастом на момент дебюта заболевания ($r=0,32$, $p<0,05$).

Длительность фазы прогрессирования у 56,7 % составляла менее 1 месяца, у 43,3 % – 1—3 месяца, в среднем $38,6 \pm 12,34$ дня.

Оценка лабораторных методов исследования

Параклинические методы показали, что у пациентов с псориазом в фазе прогрессирования достоверно увеличено абсолютное количество лейкоцитов ($p<0,05$), относительное количество эозинофилов ($p<0,01$) и СОЭ ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой (табл. 3). У 7,69 % пациентов обнаружена анемия легкой степени (гемоглобин < 110 г/л, но > 90 г/л), в среднем содержание гемоглобина у пациентов с псориазом составило $128,04 \pm 14,19$ г/л, что достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p<0,01$). Также у пациентов с псориазом отмечено более низкое содержание тромбоцитов периферической крови ($p<0,05$).

При анализе основных биохимических констант крови у больных псориазом выявлено статистически значимое увеличение концентрации АСТ ($p<0,05$), АЛТ ($p<0,05$), щелочной фосфа-

тазы ($p<0,01$). Также обнаружено увеличение концентрации альфа₂-глобулинов ($p<0,01$) и фибриногена ($p<0,01$) на фоне достоверного снижения альфа₁-глобулинов ($p<0,05$) относительно контрольной группы (табл. 3).

Таблица 3

**Показатели общего анализа крови пациентов
с вульгарным псориазом в стадии прогрессирования ($M \pm s$)**

Показатель	Практически здоровые лица	Псориаз в стадии прогрессирования
Лейкоциты, тыс/мл	$6,1 \pm 1,22$	$7,35 \pm 1,6^*$
Эозинофилы, %	$1,92 \pm 0,9$	$3,88 \pm 1,9^{**}$
Палочкоядерные, %	$1,34 \pm 0,53$	$0,34 \pm 0,68$
Сегментоядерные, %	$55,1 \pm 6,89$	$57,79 \pm 8,83$
Лимфоциты, %	$29,2 \pm 7,91$	$33,38 \pm 7,81$
Моноциты, %	$6,52 \pm 1,88$	$4,63 \pm 2,28$
Эритроциты, млн/мл	$4,82 \pm 0,47$	$4,78 \pm 0,56$
Гемоглобин, г/л	$152,5 \pm 12,45$	$128,04 \pm 14,19^{**}$
Тромбоциты, тыс/мл	$277,5 \pm 36,25$	$242,27 \pm 58,07^*$
СОЭ, мм/ч	$6,58 \pm 5,34$	$12,38 \pm 8,54^*$
Мочевина, ммоль/л	$4,18 \pm 1,84$	$5,03 \pm 2,45$
Креатинин, мкмоль/л	$79,69 \pm 9,74$	$83,05 \pm 19,04$
Общий билирубин, мкмоль/л	$9,87 \pm 2,56$	$10,5 \pm 4,68$
АСТ, ЕД/л	$14,5 \pm 4,53$	$19,84 \pm 7,84^*$
АЛТ, ЕД/л	$15,34 \pm 5,12$	$20,56 \pm 7,1^*$
Щелочная фосфатаза, ЕД/л		$169,62 \pm 32,34^{**}$
Альбумины, %	$59,45 \pm 3,79$	$56,95 \pm 4,51$
Альфа-1-глобулины, %	$4,53 \pm 0,89$	$3,21 \pm 1,12^*$
Альфа-2-глобулины, %	$8,22 \pm 0,87$	$10,5 \pm 1,86^{**}$
Бета-глобулины, %	$11,71 \pm 1,46$	$13,7 \pm 2,03$
Гамма-глобулины, %	$15,73 \pm 1,29$	$14,7 \pm 1,13$
Фибриноген, м г/л	$2,53 \pm 0,98$	$3,98 \pm 1,16^{**}$

*Примечание. * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ по сравнению с контрольной группой, t -критерий Стьюдента.*

Таблица 4

**Некоторые параметры иммунологического статуса
у больных псориазом (M±s)**

Показатель	Контрольная группа	Псориаз в стадии прогрессирования
CD3 ⁺ , %	54,63±7,94	59,41±6,62
CD8 ⁺ , %	22,54±5,12	29,72±5,61**
CD4 ⁺ , %	35,34±6,22	28,46±7,11**
ИРИ	1,58±0,13	0,94±0,09***
CD22, %	10,13±1,87	12,05±2,64
IgA, г/л	1,99±0,35	2,25±0,46*
IgM, г/л	1,32±0,27	1,29±0,34
IgG, г/л	10,59±1,23	12,87±1,39*
ЦИК с ПЭГ 3,5, усл. ед.	26,12±4,48	34,6±7,62**
ЦИК с ПЭГ 7,0, усл. ед.	247,01±32,21	238,3±28,57

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, *t*-критерий Стьюдента.

Анализ лимфоцитарно-клеточного звена проводился с определением общего количества клеток, экспрессирующих CD3-рецепторы. Субпопуляции лимфоцитов оценивались по количеству CD4-лимфоцитов (маркер Т-хелперов) и CD8-лимфоцитов (маркер Т-супрессоров). Гуморальное звено оценивалось по содержанию CD22-лимфоцитов (маркер В-лимфоцитов), иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G также определялась концентрация крупномолекулярных и низкомолекулярных ЦИК (табл. 4).

У больных псориазом в прогрессирующей стадии несколько повышено содержание лимфоцитов, экспрессирующих CD3-рецепторы, хотя достоверных отличий от контрольной группы получено не было. На этом фоне при анализе субпопуляций Т-лимфоцитов регистрируется достоверно более высокое ($p < 0,01$) содержание CD8⁺ (Т-супрессоры), при уменьшении количества CD4⁺ ($p < 0,01$). Вышеуказанные изменения определяют смещение ИРИ при псориазе в сторону уменьшения, в среднем до $0,94 \pm 0,09$, тогда как в контрольной группе ИРИ составил $1,58 \pm 0,13$ ($p < 0,001$). На фоне изменения количества CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов снижение ИРИ отмечено у 65,81 % и увеличение у 6,8 %. Только в 23,39 % случаев значения ИРИ соответствовали допустимым границам нормы.

Обнаружено наличие обратной корреляционной взаимосвязи средней силы индекса PASI с количеством $CD4^+$ -клеток ($r=-0,45$; $p<0,05$) и ИРИ ($r=-0,51$; $p<0,01$). Данный факт многие авторы связывают с тем, что в эпидермисе больных псориазом обнаружено большое количество Т-лимфоцитов, преимущественно Т-хелперов ($CD4^+$), что сопровождается уменьшением Т-лимфоцитов в периферическом русле [Звягинцева Т. Д., Шаргород И. И. и др., 2000; Семин С. Г., Вартопетова Е. Е., 2003].

Характерный для псориаза сдвиг соотношения популяций Т-лимфоцитов в сторону преобладания Т-хелперов в кожном покрове [Смагин А. Ю., 2007] способствует активации механизмов антигенного распознавания, такое изменение соотношения характерно для воспалительного процесса, в первую очередь оно связано с особенностями миграции разных популяций Т-лимфоцитов в очаг воспаления. Экспрессируемые на эндотелиоцитах молекулы адгезии обеспечивают активное связывание Т-хелперов. Этим объясняется увеличение при псориазе соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров в коже. В свою очередь превалирование популяций Т-хелперов способствует стимуляции пролиферации клеток эпидермиса [Nikoloff B. J., Karabin G. D., Barker J. H., 1991] и активации В-клеточного ответа, что ведет к усилению синтеза аутоантител и необходимо для контроля репаративного процесса. Таким образом, изменения в составе субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови напрямую взаимосвязаны со степенью активности псориатического процесса и площадью пораженного кожного покрова.

В нашем исследовании количество В-лимфоцитов ($CD22^+$) у больных псориазом составляло $12,05\pm 2,64$, что было несколько выше аналогичного показателя контрольной группы ($10,13\pm 1,87$), но достоверно не отличалось. Также не получено достоверных различий по содержанию Ig M. В то время как концентрация Ig A, Ig G и крупномолекулярных ЦИК (с ПЭГ 3,5 %) превышала уровень контрольной группы ($p<0,05$, $p<0,05$ и $p<0,01$), концентрация низкомолекулярных ЦИК (с ПЭГ 7,0 %) у больных псориазом составляла $238,3\pm 28,57$ усл. ед., что достоверно не отличалось от контрольной группы.

О развитии и прогрессировании аутоиммунных процессов при псориазе по мере утяжеления его течения свидетельствуют полученные данные о динамике содержания ЦИК в кровяном

русле у изучаемой группы пациентов. Так, наиболее выраженное повышение концентрации крупномолекулярных ЦИК в периферической крови больных псориазом зафиксировано при диффузном характере кожного процесса, сопровождающихся интенсивным зудом ($p < 0,05$). Также у этой группы пациентов увеличено содержание низкомолекулярных ЦИК ($p < 0,05$) по сравнению с ограниченным характером поражения кожного процесса ($252,32 \pm 42,63$ против $232,67 \pm 26,94$).

Содержание иммунных комплексов в периферическом кровотоке прогрессивно увеличивается по мере утяжеления псориатического процесса, коэффициент корреляции Пирсона индекса PASI с концентрацией крупномолекулярных ЦИК составил $r = 0,63$; $p < 0,05$. Таким образом, обследовано 580 пациентов с ограниченным, распространенным и диффузным характером поражения кожного покрова псориатическим процессом, без наличия сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, что согласуется с критериями и задачами исследования. У 11,26 %, помимо морфологических изменений на коже, рентгенологически подтвержден диагноз псориатического артрита. Контрольная группа сопоставима по полу и возрасту с группой исследования.

2.4. Частота и структура нарушений функциональной активности органов естественной детоксикации у больных псориазом

Для исследования частоты и структуры нарушений функциональной активности органов естественной детоксикации (печень, кишечник) у больных псориазом были тщательно изучены жалобы, характерные для заболеваний органов ГБС, ЖКТ, и нарушения подвижного равновесия кишечной микрофлоры (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и дисбиоз толстой кишки). Проведенный анализ показал, что у 68,62 % (398) пациентов регистрировались жалобы со стороны ЖКТ (табл. 5).

Наиболее часто у больных псориазом в прогрессирующей стадии отмечались жалобы на нарушение частоты опорожнения кишечника – 41,9 % (243), боли в эпигастральной области – 36,72 % (213) и натуживание при дефекации – 34,14 % (198). Несколько реже зафиксировано наличие жалоб на боли в правом подреберье

– 28,45 % (165), изжогу – 24,66 % (143), утомляемость – 23,62 % (137) и отрыжку – 20,69 % (120). Частота жалоб на плохую переносимость жирной пищи составила 16,9 % (98), метеоризм – 16,72 % (97), снижение аппетита – 11,72 % (68), ощущение неполного опорожнения кишечника – 9,66 % (56), сухость во рту – 9,31 % (54), комковатый или плотный стул – 7,76 % (45), горечь во рту – 7,41 % (43), диарея – у 7,24 % (42) пациентов.

Таблица 5

**Частота жалоб со стороны ЖКТ у пациентов с псориазом
в стадии прогрессирования**

Показатель	Псориаз в стадии прогрессирования					
	Всего (n=580)		Мужчины (n=367)		Женщины (n=213)	
	n	%	n	%	n	%
Нарушение частоты опорожнения кишечника	243	41,90	159	43,32	84	39,44
Боли в эпигастрии	213	36,72	129	35,15	84	39,44
Натуживание при дефекации	198	34,14	117	31,88	81	38,03
Боли в правом подреберье	165	28,45	98	26,70	67	31,46
Изжога	143	24,66	97	26,43	46	21,60
Утомляемость	137	23,62	79	21,53	58	27,23
Отрыжка	120	20,69	97	26,43	23**	10,80
Плохая переносимость жирной пищи	98	16,90	67	18,26	31	14,55
Метеоризм	97	16,72	63	17,17	34	15,96
Снижение аппетита	68	11,72	35	9,54	33	15,49
Ощущение неполного опорожнения	56	9,66	23	6,27	33*	15,49
Сухость во рту	54	9,31	29	7,90	25	11,74
Комковатый или плотный стул	45	7,76	26	7,08	19	8,92
Горечь во рту	43	7,41	25	6,81	18	8,45
Диарея	42	7,24	31	8,45	11	5,16

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой мужчин, критерий (Chi-square E) χ^2 .

Гендерные различия в частоте жалоб, характерных для заболеваний органов ГПС и ЖКТ, проявились в статистически значимо более редкой частоте регистрации у женщин отрыжки ($p < 0,01$) и более частыми жалобами на ощущение неполного опорожнения кишечника ($p < 0,01$).

Наличие жалоб, отражающих поражение ЖКТ, у пациентов группы исследования может быть связано как с нарушениями микробиоценоза кишечника, так и с заболеваниями желудка, тон-

кого и толстого кишечника, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.

У значительного большинства регистрировалось несколько симптомов заболеваний органов ЖКТ и ГБС. Распространенность вышеуказанных жалоб неуклонно растет с возрастом пациентов. Так, средний возраст группы без жалоб со стороны ЖКТ составил $27,69 \pm 13,96$ года, длительность заболевания – $7,33 \pm 6,47$ года, тогда как при наличии симптомов заболеваний органов ЖКТ $42,96 \pm 11,37$ года и $14,76 \pm 8,93$ года ($p < 0,01$). Таким образом, при увеличении возраста пациентов с псориазом возрастает распространенность жалоб, отражающих нарушения функциональной активности толстой кишки и состояние органов гепатобилиарной системы.

В группе пациентов с симптомами кишечной диспепсии индекс PASI составлял $30,5 \pm 6,82$ и достоверно отличался ($p < 0,01$) от аналогичного параметра пациентов без вышеуказанных жалоб, где средний уровень PASI равнялся $19,8 \pm 3,51$ (рис. 4).

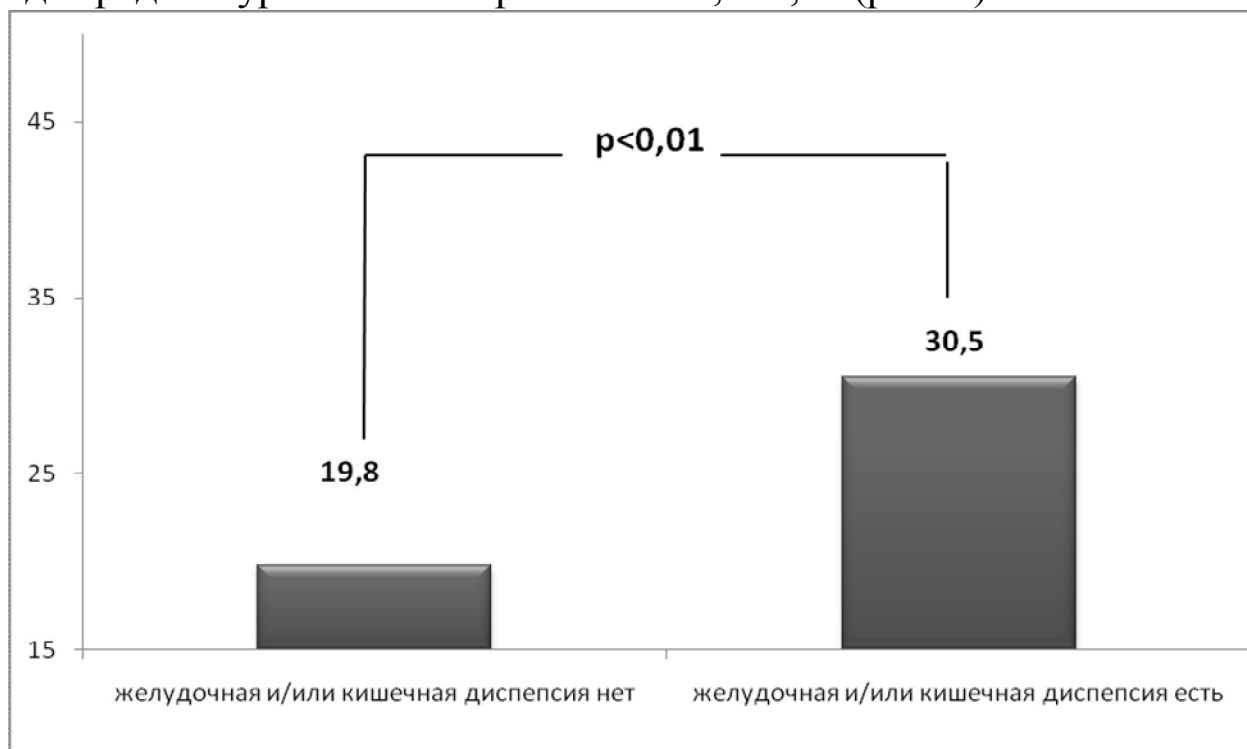


Рис. 4. Значение индекса PASI в зависимости от наличия жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта

Корреляционный анализ показал достоверную взаимосвязь PASI с наличием жалоб на метеоризм ($r=0,56$; $p < 0,01$) и плохую переносимость жирной пищи ($r=0,31$; $p < 0,05$), в то время как с другими клиническими симптомами поражения ЖКТ достовер-

ной корреляционной взаимосвязи получено не было. Полученные данные свидетельствуют об определенной роли заболеваний органов пищеварения в более тяжелом течении псориаза.

Также для выявления нарушений функциональной активности органов естественной детоксикации (печень, кишечник) всем пациентам проведен анализ копрограммы (табл. 6).

Таблица 6

**Копрограмма пациентов с вульгарным псориазом
в стадии прогрессирования**

Копрологические признаки	Контрольная группа		Псориаз в стадии прогрессирования	
	n	%	N	%
Жирные кислоты	3	7,14	254***	43,79
Перевариваемая клетчатка	11	26,19	325	56,03
Крахмал	8	19,04	231	39,83
Йодофильная флора	6	14,28	359	61,9
Нейтральные жиры	3	7,14	178	30,69

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, критерий (Chi-squar E) χ^2 .

Жирные кислоты, чаще всего являющиеся проявлением билиарной патологии у пациентов с псориазом в стадии прогрессирования, обнаруживались в 43,79 % (254) случаев, что достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Однако уменьшение количества анаэробов сопровождается нарушением процесса дегидроксилирования желчных кислот (холевая, хенодезоксихолевая), что также приводит к увеличению их концентрации в толстой кишке и стимулирует развитие секреторной диареи [Лобзин Ю. В., Захаренко С. М., Иванов Г. А., 2002]. Наличие других копрологических признаков, рассматривается в первую очередь, как проявление нарушения микробиоценоза кишечника. Перевариваемая клетчатка обнаруживалась у 325 больных (56,03 %), крахмал – у 231 (39,83 %), йодофильная флора – у 359 (61,9 %), что достоверно выше, чем у практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту в группе контроля.

Нейтральные жиры, регистрируемые у 30,69 % (178) больных псориазом, могут свидетельствовать как о недостаточной экзосекреторной деятельности поджелудочной железы, так и являться результатом синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Параметры микробиоценоза толстой кишки у больных псориазом

Анализ изучения микропейзажа толстого кишечника у пациентов с псориазом выявил снижение содержания представителей нормальной микрофлоры (табл. 7). Из представителей облигатно-анаэробной микробиоты кишечника обследованных отмечалось снижение бифидобактерий, содержание которых составило $\lg 8,87 \pm 1,02$ КОЕ/г, что достоверно ниже контрольной группы ($p < 0,05$). Количество лактобактерий составляло $\lg 7,2 \pm 1,26$ КОЕ/г, что также достоверно ниже контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 7

Микробиоценоз толстой кишки больных псориазом в прогрессирующей стадии ($M \pm s$)

Микроорганизмы	Количественное содержание микрофлоры (Lg КОЕ/г)	
	Контрольная группа	Псориаз в стадии прогрессирования
Бифидобактерии	$10,68 \pm 0,76$	$8,24 \pm 1,02^{**}$
Лактобактерии	$8,86 \pm 1,12$	$7,2 \pm 1,26^*$
Эшерихии:		
типичные	$8,45 \pm 0,96$	$8,01 \pm 0,83$
гемолитические	—	$2,21 \pm 1,15$
лактозонегативные	$0,38 \pm 0,21$	$2,67 \pm 1,22^{**}$
Энтерококки	$6,97 \pm 0,79$	$7,56 \pm 1,03^*$
Клебсиеллы	$0,21 \pm 0,12$	$2,11 \pm 1,27^{**}$
Стафилококк эпидермальный	$1,01 \pm 0,5$	$1,76 \pm 0,83^*$
Стафилококк золотистый	—	$1,26 \pm 0,64$
Дрожжеподобные грибы р. Candida	$0,83 \pm 0,32$	$2,67 \pm 1,14^*$
Клостридии	$0,78 \pm 0,32$	$2,79 \pm 1,43^*$

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, *t*-критерий Стьюдента.

Содержание эшерихий с нормальной ферментативной активностью составило $\lg 8,01 \pm 0,83$ КОЕ/г, что было несколько ниже, чем в контрольной группе, хотя статистически достоверных различий получено не было. Содержание энтерококков и лактозонегативных кишечных палочек достоверно превышало аналогичные показатели контрольной группы ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), составляя $\lg 7,56 \pm 1,03$ КОЕ/г и $\lg 2,61 \pm 0,34$ КОЕ/г.

Наряду с этим, характерным микроорганизмом для микропейзажа кишечника обследованных пациентов являлась гемолитическая кишечная палочка – $\lg 2,21 \pm 1,15$ КОЕ/г (в контрольной группе не обнаружена).

Количество других условно-патогенных микроорганизмов (клебсиеллы, эпидермальный и золотистый стафилококки, клостридии, грибы р. *Candida*), также достоверно выше у больных псориазом в стадии прогрессирования относительно контрольной группы. Средний уровень содержания представителей рода *Klebsiella* составил $\lg 2,11 \pm 1,27$ КОЕ/г ($p < 0,01$), *S. epidermidis* $\lg 1,76 \pm 0,83$ КОЕ/г ($p < 0,05$) и *S. aureus* $1,26 \pm 0,64$ КОЕ/г (в контрольной группе не обнаружен). Количество дрожжеподобных грибов р. *Candida* и клостридий у больных псориазом составило $\lg 2,67 \pm 1,14$ КОЕ/г и $\lg 2,79 \pm 1,43$ КОЕ/г соответственно, что также достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, выявлены значительные изменения в составе облигатной кишечной микрофлоры (рис 5) у больных псориазом в прогрессирующей стадии.

Изменения в составе облигатной флоры толстой кишки можно рассматривать как негативный фактор. Так, бифидобактерии, являясь сахаролитическими микробами, выделяют большое количество кислых продуктов, образующиеся молочная и уксусная кислоты способствуют усилению всасывания ионов кальция, железа, витамина D [Запруднов А. М., Мазанкова Л. Н., 1999]. Синтез лизоцима, бактериоцинов, спиртов и высокая антагонистическая активность бифидобактерий и лактобактерий по отношению к патогенным бактериям препятствуют проникновению микробов в верхние отделы ЖКТ и другие органы [Амбарцумян А., 2004]. Отмечена высокая способность у бифидобактерий к синтезу аминокислот, белков, многих витаминов группы В, которые затем всасываются в кишечнике. При снижении уровня бифидобактерий транслокация условно-патогенных микробов в верхние отделы кишечника может вызывать их избыточный рост. Кроме того, антимикробная активность лактобактерий связана со стимуляцией фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, синтеза иммуноглобулинов и образованием $\text{IFN-}\gamma$, IL-1 , $\text{TNF-}\alpha$.

Частота встречаемости других представителей семейства *Enterobacteriaceae* и *Micrococcaceae*, относящихся к условно-патогенным микроорганизмам, такие как клебсиеллы, золотистый

и эпидермальный стафилококки, у пациентов с псориазом составила 37,76 % (219), 23,28 % (135) и 16,9 % (98) случаев (рис. 5).

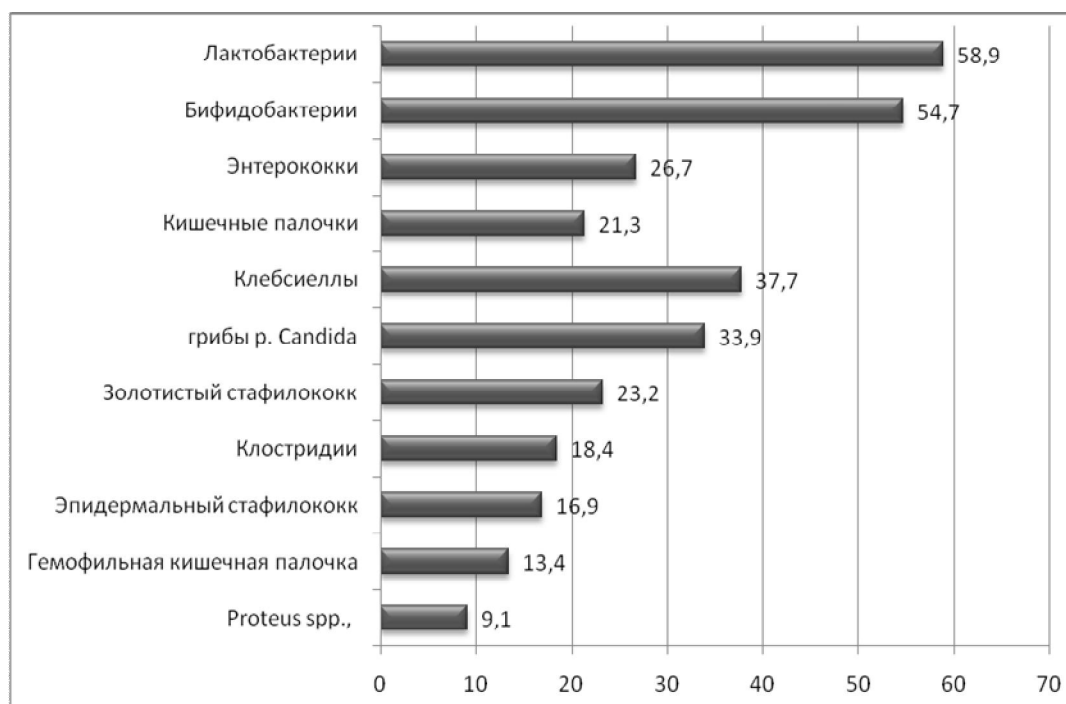


Рис. 5. Частота регистрации количественных изменений облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника у больных вульгарным псориазом в прогрессирующей стадии

Дрожжеподобные грибы р. *Candida* были выявлены в 33,97 % (197) случаев, в 9,14 % (53) обнаружены *Proteus spp.*, в 18,45 % (107) – клостридии, гемофильная кишечная палочка – у 13,45 % (78). Проведенные ранее исследования также показали рост концентрации микробных клеток р. *Candida* и частоту их высевания у больных псориазом и аллергическим дерматитом в сравнении с контрольной группой лиц со здоровой кожей. При этом не имелось корреляции между уровнями концентраций дрожжей в экскрементах и степенью тяжести псориаза или аллергического дерматита [Buslau T. et al., 1990].

Следует отметить, что у больных псориазом наблюдается не только увеличение числа случаев выделения представителей *S. aureus*, но и нарастание случаев их ассоциативного роста. Так, наиболее часто ассоциативный рост регистрируется в группе пациентов старше 40 лет. Из двухчленных ассоциаций преобладают сочетания представителей *S. aureus* с представителями рода *Klebsiella* (58,9 %). 3-компонентные ассоциации встречались реже, в 25,72 % они состояли из представителей семейств *S. aureus*,

Klebsiella spp. Citrobacter spp. и в 14,4 % случаев из S. aureus, Klebsiella spp. и Proteus spp.

Взаимосвязь тяжести псориаза с нарушениями микробиоты

При корреляционном анализе уровня индекса PASI с особенностями микропейзажа толстой кишки у пациентов с псориазом (табл. 8, рис. 6, 7) установлена достоверная слабая отрицательная взаимосвязь с количеством бифидо- и лактобактерий в фекалиях, а также положительная взаимосвязь с содержанием условно-патогенных представителей семейств S. aureus и Klebsiella spp.

Таблица 8

Взаимосвязь индекса PASI с количественной характеристикой микробиоценоза толстого кишечника пациентов с вульгарным псориазом

Корреляционные взаимосвязи		r	p
PASI	Бифидобактерии	r=-0,37	p=0,0287
	Лактобактерии	r=-0,4	p=0,0136
	Клебсиеллы	r=0,32	p=0,0431
	Стафилококк золотистый	r=0,39	p=0,0364

Примечание. r – коэффициент корреляции Пирсона; p – достоверность коэффициента корреляций.

Отсутствие сильных корреляционных взаимосвязей позволяет предположить, что решающую роль играют не нарушения в количественном или качественном составе определенных представителей облигатной и/или факультативной микрофлоры, а в целом нарушение подвижного равновесия кишечного микробиоценоза.

Анализ частоты регистрации дисбиоза кишечника показал, что у 72,07 % (418) больных псориазом в фазе прогрессирования с различными клиническими формами регистрируются нарушения микробиоценоза толстой кишки. Дисбиоз I степени отмечен у 23,1 % (134), дисбиоз II степени – у 32,07 % (186) и дисбиоз III степени – у 16,9 % (98), что достоверно выше аналогичных цифр контрольной группы ($p < 0,001$), где явления дисбиоза фиксировались у 21,44 % пациентов (рис. 6).

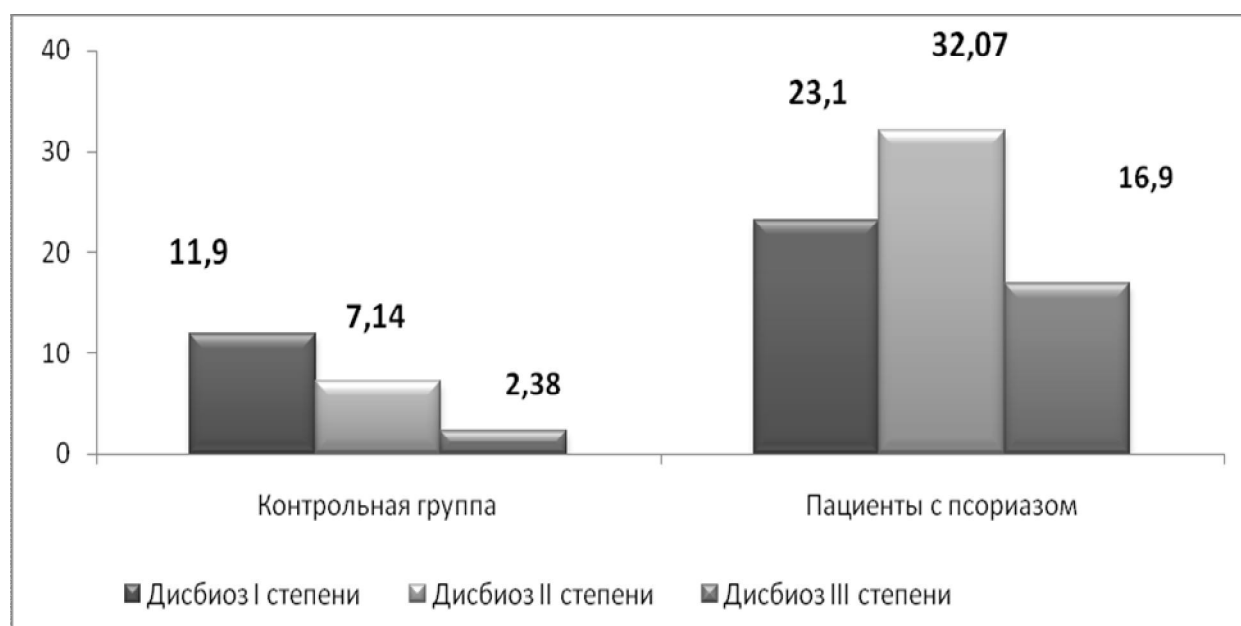


Рис. 6. Частота выявления дисбиоза кишечника у больных вульгарным псориазом

Таким образом, даже в контрольной группе, представленной практически здоровыми лицами без жалоб со стороны ЖКТ, зафиксированы явления дисбиоза, не проявляющиеся клинически. Следует учитывать, что микрофлора кишечника в норме включает две группы – пристеночную и транзиторную, последняя доминирует в фекальной микрофлоре, что заставляет с осторожностью оценивать изменения в различных микробных популяциях, выявляемые при бактериологическом исследовании копрокультуры.

Сравнительный анализ исследования микропейзажа кишечника больных псориазом показал отсутствие зависимости характера дисбиотических изменений от стажа заболевания и продолжительности настоящего обострения. При ограниченном поражении кожного покрова (до 24 %) дисбиоз I степени регистрируется у 18,55 %, II степени – у 28,86 % и дисбиоз III степени – у 5,15 % пациентов, составляя в целом 52,57 % (табл. 9).

При распространенном процессе дисбиоз I степени регистрируется у 25,67 %, дисбиоз II степени – у 34,23 % и дисбиоз III степени – у 13,2 % пациентов, что статистически значимо чаще, чем у пациентов с ограниченным процессом ($p < 0,05$). Частота дисбиоза в данной группе также превышала ($p < 0,05$) аналогичный параметр больных с ограниченной формой поражения псориазическими элементами кожного покрова и составила 73,1 % (299).

Таблица 9

**Степень дисбиоза, по данным микробиологического
исследования содержимого толстой кишки
у больных псориазом**

Степень дисбиоза	Площадь поражения кожных покровов					
	Ограниченный (n=97)		Распространенный (n=409)		Диффузный (n=74)	
	n	%	n	%	n	%
I степень	18	18,55	105	25,67	11 $p_{2-3}<0,05$	14,86
II степень	28	28,86	140	34,23	18	24,32
III степень	5	5,15	54 $p_{1-2}<0,05$	13,2	38 $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$	51,35
Итого	51	52,57	299 $p_{1-2}<0,05$	73,1	67 $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,05$	90,54

Примечание. p_{1-2} , p_{1-3} – по сравнению с ограниченной формой, p_{2-3} – по сравнению с распространенной формой, критерий (Chi-squar E) χ^2 .

При наличии диффузного характера поражения кожного покрова частота изменения количества облигатной и условно-патогенной микрофлоры, по данным исследования копрокультуры, составляет 90,54 %. Обращает на себя внимание преобладание дисбиоза III степени (51,35 %), когда, помимо снижения общего количества основных представителей кишечной микрофлоры и отсутствия эшерихий с нормальной ферментативной активностью, на фоне повышения числа их неполноценных штаммов, регистрируется повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода *Candida*.

Так, уровень индекса PASI у больных псориазом без признаков дисбиоза, по данным бактериологического исследования копрокультуры, составил $15,24 \pm 4,14$, при наличии дисбиоза I степени – $15,97 \pm 4,65$ (рис. 7).

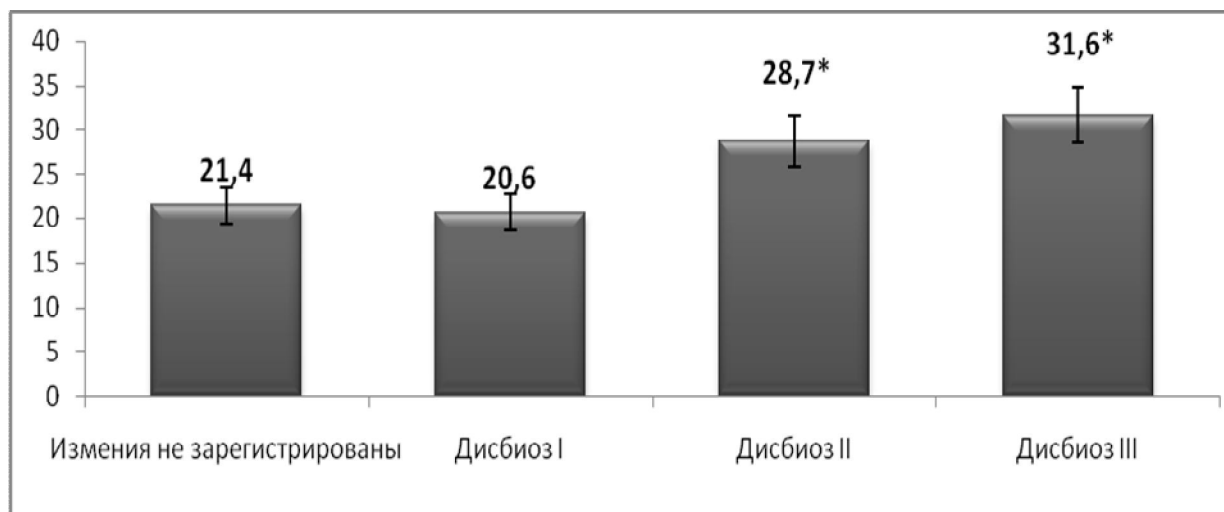


Рис. 7. Уровень индекса PASI у больных вульгарным псориазом в зависимости от микропейзажа толстой кишки

В группе с дисбиозом II степени индекс PASI составил $20,3 \pm 6,04$, что достоверно выше, чем в группе без изменения микропейзажа толстого кишечника ($p < 0,05$), при наличии дисбиоза III степени – $30,97 \pm 8,9$, что также достоверно вышеуказанной группы ($p < 0,01$).

Структура патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта у больных псориазом

По результатам комплексного анализа частоты нарушений функциональной активности органов детоксикации (печень, кишечник) у больных вульгарным псориазом с учетом жалоб, анамнеза, данных лабораторных (биохимический анализ крови, копрограмма, бактериологическое исследование копрокультуры) и инструментальных (УЗИ органов брюшной полости, ЭФГДС, ректороманоскопия) методов обследования установлено, что у 33,27 % (193) регистрируются заболевания ГБС и у 39,13 % (227) – патология органов ЖКТ. Полученные цифры значительно выше распространенности данных заболеваний, по данным анамнеза, что позволяет говорить о недостаточном уровне диагностики нарушений функциональной активности органов детоксикации (печень, кишечник) у больных псориазом на амбулаторном и госпитальном этапах лечения (табл. 10).

Таблица 10

**Частота сопутствующей патологии гепатобилиарной системы
и желудочно-кишечного тракта у больных псориазом**

Показатель	Всего больных (n=580)	
	n	%
Дискинезия желчевыводящих путей	54	9,31
Хронический холангит	43	7,41
Хронический некалькулезный холецистит	72	12,4
Хронический калькулезный холецистит	32	5,51
Жировой гепатоз	70	12,06
Хронический гепатит	20	3,44
Хронический панкреатит	49	8,44
Хронический гастрит	88	15,17
Язвенная болезнь желудка	19	3,27
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	16	2,75
Функциональный запор	124	21,37
Синдром раздраженного кишечника	93	16,03
Хронический колит	18	3,103
Геморрой	43	7,41

Пациенты с хроническим холециститом находились вне стадии обострения, что подтверждалось данными УЗИ, когда регистрировалось менее 3 из 4 диагностических признаков: утолщение стенки желчного пузыря до 3 мм и более, неровность ее контура, повышение эхоплотности и неомогенность содержимого. При оценке желчных протоков обращалось внимание на их диаметр, уплотнение, неровность контура.

Следует отметить, что сопутствующие соматические заболевания находились вне обострения. Критериями постановки диагноза «функциональный запор» явились 12 недель, которые обязательно должны быть последовательными за предшествующие 12 месяцев, когда отмечались 2 или более симптомов из следующих: натуживание более чем в $\frac{1}{4}$ дефекаций; комковатый или плотный стул более, чем в $\frac{1}{4}$ дефекаций, ощущение неполного опорожнения более чем в $\frac{1}{4}$ дефекаций, ощущение аноректального препятствия более чем в $\frac{1}{4}$ дефекаций, ручное пособие более чем в $\frac{1}{4}$ дефекаций, менее 3 дефекаций в неделю, при отсутствии разжиженного стула и недостаточности критериев для СРК («Римские критерии»). Синдром раздраженного кишечника: 12

недель, которые необязательно должны быть последовательными за предшествующие 12 месяцев, когда отмечались 2 или более симптомов из следующих: боль или дискомфорт в животе (уменьшающиеся после дефекации); нарушение частоты опорожнений кишечника (ложные позывы, неполное опорожнение кишечника); изменение консистенции кала, запоры и (или) поносы; метеоризм («Римские критерии»).

Таким образом, в результате комплексного обследования 580 больных псориазом в прогрессирующей стадии с различными клиническими формами заболевания установлено, что отсутствие патологии ГБС и ЖКТ регистрируется у 41,03 % (238) больных. Патология только органов ГБС отмечена у 19,82 % (115) больных, ЖКТ – у 25,69 % (149), сочетанная патология ГБС и ЖКТ – у 13,44 % (78) пациентов с псориазом (рис. 8). Наиболее часто выявляемой патологией органов ЖКТ явились такие функциональные расстройства, как функциональный запор и СРК.

Уровень индекса PASI у пациентов с псориазом без патологии ГБС и ЖКТ составил $18,5 \pm 3,57$, при наличии патологии ГБС – $27,4 \pm 6,18$ и в группе с заболеваниями и функциональными расстройствами со стороны ЖКТ – $24,7 \pm 5,37$, что достоверно выше группы без патологии ГБС и ЖКТ (рис. 9). В группе с сочетанием данных заболеваний индекс PASI значительно превышал как аналогичный параметр пациентов без описываемой патологии ($p < 0,01$), так и групп с изолированной патологией ГБС и органов ЖКТ ($p < 0,05$), составляя $32,7 \pm 7,42$.

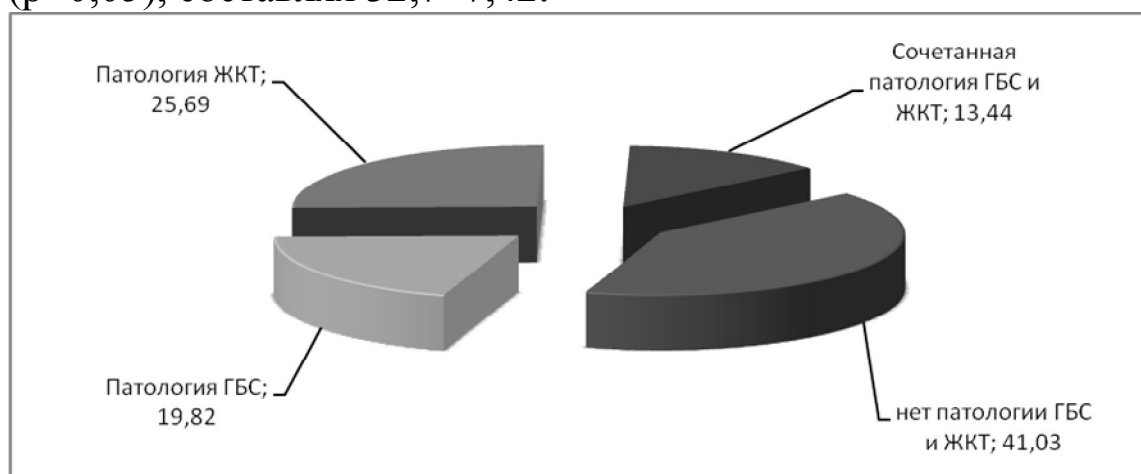


Рис. 8. Частота регистрации патологии ГБС и ЖКТ у больных вульгарным псориазом

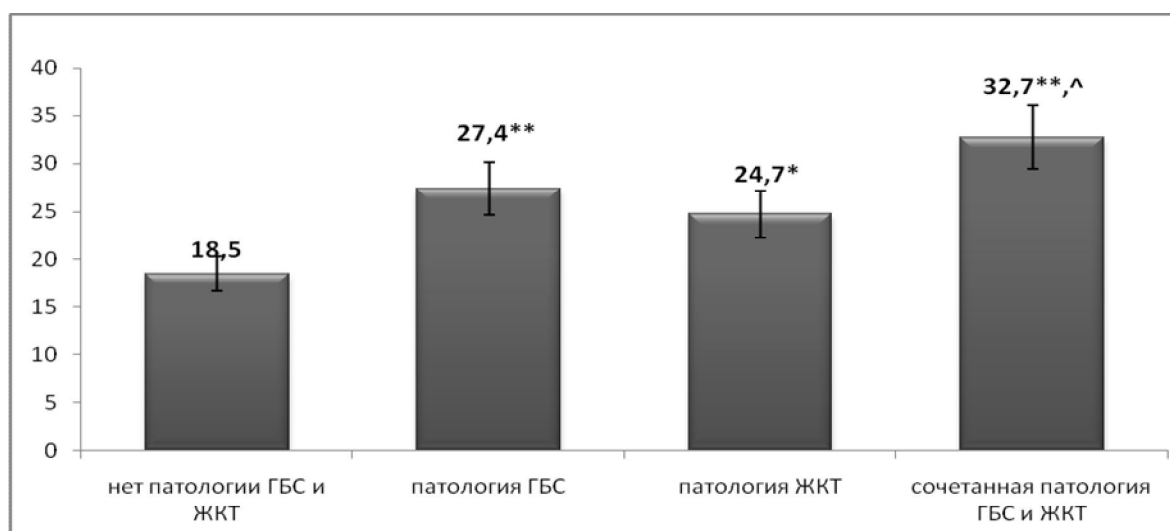


Рис. 9. Уровень индекса PASI у больных псориазом в зависимости от наличия патологии ГБС и ЖКТ

*Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой без патологии, ^ – $p < 0,05$ по сравнению с группой с изолированной патологией ГБС или ЖКТ, t-критерий Стьюдента.*

При анализе частоты обострений псориаза установлено, что в группе пациентов без наличия сопутствующей патологии ГБС и ЖКТ наибольший удельный вес составили больные с частотой рецидивов 1—2 раза в год (табл. 11).

В большинстве случаев (65 %) выявлена сочетанная патология ГБС, в 7 % имелась изолированная патология в виде жировой дистрофии печени (ЖДП), в 8 % случаев выявлен хронический холецистит, в 20 % случаев – дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП). При этом имелись статистически достоверные различия величины индекса PASI при изолированной и сочетанной патологии ГБС у больных псориазом.

Таблица 11

Частота и сезонность обострений у больных псориазом в зависимости от патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта

Показатель	Псориаз в стадии прогрессирования (n=580)							
	Нет патологии ГБС и ЖКТ (n=238)		Патология ГБС (n=115)		Патология ЖКТ (n=149)		Сочетанная патология ГБС и ЖКТ (n=78)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Частота обострений менее 1 раза в	14	5,88	3	2,61	3	2,01	2	2,56

год								
Частота рецидивов 1—2 раза в год	123	51,68	34*	29,57	62	41,61	26*	33,33
Частота обострений 3 раза в год	68	28,57	39	33,91	53*	35,57	27	34,62
Частота обострений 4 раза в год	24	10,08	29**	25,22	22	14,77	12	15,38
Непрерывно рецидивирующий процесс	9	3,78	10	8,70	9	6,04	11***	14,10

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, по сравнению с вульгарной формой псориаза, критерий (Chi-squar E) χ^2 .

У больных псориазом с сочетанной патологией органов ГБС (65%) индекс PASI составил $29,7 \pm 4,05$ балла, в группе больных с изолированным поражением ГБС (жировая дистрофия печени, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей) индекс PASI – $24,6 \pm 3,11$ балла (рис. 10).

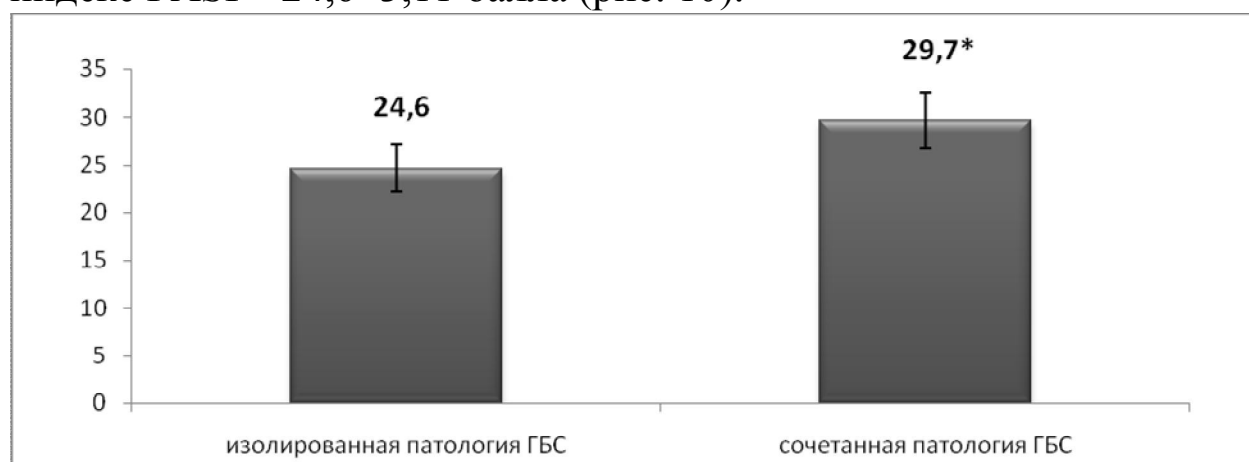


Рис. 10. Показатель индекса PASI (в баллах) в группах больных с изолированной и сочетанной патологией органов гепатобилиарной системы

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой с изолированной патологией ГБС, t -критерий Стьюдента.

Частота регистрации нарушения микробиоты толстой кишки также выше у больных с сопутствующей патологией органов детоксикации, так частота дисбиоза в группе с сочетанием патологии ГБИ и ЖКТ составила практически 99 % (рис. 11).

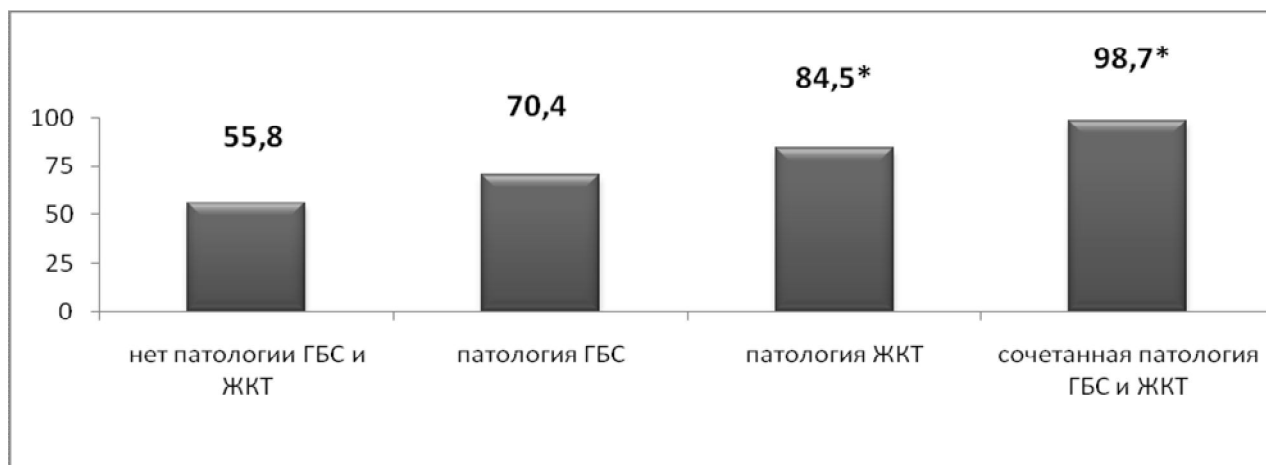


Рис. 11. Частота регистрации дисбиоза у больных псориазом

*Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с вульгарной формой псориаза, критерий (Chi-squar E) χ^2 .*

Широкая распространённость дисбиотических изменений кишечной микрофлоры при патологии внутренних органов может рассматриваться как своего рода неспецифическая реакция, возникающая в процессе адаптации системы «организм человека – нормальная микрофлора» в целом к разнообразным стрессирующим воздействиям. Сопутствующие дисбиотические изменения кишечника, достигающие определенного критического уровня, становятся фактором агрессии и обуславливают ухудшение клинического течения основного заболевания.

Таким образом, комплексное изучение частоты и структуры нарушений функциональной активности и микробиологического профиля толстой кишки у больных псориазом в стадии прогрессирования выявил, что у 68,62 % (398) пациентов регистрируются жалобы со стороны ЖКТ. Лидирующую позицию занимают такие симптомы, как нарушение частоты опорожнения кишечника – 41,9 % (243), боли в эпигастральной области – 36,72 % (213) и натуживание при дефекации – 34,14 % (198). С учетом результатов лабораторных и инструментальных методов исследования установлено, что у 33,27 % (193) регистрируются заболевания ГБС и у 39,13 % (227) – патология органов ЖКТ.

Анализ частоты регистрации дисбиоза кишечника показал, что у 72,07 % (418) больных псориазом в фазе прогрессирования с различными клиническими формами регистрируются нарушения микробиоценоза толстой кишки, наличие вышеуказанных нарушений достоверно коррелирует с индексом PASI, частота данных изменений увеличивается при наличии осложненных форм

псориаза и псориатического артрита. Полученные результаты определяют необходимость оценки влияния нарушений детоксикационной функции кишечника на синдром ЭИ у больных псориазом, учитывая, что синдром эндогенной интоксикации способен оказывать негативное влияние на течение псориатического процесса и качество жизни пациентов.

Глава 3

СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОПИСТОРХОЗОМ

3.1. Функционально-морфологические изменения желудка при хроническом описторхозе

Часто в патологический процесс при ХО вовлекается желудок [Афанасьева А. С., 1974, 1979; Мельников В. И., 1974; Садкова Т. Н., 1979; Дерябина Е. С., 1979; Дунаев П. В., 1982; Бычкова Л. С., 1983; Дунаева Е. В., 1983; Кузнецова В. Г., 1987; Магомедова А. М., 1988; Зверева Л. И. и др., 1989; Лебедев В. П., 1990; Колосовская Т. А., 1992]. Однако клиническая картина поражения желудка представляется неинформативной: тяжесть в эпигастральной области, диспептические расстройства. Поэтому основное внимание авторов было направлено на изучение функционально-морфологических изменений слизистой оболочки желудка у больных ХО. Большинство авторов указывают на угнетение кислотообразующей и пепсиногенообразующей функций желудка [Афанасьева А. С., 1973; Савина П. Н., 1979; Яблочков Д. Д., 1979; Дунаев П. В., 1982; Бычкова Л. С., 1983; Дунаева Е. В., 1983]. Так, снижение кислотной продукции выявлено Е. С. Белозеровым (1981) у 75 из 128 (58,5 %) больных ХО, у 73 из 110 (66,4 %) больных Т. А. Колосовской (1992), у 40 из 56 (71,4 %) больных М. С. Дерябиной (1979). Т. А. Колосовская (1992) отмечает угнетение пепсинообразования в 48 % случаев. Целый ряд авторов указывают на снижение, как дебита соляной кислоты, так и дебита пепсина, однако объем секреции отмечался нормальным [Савина П. Н., 1970; Колосовская Т. А., 1992]. Е. К. Миняйло (1973) указывает на нарушение сначала кислотообразующей и пепсинообразующей функций, а затем на изменение объема желудочной секреции.

В. И. Мельников (1974), исследовав 116 больных, отмечал одинаково часто как повышение, так и снижение кислотообразующей функции желудка (33,6 и 29,1 %). Подобные результаты (35 и 25 %) получила и Н. К. Бычкова и др. (1998).

Моторно-эвакуаторная функция желудка также претерпевала существенные изменения. Так, из 270 больных только у 8 (3,1 %) отмечена нормальная эвакуация, у 31 (11,4 %) – ускоренная и у 17 (6,2 %) больных – замедленная; в 79,3 % случаев выявлен дуоденогастральный рефлюкс [Пальцев А. И., 1983]. Т. А. Колосовская (1992) отмечает, что дуоденогастральный рефлюкс, часто (40,9 %) выявляемый у больных ХО, способствует нарушению функционально-морфологического состояния желудка. М. И. Калюжина (1988) считает, что показатели биоэлектрической активности желудка, исследованной у 53 больных ХО, не имели существенных отличий от показателей у здоровых лиц. Известно, что снижение кислотообразующей функции желудка находится в прямой зависимости от длительности описторхозной инвазии [Зубов Н. А., 1973; Афанасьева А. С., 1974, 1979; Мельников В. И., 1974; Белозеров Е. С., Шувалова Е. П., 1981; Колосовская Т. А., 1992]. Однако другие авторы [Зубов Н. А., 1973; Мельников В. И., 1974; Дунаев П. В., 1977, 1982; Колосовская Т. А., 1992; Тиличенко Ю. А. и др., 1994] не прослеживают связи между нарушением секреторной функции желудка и интенсивностью инвазии.

Многими авторами выявлено наличие хронического гастрита различной степени выраженности у большинства больных ХО после проведения эндоскопического исследования желудка, а также использования методов аспирационной и прицельной биопсии [Карзин В. В., 1971; Зубов Н. А., Дунаева Е. В., 1972; Афанасьева А. С., 1974; Афанасьева А. С., Дроздов В. Н., 1979; Бабинов Б. Н., 1979; Дерябина М. С., 1979; Садкова Т. Н., 1979; Дунаев П. В., Дунаева Е. В., 1982; Бычкова Л. С., 1983; Калюжина М. И., 1988; Тиличенко Ю. А., 1991, 1994; Колосовская Т. А., 1992; Репникова Р. В. и др., 1999]. Только у небольшой части обследованных больных эндоскопическая и морфологическая картина слизистой желудка была не изменена: по данным А. С. Афанасьевой (1973) – у 6,3 % больных, М. И. Калюжиной (1988) – у 12,3 %; Б. Н. Бабинова (1979) – у 20 %, по материалам Т. А. Колосовской (1992) – у 22,7 % больных.

По данным Т. А. Колосовской (1992) и В. П. Лебедева (1990), гастрит, развивающийся при ХО, чаще относится к гастриту типа В, так как наиболее выраженные структурные изменения слизистой оболочки желудка имеют антральную локализацию и часто ассоциируются с наличием хеликобактериальной инфекции [Пальцев А. И., 1983; Колосовская Т. А., 1992]. Тяжесть морфологических изменений зависела от длительности описторхозной инвазии. Так, Т. Н. Садкова (1971) ни у одного больного с длительностью ХО более 10 лет не нашла нормального строения слизистой оболочки желудка, у большинства этих больных отмечались атрофические изменения, в то время как у больных с длительностью заболевания до 10 лет не было выявлено признаков атрофии. М. Д. Цыгольник (1998) при обследовании 112 больных хроническим описторхозом обнаружил гастрит тела желудка в 48,9 % случаев, у 99 % – атрофический гастрит, причем чаще (60 %) в антральном отделе. При длительности инвазии до 10 лет выявлялся гастрит с поражением желез без атрофии (79 %), с умеренной атрофией (20 %), а позже – выраженный атрофический гастрит в теле (60 %) и антральном отделе (80 %).

Связь морфологических изменений слизистой оболочки желудка с интенсивностью инвазии прослеживается реже. П. В. Дунаев, Е. В. Дунаева (1982) высказывают мнение, основанное на результатах клинических и экспериментальных работ, что более выраженные морфологические изменения желудка наблюдаются при высокой степени инвазии.

Между нарушением секреторной функции желудка и степенью морфологических изменений его слизистой оболочки многими авторами определялась корреляция. Особенно выражено угнетение желудочной секреции при атрофических изменениях слизистой с явлениями перестройки эпителия [Афанасьева А. С., 1974; Мельников В. И., 1974; Дерябина М. С., 1977; Афанасьева А. С., Дроздов В. Н., 1979; Яблоков Д. Д., 1979; Белозеров Е. С. и др., 1981; Дунаев П. В., Дунаева Е. В., 1982; Бычкова Л. С., 1983]. М. Д. Цыгольник (1998) наблюдал эрозивно-язвенные изменения в антральном отделе желудка в 12 % случаев, а в теле – в 8,5 %, которые обуславливались и дуоденогастральным рефлюксом (45,8 %).

Многие авторы рассматривают гастритический процесс как следствие развивающейся аллергической перестройки организма и

рефлекторного воздействия на желудок вследствие поражения ЖВС [Мельников В. И., 1974; Белозеров Е. С., Шувалова Е. П., 1981; Плотников Н. Н., Карнаухов В. К., 1981; Дунаев П. В., Дунаева Е. В., 1982). Большинство авторов [Маарос Х.-И. Г., 1989; Григорьев П. Я. и др., 1991; Медведев В. Н. и др., 1991; Аруин Л. И., 1990, 1995; Loffeld R. J. L. F. et al., 1988] говорят о тесной причинно-следственной связи между развитием гастрита и пилорическим хеликобактером (НР), который располагается в слизистой оболочке антрального отдела желудка у большого количества пациентов хроническим гастритом. У больных хроническим описторхозом выявлена высокая частота (80–90 %) и интенсивность колонизации НР слизистой оболочки желудка [Колосовская Т. А., 1991; Сердюков А. Е., 1992; Зуевский В. П., 1995; Пальцев А. И., 1999].

В развитии гастрита играет роль дуоденогастральный рефлюкс (ДГР). Существует точка зрения, что ДГР представляет собой физиологическое явление, которое играет роль в процессе регуляции желудочной секреции [Афанасьева А. С., Дроздов В. Н., 1979]. Однако большинство авторов [Биргеле Э. Л., Линар Е. Ю., 1984; Нестеренко Ю. А. и др., 1984; Радев Д., 1992; Py Rtek L. G., Burtus S. A., 1973] указывают на патогенетическую роль ДГР, говоря о том, что регургитация дуоденального содержимого в желудок ведет к повреждению слизистой оболочки желудка преимущественно в дистальном отделе.

Т. А. Колосовская (1992), В. П. Зуевский (1995), Н. А. Жуков, Н. С. Турилова (1996) и А. И. Пальцев (1999) посвятили свои исследования роли ДГР в формировании поражения желудка при хроническом описторхозе. ДГР выявляется в 40–72 % случаев.

Моторно-эвакуационная функция желудка при хроническом описторхозе существенно изменяется. А. И. Пальцев и Е. И. Мигускина (1999) из 270 обследованных больных выявили нормальную эвакуацию у 8 (3,1 %), ускоренную – у 31 (11,4 %), замедленную – у 17 (6,2 %) больных, в 79,3 % случаев выявлен ДГР. Т. А. Колосовская (1992) определила, что ДГР, выявленный у 40,9 % больных хроническим описторхозом, способствует нарушению функционально-морфологического состояния желудка.

Б. В. Чурин (1997) с помощью тензодатчиков изучал пищеварительную моторику желудка при хроническом описторхозе и

установил преобладание гипокинезии после нагрузки различными пищевыми ингредиентами.

Большой интерес представляют немногочисленные данные о состоянии желудка после эффективной дегельминтизации. Длительность наблюдений не превышала 12–14 месяцев после дегельминтизации [Бычкова Л. С., 1983; Буйкин В. Ф., 1990; Колосовская Т. А., 1992; Сердюков А. Е., 1992].

В. И. Мельников (1974), М. С. Дерябина (1979) и Е. В. Дунаева и др. (1983) после лечения пациентов хлоксиллом делают выводы о стойкости поражения желудка при хроническом описторхозе. Морфологические признаки, характеризующие стадию хронического гастрита, у всех больных после ликвидации гельминтоза оставались без изменений.

Л. С. Бычкова (1983) пришла к выводу, что восстановление до нормы слизистой оболочки желудка чаще наблюдается при поверхностных гастритах, реже – на начальном этапе гастрита с поражением желез без атрофии. Длительно сохраняющиеся резидуальные холангиохолециститы препятствуют восстановлению слизистой оболочки желудка и способствуют развитию в ней более глубоких изменений.

Т. А. Колосовская (1992) отмечает клиническое улучшение у 71 % пациентов через 12 месяцев после дегельминтизации. Снижалась частота выявления ДГР и колонизации НР. Морфологические изменения имели тенденцию к улучшению в случаях без признаков атрофии.

В. Ф. Буйкин (1990) наблюдал за 140 больными в течение 3–5 лет после дегельминтизации и пришел к выводу о том, что клиническое выздоровление наступило у 24 пациентов. У 47,3 % было выявлено снижение кислотообразующей функции желудка, а у 32,7 % – повышение данной функции.

На морфологические изменения слизистой оболочки желудка в резидуальный период хронического описторхоза указывал и В. П. Зуевский (1995).

М. И. Калюжина (2000) делает вывод о том, что при резидуальном описторхозе имеет место нарушение экскреторной и инкреторной функций желудка, зависящее от длительности предшествовавшей инвазии и не прогрессирующее в течение 10 лет наблюдения за больными. Гастритические изменения в резидуальный период хронического описторхоза в 2/3 случаев сопрово-

ждаются наличием ДГР, чаще имеют антральную локализацию с преобладанием атрофических процессов и ассоциированы с НР.

Имеется единичная работа [Белялова И.Г., 1999] по поводу поражения желудка у больных псориазом на фоне ХО. Так, по данным И. Г. Беляловой (1999), у больных псориазом в сочетании с ХО чаще, чем у больных без описторхоза, отмечается снижение кислотообразующей функции желудка: в 1,5 раза чаще наблюдается умеренное снижение дебита общей НСІ в стимулированную фазу секреции, а выраженное – в 3 раза. Наиболее часто (в 77 % случаев) у больных псориазом в сочетании с ХО обнаруживается антральный атрофический гастрит. При псориазе чаще встречаются неатрофические гастриты тела желудка (86 %) и (или) антрального отдела (64 %). Гастрит при псориазе в сочетании с ХО ассоциирован с пилорическим хеликобактером в 69 % случаев, тогда как у больных только псориазом – у 29 % пациентов.

3.2. Секреторная функция желудка у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом

В кожно-венерологической клинике ГБОУВПО СибГМУ Минздрава России и кожно-венерологическом диспансере г. Томска исследование желудочной секреции проведено у 90 пациентов основной группы, у 70 больных 2-й группы и у 70 больных 3-й группы. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что у большинства больных 1-й и 2-й групп имеют место выраженные изменения секреторной деятельности желудка, причем они достоверно отличаются от показателей больных 3-й группы (табл. 12, 13).

В основной группе больных в стимулированную фазу секреции отмечается снижение дебита соляной кислоты, что составило $4,25 \pm 0,38$ ммоль/час, и этот показатель достоверно отличается от аналогичных показателей во 2-й, 3-й группах и у здоровых лиц ($5,87 \pm 0,51$ ммоль/час; $p < 0,001$; $6,86 \pm 0,59$ ммоль/час; $p < 0,05$ и $10,73 \pm 0,84$ ммоль/час; $p < 0,001$).

Дебит пепсина в стимулированную фазу секреции был также достоверно снижен у больных основной группы и составил $4,87 \pm 0,49$ г/час, что достоверно отличалось от группы больных псориазом и у здоровых лиц ($7,05 \pm 0,58$ г/час; $p < 0,01$ и $7,64 \pm 0,62$ г/час; $p < 0,001$).

Так, в базальную фазу секреции снижение дебита соляной кислоты у больных основной группы выявлено в 65,5 %, что было достоверно у большего числа больных, чем в группе сравнения – 44,3 % ($p<0,05$), а в стимулированную фазу секреции снижение этого показателя обнаружено в 80 %, а в группе сравнения – в 62,9 % ($p<0,05$). Снижение дебита пепсина у больных основной группы в базальную фазу секреции выявлено у 57,8 %, а в группе сравнения – у 37,1 % ($p<0,05$), в то время как в стимулированную фазу секреции – у 63,3 %, а в группе сравнения – у 34,3 % ($p<0,001$).

Таблица 12

**Показатели желудочной секреции в исследуемых группах
($M\pm m$)**

Группа	Фазы секреции			
	Базальная		Стимулированная	
	Дебит соляной кислоты (ммоль/час)	Дебит пепсина (г/час)	Дебит соляной кислоты (ммоль/час)	Дебит пепсина (г/час)
Группа 1 (n=90)	2,68 $\pm$ 0,46	2,05 $\pm$ 0,55	4,25 $\pm$ 0,38*^&	4,87 $\pm$ 0,49*&&
Группа 2 (n=70)	3,28 $\pm$ 0,39	2,49 $\pm$ 0,34	5,87 $\pm$ 0,51	7,05 $\pm$ 0,58
Группа 3 (n=70)	2,45 $\pm$ 0,28	2,11 $\pm$ 0,24	6,86 $\pm$ 0,59	5,68 $\pm$ 0,39
Здоровые (n=30)	3,98 $\pm$ 0,41	2,48 $\pm$ 0,37	10,73 $\pm$ 0,84	7,64 $\pm$ 0,62

Примечание. * – Достоверность различий со здоровыми ($p<0,001$). ^ – Достоверность различий с группой ХО ($p<0,001$). & – Достоверность различий с группой больных псориазом (& – $p<0,05$; && – $p<0,01$).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что секреторная деятельность желудка больше страдает у больных с сочетанной патологией (псориаз в сочетании с ХО) в стимулированную фазу секреции.

Нами проанализирована секреторная деятельность желудка у пациентов 1-й и 2-й групп в зависимости от длительности псориаза. Так, в стимулированную фазу желудочной секреции дебит соляной кислоты у больных 1-й группы (псориаз в сочетании с ХО) с длительностью дерматоза до 5 лет (5,22 $\pm$ 0,41 ммоль/час) был достоверно выше ($p<0,05$), чем у больных с длительностью течения псориаза от 5 до 10 лет (4,11 $\pm$ 0,36 ммоль/час) и более 10

лет ($3,04 \pm 0,39$ ммоль/час; $p < 0,001$). У больных 2-й группы (псориаз) с длительностью течения псориаза до 5 лет дебит соляной кислоты в стимулированную фазу желудочной секреции составил $6,16 \pm 0,42$ ммоль/час, что было достоверно выше ($p < 0,05$), чем при длительности дерматоза от 5 до 10 лет ($5,01 \pm 0,39$ ммоль/час) и более 10 лет ($4,11 \pm 0,29$ ммоль/час; $p < 0,01$). Достоверные различия установлены в показателях дебита соляной кислоты в стимулированную фазу желудочной секреции у больных 1-й и 2-й групп в подгруппах более 10 лет ($3,04 \pm 0,39$ ммоль/час и $4,11 \pm 0,29$ ммоль/час; $p < 0,05$).

Таблица 13

**Качественный анализ показателей желудочной секреции
в исследуемых группах**

Группа	Секреция	Фазы секреции							
		Базальная				Стимулированная			
		Дебит соляной кислоты		Дебит пепсина		Дебит соляной кислоты		Дебит пепсина	
		n	%	N	%	n	%	N	%
Группа 1 (n=90)	Повышенная	---	---	--	---	--	---	--	---
	Нормальная	31	34,5	38	42,2	18	20,0	33	36,7
	Пониженная	59	65,5	52	57,8	72	80,0	57	63,3
Группа 2 (n=70)	Повышенная	5	7,1	6	8,6	3	4,3	4	5,7
	Нормальная	34	48,6	38	54,3	23	32,9	42	60,0
	Пониженная	31	44,3*	26	37,1*	44	62,9	24	34,3***
Группа 3 (n=70)	Повышенная	7	10	5	7,1	5	7,1	11	15,7
	Нормальная	28	40	41	58,6	22	31,4	46	65,7
	Пониженная	35	50	24	34,3*	43	61,5	13	18,6**

Примечание. * – Достоверность различий с 1-й группой (*- $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); ^ – Достоверность различий со 2-й группой (^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$).

Нами проанализирована секреторная деятельность желудка у пациентов основной группы в зависимости от длительности описторхозной инвазии и установлено, что у лиц с длительностью инвазии более 10 лет имеет место достоверное снижение кислотной продукции как в базальную, так и в стимулированную фазу секреции по сравнению с лицами, имеющими продолжительность инвазии менее 10 лет. Так, дебит соляной кислоты составил соответственно $2,01 \pm 0,42$ и $3,19 \pm 0,41$ ммоль/час ($p < 0,05$) в базальную фазу и $3,89 \pm 0,41$ и $5,02 \pm 0,38$ ммоль/час ($p < 0,05$) в

стимулированную фазу секреции. Достоверных показателей дебита пепсина в зависимости от длительности описторхозной инвазии не получено. Нами не установлено достоверного различия показателей секреторной функции желудка в зависимости от интенсивности инвазии.

Правомерен вопрос о целесообразности дегельминтизации у больных псориазом в сочетании с ХО. Для этого проведен анализ показателей секреторной функции желудка у 25 больных псориазом в сочетании с ХО без дегельминтизации и у 20 больных через 2 года после дегельминтизации (табл. 14).

Таблица 14

Динамика показателей желудочной секреции в стимулированную фазу в исследуемых группах через 2 года

Группа больных	Исходные показатели		Показатели через 2 года	
	Дебит соляной кислоты (ммоль/час)	Дебит пепсина (г/час)	Дебит соляной кислоты (ммоль/час)	Дебит пепсина (г/час)
Больные П+ХО до дегельминтизации (n=25)	4,23±0,34	4,85±0,46	3,25±0,32*	3,72±0,23*
Больные П+ХО после дегельминтизации (n=20)	4,27±0,36	4,88±0,47	4,21±0,34	4,82±0,47

Примечание. * – Достоверность различий с исходным показателем ($p < 0,05$).

Полученные данные позволяют утверждать, что у больных псориазом в сочетании с ХО без дегельминтизации через 2 года достоверно снизились все показатели желудочной секреции, а у больных после дегельминтизации имелась лишь тенденция к снижению показателей желудочной секреции. Для стабилизации патологического процесса в желудке целесообразна дегельминтизация с последующим реабилитационным периодом.

Одним из важных патогенетических факторов формирования антрального гастрита является ДГР. При эндоскопическом исследовании у больных 1-й и 2-й групп ДГНР отмечен в довольно большом количестве случаев. Так, ДГР выявлен у 80 (53,3 %) больных с сочетанной патологией, причем у 75 % из них I степени, у остальных – II степени. В группе сравнения ДГР обнаружен

у 50 (50 %) пациентов, у 60 % из них – I степени, у 40 % – II степени.

Для оценки влияния ДГР на формирование гастритического процесса при псориазе в сочетании с ХО изучалась морфологическая картина слизистой оболочки желудка у пациентов с ДГР и без него. У больных с ДГР в антральном отделе желудка в большинстве случаев выявлены атрофические формы гастрита, причем более чем у половины пациентов установлена выраженная степень атрофии, в том числе с явлениями кишечной метаплазии. В фундальном отделе желудка у больных с наличием ДГР атрофический гастрит отмечен в половине случаев, но преобладают умеренные его формы. У больных с сочетанной патологией без ДГР в антральном отделе желудка умеренный атрофический гастрит выявлен в половине случаев, что в 1,5 раза реже, чем у больных с наличием ДГР. В фундальном отделе желудка у больных без ДГР преобладали неатрофические формы гастрита.

Изучение секреторной функции желудка у больных псориазом в сочетании с ХО в зависимости от ДГР выявило, что у пациентов, имеющих ДГР, кислотная продукция в стимулированную фазу секреции достоверно ниже, чем у больных без ДГР, соответственно $3,24 \pm 0,36$ ммоль/час и $4,28 \pm 0,32$ ммоль/час ($p < 0,05$).

3.3. Клинико-функционально-морфологическое состояние кишечника при хроническом описторхозе

В клинической картине ХО часто наблюдается нарушение функции кишечника. Почти у 50 % больных ХО наблюдаются симптомы нарушения опорожнения кишечника. По данным одних авторов, чаще отмечаются поносы [Миняйло Е. К., 1973; Татаринцев А. Н., 1984], других – преобладают запоры (Лылова З. В., 1974; Мельников В. И., 1974; Яблоков Д. Д., 1979; Белозеров Е. С. и др., 1981; Большаков В. М., 1983; Бычкова Л. С., 1983; Винников В. М., 1983; Пальцев А. И., 1995]. Метеоризм встречается у 13,2–47,3 % больных [Миняйло Е. К., 1973; Мельников В. И., 1974; Татаринцев А. Н., 1984; Пальцев А. И., 1995]. У 24–41 % больных наблюдаются урчание, непереносимость молока, боли в околопупочной области, дефицит массы тела (более 15 %), по данным Д. Д. Яблокова (1979), Л. С. Бычковой (1983), Э. И. Белобородовой и др. (1989), А. И. Пальцева (1995).

М. И. Калюжина (1988) при исследовании у 110 больных ХО абсорбционной функции тонкой кишки выявила нарушение процессов всасывания жира у 69,7 % больных, углеводов – у 70,6 % больных, белков – у 72,5 % больных. Чаще эти нарушения носили умеренный характер. Установлена взаимосвязь выраженности нарушения процессов всасывания с длительностью описторхозной инвазии, в меньшей степени – с ее интенсивностью. В генезе нарушения кишечного всасывания важную роль играют: снижение амплитуды биоэлектрической активности тонкой кишки, уменьшение величины ХХК в пузырной желчи, структурные изменения слизистой оболочки верхнего отдела тонкой кишки.

На частое вовлечение в патологический процесс различных отделов кишечника указывают многие авторы [Лылова З. В., 1974; Савина П. Н., 1979; Белозеров Е. С., Шувалова Е. П., 1981; Жуков Н. А., Смирнова Л. М., 1986, 1992; Зверев Л. И. и др., 1989; Белобородова Э. И. и др., 1989].

Т. Н. Садкова (1971, 1979), З. В. Лылова (1974), М. С. Дерябина (1977) указывают на нарушение у 66–86,4 % больных пристеночного пищеварения, причем максимально выражены нарушения при грубых структурных изменениях слизистой тонкой кишки. З. В. Лылова (1974) отмечает нарушение пищеварения у 89 из 103 (86,4 %) обследованных больных. У 47 больных с явлениями дуоденита без атрофии – в 71,4 % случаев, а у больных с нормальным строением слизистой нарушение – в 6,6 % случаев. Т. Н. Садкова (1971, 1979) указывает на то, что у больных с нормальным строением слизистой оболочки пристеночное пищеварение не нарушено.

Имеются единичные работы о состоянии ферментной функции кишечника при данном заболевании. Е. К. Миняйло (1973), изучив уровень энтерокиназы и щелочной фосфатазы в дуоденальном содержимом, выявил у 51 из 128 (39,8 %) детей нарушение ферментовыделительной функции кишечника.

Немногочисленные сведения о двигательной функции кишечника указывают на снижение его моторики [Соловьев М. М., 1987; Калюжина М. И., 1988; Белобородова Э. И. и др., 1989; Задорожная Н. А. и др., 1996]. А. И. Пальцев (1983) при проведении рентгенологического исследования 12-перстной кишки выявил замедление продвижения химуса: у 66 % больных наблюдались гипомоторные дискинезии; у 11,1 % – дуоденостаз. Электроэнте-

рографические показатели указывали на уменьшение биоэлектрической активности тонкой кишки у половины из 50 обследованных больных. О вялости перистальтики кишки свидетельствовало снижение амплитуды как пропульсивных, так и непропульсивных волн [Калюжина М. И., 1988; Белобородова Э. И. и др., 1989].

Эндоскопическое исследование состояния слизистой оболочки верхних отделов тонкой кишки у больных ХО выявило различные формы дуоденитов у 64—90,7 % больных [Лылова З. Л., 1974; Дерябина М. С., 1977; Дерябина Е. С., 1979; Калюжина М. И., 1988; Колосовская Т. А., 1992; Задорожная Н. А. и др., 1996; Бычкова Н. К., 1998]. По данным Н. А. Бражниковой (1996), Н. А. Задорожной и др. (1996), показано, что при морфологическом исследовании слизистой ДПК при ХО преобладают неатрофические формы дуоденитов (69,3%), причем у основной массы этих больных – диффузный дуоденит. З. Л. Лылова (1974), обследовав 103 больных ХО, у 86,4 % из них установила наличие признаков хронического дуоденита, причем у 20 % больных – явления выраженной атрофии слизистой, у 28,2 % больных – умеренной атрофии, у 38,2 % – дуоденит без атрофии. М. И. Калюжина (1988) при проведении энтеробиопсии у 33 больных ХО наблюдала у 3 больных вариант нормального строения слизистой, у 12 больных – картину хронического поверхностного дуоденита, у 13 больных – хронический диффузный дуоденит, у 4 больных – признаки хронического субатрофического дуоденита, у 1 больного – хронический атрофический дуоденит. Этим же автором проведены электронно-микроскопические исследования слизистой оболочки ДПК у 12 больных ХО и выявлены характерные черты воспаления на иммунной основе: наличие большого количества плазматических клеток, лимфоцитов, иммунобластов, значительное повреждение базальных мембран, микроворсинок и гликокаликса цилиндрических клеток слизистой оболочки. Зависимость изменений в слизистой оболочке от длительности описторхозной инвазии прослеживали Т. Н. Садкова (1979), Н. А. Задорожная и др. (1996). М. И. Калюжина (1988), В. Н. Павлова (1959), Т. Н. Садкова (1979) отметили атрофические изменения слизистой у пациентов с длительностью инвазии более 10 лет.

В. В. Непышевская (1977), Т. Н. Садкова (1971, 1979) выявили признаки еюнита различной степени выраженности в 100 и 85 % случаев соответственно.

Имеются единичные работы по изучению морфологического состояния слизистой оболочки толстой кишки при ХО [Жуков Н. А. и др., 1983; Моисеенко А. В. и др., 1983]. Авторы отмечают признаки формирования хронического колита. Н. А. Жуков, Л. Н. Смирнова (1986) обнаружили воспалительные изменения слизистой толстой кишки у 72 из 100 пациентов. Эти изменения имели иммунную природу.

Нарушение микробного биоценоза кишечника выявлено у 31,8–100 % больных ХО [Пальцев А. И., 1983; Татаринцев А. Н., 1984; Буйкин В. Ф., 1986; Жуков Н. А. и др., 1986; Калюжина М. И., 1988; Хачатрян А. П. и др., 1996]. Л. М. Смирнова и др. (1987) выявила при обследовании 161 больного ХО кишечный дисбактериоз у 51,5 %, проявляющийся снижением числа бифидобактерий, кишечных палочек с нормальными ферментативными свойствами, реже – увеличением количества гемолизирующих бактерий, протей. Таким образом, автор делает вывод о том, что описторхоз способствует развитию кишечного дисбактериоза.

После эффективной дегельминтизации (в резидуальном описторхозе) при длительности гельминтоза более 5 лет многие авторы отмечают такие признаки вовлечения в патологический процесс кишечника, как нарушение опорожнения, метеоризм, непереносимость молока, боли в околопупочной и подвздошной областях [Зверева Л. И. и др., 1986; Буйкин В. Ф., 1986, 1990; Калюжина М. И. и др., 1993; Пальцев А. И., Мигуськина Е. И., 1999]. Показатели всасывательной функции тонкой кишки [Калюжина М. И. и др., 1993] и процессов пристеночного пищеварения [Лылова З. В., 1974] имеют незначительную тенденцию к улучшению. Э. И. Белобородова и др. (1989), М. И. Калюжина и др. (1993) и Н. А. Задорожная и др. (1996) отмечают, что явления гипокинезии кишечника сохраняются. Также не изменяются и явления дисбактериоза [Буйкин В. Ф., 1986, 1990; Жуков Н. А., Смирнова Л. М., 1986, 1992; Белобородова Э. И. и др., 1989; Пальцев А. И., 1995].

М. И. Калюжина (2000) делает вывод о том, что более чем у половины больных в РПО имеются клинические проявления поражения кишечника в виде энтерального и колитного синдромов.

У 2/3 больных установлен синдром недостаточности всасывания умеренной степени выраженности, зависящий от длительности предшествующей инвазии. В формировании синдрома малабсорбции имеют значение гипокинезия тонкой кишки, структурные нарушения слизистой оболочки верхнего отдела тонкой кишки, изменение биохимической структуры пузырной желчи, нарушение микробного биоценоза кишечника.

3.4. Клинико-функциональное состояние кишечника у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом

При целенаправленном опросе и осмотре более чем у половины больных псориазом и псориазом в сочетании с ХО выявляются признаки вовлечения в патологический процесс кишечника, такие как нарушение опорожнения кишечника, метеоризм, непереносимость молока, боли в околопупочной области и по ходу толстой кишки. Клинические признаки поражения как тонкой, так и толстой кишки в этих группах определялись с одинаковой частотой (от 50,7 до 51 %). У пациентов отмечено одновременное вовлечение тонкой и толстой кишки. Однако у каждого больного удавалось определить преобладание поражения какого-то одного отдела кишечника. Таким образом, в клинической картине каждого конкретного пациента нам удалось определить преобладание энтерального или колитного синдрома. Если в патологический процесс была вовлечена тонкая кишка, то выявлялись признаки энтерального синдрома: поносы, запоры, неустойчивость стула, чувство вздутия живота, непереносимость молока, болезненность при пальпации в околопупочной области. У 34 % больных 1-й группы и 18 % пациентов 2-й группы отмечены снижение массы тела более чем на 10 % от должного (по формуле Брока), полифекалия, что можно объяснить наличием синдрома малабсорбции. Наличие тенезмов, чувство неполного опорожнения кишечника, примеси слизи в кале, урчания в животе, боли при пальпации по ходу толстой кишки являются проявлениями колитного синдрома.

3.4.1. Функциональное состояние тонкой кишки у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом

Важным представляется исследование функционального состояния тонкой кишки там, где осуществляется пищеварение и всасывание основных питательных веществ. Это является необходимым для правильной оценки состояния пациента и проводимой терапии.

Всасывание жира

Для оценки всасывания жира у всех больных исследуемых групп использовался химический метод Камера. Результаты наших исследований указывают на нарушение всасывания жира у больных всех исследуемых групп по сравнению с группой контроля (табл. 15).

Таблица 15

Показатели всасывательной функции тонкой кишки по отношению к жиру(метод Камера) у лиц исследуемых групп

Группы обследованных	Содержание жира в кале (M±m), г/сут	Распределение больных со стеатореей менее 5 г/сут, от 5 до 10 г/сут, 10 г/сут (n / %)		
		7 / 4,7	85 / 56,7	58 / 38,6
Группа 1 (n=150)	10,13±0,41*	11 / 11,0	82 / 82,0	7 / 7,0
Группа 2 (n=100)	7,08±0,25*^	15 / 50	15 / 50	— —
Группа 3 (n=30)	4,84±0,20*^#			
Контрольная группа (n=15)	2,50±0,04			

Примечание. * – Достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,001$). ^ – Достоверность различий с 1-й группой ($p < 0,001$). # – Достоверность различий со 2-й группой ($p < 0,001$).

Из таблицы 15 видно, что выраженный характер стеатореи чаще наблюдался у больных 1-й группы (38,6 %), в то время как во 2-й группе – всего у 7 %, а в 3-й группе вообще не отмечался. Уровень стеатореи в 1-й группе и был достоверно выше, чем во 2-й и 3-й группах, а вышеперечисленные значения достоверно различались с показателями в группе контроля ($2,50 \pm 0,04$ г/сут; $p < 0,001$).

Всасывание углеводов

Для оценки всасывания углеводов использовали пробу с D-ксилозой во всех исследуемых группах. Результаты исследований показаны в табл. 16.

Таблица 16

Экскреция D-ксилозы с мочой у лиц исследуемых групп

Группа обследованных	Экскреция D-ксилозы с мочой, г/5 ч (M±m)	Распределение больных с нарушением экс- креции D-ксилозы, г/сут		
		от 1,3 до 1,0	от 1,0 до 0,8	менее 0,8
		1,0 г/5 ч (n / %)		
Группа 1 (n=150)	0,93±0,02*	62 / 41,3	51 / 34,0	37 / 24,7
Группа 2 (n=100)	1,18±0,01*^	93 / 93,0	7 / 7,0	— —
Группа 3 (n=30)	1,30±0,04*^#	15 / 50	13 / 43,3	2 / 6,7
Здоровые лица (n=15)	1,66±0,02			

Примечание. * – Достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,001$). ^ – Достоверность различий с 1-й группой ($p < 0,001$). # – Достоверность различий со 2-й группой ($p < 0,001$).

В основной группе нарушение абсорбции D-ксилозы обнаруживалось следующим образом: снижение от 1,3 до 1,0 г/5 ч у 62 (41,3 %) больных, от 0,8 до 1,0 г/5 ч – у 51 (34,0 %) больных, менее 0,8 г/5 ч – у 37 (24,7 %) больных. Выраженное снижение мочевого экскреции D-ксилозы (менее 0,8 г/5 ч) у больных основной группы обнаружено в 24,7 % случаев, в то время как у больных 2-й группы обнаружено не было, а у больных 3-й группы выявлено всего в 6,7 % случаев. В среднем у больных основной группы экскреция D-ксилозы с мочой составила $0,93 \pm 0,02$ г/5 ч, что было достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у больных 2-й ($1,18 \pm 0,01$ г/5 ч) и 3-й ($1,30 \pm 0,04$ г/5 ч) групп, а также здоровых лиц ($1,66 \pm 0,02$ г/5 ч).

Зависимость процессов всасывания в тонкой кишке от стадии, тяжести течения и длительности псориаза

В зависимости от стадии псориаза (прогрессирующая, стационарная) было проведено исследование процессов абсорбции D-ксилозы у больных 1-й и 2-й групп. Результаты представлены в табл. 17.

Таким образом, нами выявлено, что снижение абсорбции D-ксилозы у больных основной группы в прогрессирующую стадию псориаза было достоверно ниже, чем в стационарную стадию; потеря фекального жира в прогрессирующую стадию достоверно больше, чем в стационарную стадию. Такая же зависимость выявлена и во 2-й группе: экскреция D-ксилозы с мочой в про-

грессирующую стадию составила $1,11 \pm 0,02$ г/5 ч, что было достоверно ниже, чем в стационарную стадию – $1,32 \pm 0,03$ г/5 ч ($p < 0,001$).

Таблица 17

Показатели всасывательной функции тонкой кишки в зависимости от стадии псориаза в 1-й и 2-й группах ($M \pm s$)

Степень тяжести псориаза в группах	Экскреция D-ксилозы с мочой, г/5 ч				Содержание жира в кале, г/сут			
	n	Прогрессирующая стадия	N	Стационарная стадия	n	Прогрессирующая стадия	N	Стационарная стадия
Группа 1	109	$0,87 \pm 0,03$	41	$1,11 \pm 0,03^{^^}$	109	$10,60 \pm 0,52$	41	$8,69 \pm 0,38^{\wedge}$
Средняя	52	$1,28 \pm 0,25$	41	$1,11 \pm 0,03$	52	$7,48 \pm 0,46$	41	$8,69 \pm 0,38$
Тяжелая	57	$0,76 \pm 0,03^*$	-	-	57	$13,09 \pm 0,48^*$	-	-
Группа 2	73	$1,11 \pm 0,02$	27	$1,32 \pm 0,03^{^^}$	73	$7,53 \pm 0,26$	27	$5,81 \pm 0,44^{\wedge}$
Средняя	52	$1,16 \pm 0,02$	27	$1,32 \pm 0,03$	52	$6,84 \pm 0,20$	27	$5,81 \pm 0,44$
Тяжелая	21	$1,06 \pm 0,03^{**}$	-	-	51	$9,31 \pm 0,43^{***}$	-	-

Примечание. * – Достоверность различий по сравнению со средней степенью тяжести псориаза (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$). $\wedge$ – Достоверность различий с прогрессирующей стадией псориаза ($\wedge$ – $p < 0,05$; $^{\wedge}$ – $p < 0,01$; $^{^^}$ – $p < 0,001$).

Исходя из вышеперечисленных данных, можно сделать вывод о том, что всасывание в тонкой кишке зависит от стадии псориаза – в прогрессирующую стадию оно страдает больше, чем в стационарную.

Всасывательная функция тонкой кишки и тяжесть течения псориаза

Изучение процессов всасывания от продолжительности течения псориаза проводилось у больных 1-й и 2-й групп, которые были подразделены на 3 подгруппы: подгруппа А – продолжительность псориаза до 5 лет, подгруппа В – от 5 до 10 лет, подгруппа С – свыше 10 лет.

При сравнительной оценке показателей всасывания углеводов и жира в зависимости от тяжести течения псориаза выявлено их достоверное различие в 1-й и во 2-й группах (табл. 18).

Таблица 18

Показатели всасывания в зависимости от длительности псориаза у больных 1 и 2 групп (M±s)

Подгруппы	Экскреция D-ксилозы с мочой, (г/5час)				Содержание жира в кале, (г/сут)			
	№	1 Группа	№	2 Группа	№	1 Группа	№	2 группа
В подгруппе	150	0,93±0,02 ^{^^^}	100	1,18±0,01	150	10,13±0,91 ^{^^^}	100	7,08±0,25
Подгруппа А	42	1,11±0,04 ^{^^}	25	1,31±0,03	42	7,61±0,45 [^]	25	5,81±0,44
Подгруппа В	65	0,98±0,03 ^{^^^*}	36	1,16±0,02 ^{***}	65	9,21±0,63 ^{^^}	36	6,81±0,28
Подгруппа С	43	0,83±0,04 ^{^^^***&}	39	1,12±0,03 ^{***}	43	12,41±0,55 ^{^^^***&&&}	39	8,23±0,46 ^{**&&}
Средняя степень	93	1,06±0,03 ^{^^^}	79	1,22±0,02	93	7,99±0,33 ^{^^^}	79	6,51±0,21
Подгруппа А	42	1,11±0,04 ^{^^}	25	1,31±0,03	42	7,61±0,45	25	5,81±0,44
Подгруппа В	44	1,06±0,04 [^]	28	1,17±0,03 [*]	44	7,88±0,54	28	6,63±0,31
Подгруппа С	5	1,03±0,07	236	1,16±0,03 ^{**}	5	9,28±0,12 ^{^^^*}	26	6,98±0,31 [*]
Тяжелая степень	57	0,78±0,02 ^{^^^#}	21	1,05±0,03 [#]	57	13,08±0,46 ^{^^^#}	21	9,30±0,42 [#]
Подгруппа В	21	0,77±0,02 ^{^^^}	8	1,06±0,03	21	12,48±0,86 ^{^^}	8	7,83±0,03
Подгруппа С	36	0,76±0,03 ^{^^^}	13	1,03±0,04	36	13,32±0,55 ^{^^}	13	10,08±0,30 ^{&&}

Примечание: * - достоверность различий с подгруппой А (* - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$), ^ - достоверность различий со 2 группой (^ - $p<0,05$; ^^ - $p<0,01$; ^^^ - $p<0,001$), # - достоверность различий со средней степенью тяжести ($p<0,001$), & - достоверность различий с подгруппой В (& - $p<0,05$; && - $p<0,01$; &&& - $p<0,001$).

В основной группе при сравнении показателей всасывания у 93 больных со средней степенью тяжести и 57 больных с тяжелой степенью мочевого экскреция D-ксилозы составила $1,06 \pm 0,03$ г/5 ч и $0,78 \pm 0,02$ г/5 ч ($p < 0,001$), что говорит о достоверном снижении всасывания углеводов при утяжелении течения псориаза. Величина стеатореи (по методу Камера) была существенно выше у больных с тяжелой степенью тяжести ($13,08 \pm 0,46$ г/сут) в сравнении со средней степенью тяжести ($7,99 \pm 0,33$ г/сут) ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ показателей всасывания у больных 1-й и 2-й групп с одинаковой степенью тяжести течения псориаза показал достоверные различия. При тяжелой степени тяжести между 1-й и 2-й группами также выявлены достоверные отличия: мочевого экскреция D-ксилозы в 1-й группе составила $0,78 \pm 0,02$ г/5 ч, во 2-й группе – $1,05 \pm 0,03$ г/5 ч ($p < 0,001$); величина стеатореи в 1-й группе была $13,08 \pm 0,46$ г/сут, а во 2-й группе – $9,30 \pm 0,42$ г/сут ($p < 0,001$).

Таким образом, при одинаковой степени тяжести псориаза процессы нарушения всасывания более всего страдают в 1-й группе, т. е. при сочетанной патологии (при сочетании псориаза с ХО), чем у больных 2-й группы (только псориаз).

Таким образом, выявленные нами нарушения процессов всасывания в тонкой кишке у больных 1-й и 2-й групп зависят от тяжести течения кожного процесса. Наиболее выраженный характер этих нарушений приходится на тяжелое течение псориаза, достоверно отличаясь от показателей при средней степени тяжести течения данного дерматоза.

Зависимость всасывательной функции тонкой кишки от длительности псориаза

При определении зависимости всасывательной функции тонкой кишки от длительности псориаза было выявлено, что число больных с выраженными нарушениями всасывания жира и углеводов увеличивается с длительностью течения псориаза (табл. 19).

Таблица 19

**Степень нарушения всасывания в зависимости
от длительности псориаза у больных 1-й и 2-й групп**

Показатель	Больные 1-й группы (%)			Больные 2-й группы (%)		
	А	В	С	А	В	С
Стеаторея						
Менее 5 г/сут	-	2,0	2,7	8	2	1
От 5 до 10 г/сут	28	25,3	3,3	17	34	31
Более 10 г/сут	-	15	22,7	-	-	7
Д-ксилоза						
От 1,0 до 1,3 г/5 ч	21,3	13,3	6,7	25	36	32
От 0,8 до 1,0 г/5 ч	6,7	15,3	12	-	-	7
Менее 0,8 г/5 ч	-	14,7	10	-	-	-

Примечание. Здесь и далее в таблицах длительность псориаза: А – до 5 лет; В – от 5 до 10 лет; С – свыше 10 лет.

Стеаторея методом Камера более 10 г/сут и мочевая экскреция Д-ксилозы менее 0,8 г/5 ч в 1-й группе выявлены у 34 (22,7 %) и 15 (10 %) больных, в то время как у больных 2-й группы стеаторея более 10 г/сут оказалась только у 7 (7 %) больных и ни у одного больного не была резко снижена мочевая экскреция Д-ксилозы (менее 0,8 г/5 ч).

При анализе показателей всасывания в тонкой кишке у больных 1-й и 2-й групп в зависимости от длительности заболевания выявлены их различия в подгруппах, причем наиболее глубокие нарушения абсорбции веществ имели место при длительности псориаза более 10 лет (подгруппа С).

Так, стеаторея по методу Камера в подгруппе 1 А (псориаз до 5 лет) составила $7,61 \pm 0,45$ г/сут, в подгруппе 1 В (длительность псориаза от 5 до 10 лет) – $9,21 \pm 0,63$ г/сут (имеется тенденция к большей потере жира в кале, однако данные показатели не достоверны), в подгруппе 1 С (длительность псориаза свыше 10 лет) стеаторея превысила 10 г/сут – $12,41 \pm 0,55$ г/сут, что достоверно выше, чем в подгруппе 1 А ($p < 0,001$). Была выявлена зависимость показателей всасывания углеводов от длительности псориаза. При сравнении результатов исследования мочевой экскреции Д-ксилозы у больных подгруппы 1 А ($1,11 \pm 0,04$ г/5 ч) с подгруппой 1 В ($0,98 \pm 0,03$ г/5 ч) и подгруппой 1 С ($0,83 \pm 0,04$ г/5 ч) выявлено их достоверное различие ($p < 0,05$ и $p < 0,001$). Что же касается больных 2-й группы, то показатель потери жира в кале за сутки у больных псориазом более 10 лет превышал аналогичные

значения у больных с меньшей длительностью заболевания и составил $8,23 \pm 0,46$ г/сут, что достоверно отличалось от подгруппы 2 А ($5,81 \pm 0,44$; $p < 0,01$) и от подгруппы 2 В ($6,81 \pm 0,28$ г/сут; $p < 0,01$). При сравнении результатов исследования мочевой экскреции D-ксилозы между подгруппой А ($1,31 \pm 0,03$ г/5 ч) и подгруппами В ($1,16 \pm 0,02$ г/5 ч) и С ($1,12 \pm 0,03$ г/5 ч) также выявлены достоверные отличия ($p < 0,001$). Таким образом, была выявлена четкая достоверная взаимосвязь нарастания нарушений процессов всасывания, как жиров, так и углеводов, при нарастании длительности псориаза.

Степень стеатореи в 1-й и 2-й группах в подгруппах до 5 лет достоверно отличалась ($7,61 \pm 0,45$ г/сут и $5,81 \pm 0,44$ г/сут; $p < 0,05$). В подгруппах от 5 до 10 лет отличия также выявлены ($9,21 \pm 0,63$ г / сут и $6,81 \pm 0,28$ г/сут; $p < 0,01$). При длительности псориаза свыше 10 лет в подгруппе 1 С показатель стеатореи был $12,41 \pm 0,55$ г/сут, а в подгруппе 2 С – $8,23 \pm 0,46$ г/сут ($p < 0,001$). Найдено различие нарушения мочевой экскреции D-ксилозы между 1-й и 2-й группами, причем у больных 2-й группы нарушения всасывания менее выражены. Достоверный характер эти различия носили при длительности псориаза до 5 лет ($1,11 \pm 0,04$ г/5 ч и $1,31 \pm 0,03$ г/5 ч; $p < 0,01$), от 5 до 10 лет ($0,98 \pm 0,03$ г/5 ч и $1,16 \pm 0,02$ г/5 ч; $p < 0,001$), свыше 10 лет ($0,83 \pm 0,04$ г/5 ч и $1,12 \pm 0,03$ г/5 ч; $p < 0,001$). Таким образом, доказано утяжеление нарушения всасывания в 1-й группе, т. е. при сочетании псориаза и ХО в сравнении со 2-й группой, где были больные только псориазом. При выявлении корреляционной зависимости показателей всасывания от длительности псориаза (1-й группа) обнаружена достоверная прямая связь со степенью стеатореи ($r = 0,51$; $p < 0,001$) и обратная связь с уровнем мочевой экскреции D-ксилозы ($r = -0,47$; $p < 0,001$). Это подтверждает, что абсорбционная функция тонкой кишки ухудшается с длительностью псориаза.

Оценка всасывательной функции тонкой кишки с учетом клинических вариантов течения заболевания у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом

Мы сочли необходимым сопоставить степень выраженности нарушений всасывания с клинической картиной заболевания у больных основной группы, поскольку именно в этой группе недостаточность всасывания особенно выражена. Сравнивались по-

казатели всасывательной функции тонкой кишки у 85 больных с симптомами поражения тонкой кишки и у 67 больных без этих симптомов. Также анализировались показатели абсорбции у 51 больного с дефицитом массы тела и у 99 больных с нормальным весом (табл. 20).

Статистически значимое различие показателей всасывания при наличии симптомов поражения тонкой кишки и без них выявлено как по отношению к жиру, так и по отношению к мочевой экскрекции D-ксилозы.

При анализе показателей всасывания у больных со сниженной массой тела (51 больных) и с нормальной массой тела (99 больных) более выраженные нарушения найдены у больных со сниженной массой тела. Потеря жира в кале составила у пациентов с дефицитом массы тела $13,82 \pm 0,45$ г/сут, а без него $8,28 \pm 0,27$ г/сут ($p < 0,001$), а показатель экскреции D-ксилозы с мочой – $0,75 \pm 0,03$ г/5 ч и $1,05 \pm 0,02$ г/5 ч ($p < 0,001$). Таким образом, с развитием синдрома малабсорбции у больных псориазом в сочетании с ХО связано возникновение как местных (диарея, метеоризм), так и общих (дефицит массы тела) проявлений энтерального синдрома.

Таблица 20

Показатели всасывательной функции тонкой кишки с учетом клинических вариантов течения болезни у больных основной группы ($M \pm s$)

Клинический вариант	n	Экскреция D-ксилозы с мочой, г/5 ч	Содержание жира в кале, г/сут
Больные с симптомами поражения кишечника	85	$0,82 \pm 0,02$	$12,23 \pm 0,45$
Больные без симптомов поражения кишечника	65	$1,09 \pm 0,03^*$	$7,49 \pm 0,31^*$
Больные с дефицитом массы тела	51	$0,75 \pm 0,03$	$13,82 \pm 0,45$
Больные с нормальной массой тела	99	$1,05 \pm 0,02^{\wedge}$	$8,28 \pm 0,27^{\wedge}$

Примечание. * – Достоверность различий с больными, имеющими симптомы поражения кишечника ($p < 0,001$). $\wedge$ – Достоверность различий с пациентами, имеющими дефицит массы тела ($p < 0,001$).

Зависимость всасывательной функции тонкой кишки от площади поражения кожи при псориазе

Нами проведено исследование зависимости всасывания жира и углеводов в тонкой кишке от площади поражения кожного покрова при псориазе. Для проведения этого исследования больные 1-й и 2-й групп были разделены на 2 подгруппы: с ограниченным процессом и с распространенным процессом.

У больных как 1-й группы, так и 2-й группы с распространенным процессом нарушение всасывательной функции тонкой кишки наиболее выражено (табл. 21). Так, средняя величина стеатореи (по методу Камера) у больных основной группы с распространенным процессом составила $10,68 \pm 0,46$ г/сут, а моченая экскреция D-ксилозы – $0,88 \pm 0,01$ г/5 ч, что достоверно отличается от показателей в подгруппе с ограниченным процессом ($7,95 \pm 0,55$ г/сут и $1,11 \pm 0,06$ г/5 ч; $p < 0,01$ и $p < 0,001$). В группе сравнения получены аналогичные результаты.

Таблица 21

Зависимость показателей всасывания в тонкой кишке от площади поражения кожи у больных псориазом

Распространенность процесса, %	Экскреция D-ксилозы с мочой, г/5 ч		Содержание жира в кале, г/сут
В 1-й группе	n	показатель	показатель
Ограниченный процесс	35	$1,11 \pm 0,06$	$7,95 \pm 0,55$
Распространенный процесс	115	$0,88 \pm 0,01^{**}$	$10,68 \pm 0,46^{*}$
Во 2-й группе	n		
Ограниченный процесс	42	$1,28 \pm 0,03^{\wedge}$	$5,91 \pm 0,35^{\wedge}$
Распространенный процесс	58	$1,12 \pm 0,01^{**\wedge\wedge}$	$7,93 \pm 0,24^{**\wedge\wedge}$

Примечание. * – Достоверность различий с площадью поражения кожи до 30 % (* – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$). ^ – Достоверность различий с 1-й группой (^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$).

Также получены достоверные различия между подгруппами 1-й и 2-й групп. Так, если в 1-й группе (с ограниченным процессом) стеаторея была высокой ($7,95 \pm 0,55$ г/сут), то во 2-й группе с такой же площадью поражения кожи она была менее выражена ($5,91 \pm 0,35$ г/сут; $p < 0,01$). Аналогично выявлено и снижение моченой экскреции D-ксилозы – соответственно $1,11 \pm 0,06$ г/5 ч и $1,28 \pm 0,03$ г/5 ч ($p < 0,01$). При распространенном процессе у больных псориазом процессы всасывания резко нарушались – в 1-й группе (при сочетанной патологии) стеаторея превышала 10

г/сут, в то время как во 2-й группе (только с псориазом) – $7,93 \pm 0,24$ ($p < 0,001$). Аналогичные изменения выявлены при анализе экскреции D-ксилозы с мочой при распространенном процессе – она снижалась ниже в 1-й группе (сочетанная патология) и умеренно снижалась во 2-й группе (псориаз) – $1,12 \pm 0,01$ г/5 ч ($p < 0,001$).

Таким образом, более выраженные нарушения всасывания выявлены у больных псориазом в сочетании с ХО с распространенным процессом.

Влияние на всасывательную функцию тонкой кишки длительности хронического описторхоза

Так как у больных основной группы определялась только средняя интенсивность инвазии описторхисов, нам не удалось оценить влияние интенсивности инвазии паразитов на всасывательную функцию тонкой кишки. Изученное же влияние на абсорбцию веществ в тонкой кишке длительности описторхоза показало следующее. В зависимости от продолжительности ХО больные основной группы были разделены на 2 подгруппы: с длительностью ХО до 10 лет (80) и свыше 10 лет (70). При сопоставлении средних величин потери жира по методу Камера и мочевой экскреции D-ксилозы у больных с длительностью ХО до 10 лет ($9,32 \pm 0,88$ г/сут и $0,94 \pm 0,05$ г/5 ч) и свыше 10 лет ($10,51 \pm 0,48$ г/сут и $0,91 \pm 0,03$ г/5 ч) достоверных различий не выявлено.

Таким образом, выявить зависимость нарушения всасывательной функции тонкой кишки от длительности ХО у больных с микст-патологией нам не удалось – обнаружено снижение всасывания как жира, так и углеводов при давности описторхоза как до, так и после 10 лет инвазии.

Нами изучена динамика показателей всасывательной функции тонкой кишки у больных псориазом в сочетании с ХО и гельминтологически излеченных больных через 3 года.

Таблица 22

**Динамика показателей всасывательной функции тонкой кишки
в исследуемых группах через 3 года (M±s)**

Показатель	Больные П+ХО (n=25)		Больные после дегельминтизации(n=25)	
	Исходные показатели	Показатели через 3 года	Исходные показатели	Показатели через 3 года
Мочевая экскреция D-ксилозы, г/5 ч	1,07±0,01	0,99±0,03*	1,04±0,01	1,01±0,02
Потери жира с калом по методу Камера, г/сут	9,11±0,43	11,01±0,28**	9,68±0,41	9,89±0,35

Примечание. * – Достоверность различий показателей в динамике ($p<0,05$); ** – $p<0,001$.

Таким образом, установлена отрицательная динамика показателей всасывания жира и D-ксилозы у больных псориазом в сочетании с ХО через 3 года наблюдения (табл. 22) в отличие от группы гельминтологически излеченных больных, где не было отмечено достоверного ухудшения показателей. Однако в группе пролеченных больных показатели всасывания жира и D-ксилозы не приближаются к нормальным.

**Моторная функция тонкой кишки у больных псориазом
в сочетании с хроническим описторхозом**

Исследование двигательной активности с помощью электромиографии проведено у 52 больных псориазом в сочетании с ХО. Результаты исследования представлены в табл. 23.

Таблица 23

**Биоэлектрическая активность тонкой кишки
по данным электромиографии в исследуемых группах (M±s)**

Группа	Пропульсивные волны		Непропульсивные волны	
	Частота, 1 мин	Амплитуда, мВ	Частота, 1 мин	Амплитуда, мВ
Группа 1 (n=52)	1,08±0,10	0,22±0,01**^^^	2,54±0,21	0,12±0,02**^
Группа 2 (n=38)	1,05±0,05	0,34±0,01**^^#	2,41±0,16	0,14±0,03**
Группа 3 (n=12)	1,13±0,10	0,47±0,03*	2,61±0,17	0,18±0,012*
Контрольная группа (n=12)	1,05±0,05	0,68±0,06	2,83±0,17	0,26±0,021

Примечание. * – Достоверность различий с контрольной группой (* – $p<0,01$; ** – $0,001$). ^ – Достоверность различий по сравнению с 3-й группой (^ – $p<0,05$; ^^ – $p<0,01$; ^^^ – $p<0,001$). # – Достоверность различий с 1-й группой ($p<0,001$).

Амплитуда пропульсивных волн была наиболее низкой у больных с сочетанной патологией, несколько выше – у больных псориазом ($p < 0,05$) и была достоверно выше при ХО, различаясь с показателями у здоровых лиц во всех группах ($p < 0,001$ и $p < 0,01$). Такой же результат получен и при анализе амплитуды непропульсивных волн. Статистически значимое различие между величинами амплитуды пропульсивных волн установлено у больных ХО (3-я группа) и псориазом (как в сочетании с ХО, так и без него), что показывает наличие выраженной гипокинезии тонкой кишки при сочетанной патологии. Несколько иные результаты получены по поводу непропульсивных волн: статистически значимое различие установлено у больных ХО и больных с сочетанной патологией (1-я группа) и не обнаружено у больных с псориазом без гельминтоза (2-я группа), различий между 1-й и 2-й группами не выявлено. Получено достоверное снижение ($p < 0,001$) амплитуды непропульсивных волн во 2-й группе (с псориазом) с группой контроля. Достоверны различия между 1-й группой (сочетанная патология) по амплитуде непропульсивных волн и 3-й группой (ХО), где амплитуда непропульсивных волн была достоверно выше. Все это доказывает существенную роль псориаза в развитии гипокинезии тонкой кишки у больных с сочетанной патологией.

Частота волн у пациентов всех исследуемых групп страдала в меньшей степени. Межгрупповое достоверное различие этого показателя не выявило. Изменения электроэнтерографических показателей в период пищеварения свидетельствовали о значительном снижении биоэлектрической активности тонкой кишки, наиболее выраженном в группе больных псориазом в сочетании с ХО. Снижение амплитуды пропульсивных и непропульсивных волн указывает на вялость перистальтических и тонических сокращений тонкой кишки у обследованных больных, и в большей степени оно было выявлено в группе с псориазом.

Для оценки взаимосвязи гипокинезии тонкой кишки и нарушения ее всасывательной функции проведен корреляционный анализ. Установлена обратная корреляционная зависимость между потерей жира в кале и величинами амплитуды пропульсивных волн ($r = -0,93, p < 0,001$) и непропульсивных волн ($r = -0,70, p < 0,001$) и достоверная связь уровня мочевого экскреции D-

ксилозы с амплитудой пропульсивных волн ($r=0,69$, $p<0,001$) и непропульсивных волн ($r=0,48$, $p<0,05$).

Таким образом, найденная гипокинезия тонкой кишки у больных основной группы и корреляционная связь между показателями биоэлектрической активности тонкой кишки и степенью стеатореи и уровнем мочевого экскреции D-ксилозы доказывает определенную роль в развитии синдрома малабсорбции у больных псориазом в сочетании с ХО гипокинезии тонкой кишки.

Известно, что нарушение всасывания пищевых веществ, а именно жира, может быть связано с изменением концентрации желчных кислот в пузырной желчи, что приводит к нарушению эмульгации жира. Нами проведен корреляционный анализ зависимости показателей потери жира в кале у больных основной группы от концентрации желчных кислот в пузырной желчи, полученной при дуоденальном зондировании у обследованных больных этой группы. Мы выявили достоверную обратную корреляционную зависимость между показателями стеатореи (по методу Камера) и величинами желчных кислот в пузырной желчи ($r=-0,72$, $p<0,001$). Таким образом, на развитие синдрома малабсорбции у больных псориазом в сочетании с ХО может влиять и снижение концентрации желчных кислот в пузырной желчи.

Для оценки зависимости всасывательной функции тонкой кишки от типа поражения ее слизистой оболочки мы определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для этого морфологические изменения были представлены в порядковом обозначении (баллах): катаральные изменения – 1 балл, катарально-склеротические изменения – 2 балла, склероз стромы – 3 балла. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена имел достоверные значения и составил для показателей стеатореи $r_s=0,94$ ($p<0,01$), для уровня мочевого экскреции D-ксилозы $r_s=-0,72$ ($p<0,001$). Таким образом, морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки играют определенную роль в генезе синдрома малабсорбции у больных псориазом в сочетании с ХО.

Нами изучена динамика показателей биоэлектрической активности тонкой кишки по данным электроэнтеромиографии у больных псориазом в сочетании с ХО и у гельминтологически излеченных больных через 3 года наблюдения (табл. 24).

Таким образом, нами выявлено, что в группе больных псориазом в сочетании с ХО через 3 года наблюдения показатели

биоэлектрической активности тонкой кишки ухудшаются. Так, достоверно усугубляются показатели амплитуды как пропульсивных волн, так и непропульсивных волн ($p<0,05$ и $p<0,01$). В группе пролеченных больных через 3 года наблюдения показатели моторной функции тонкой кишки улучшаются. Например, выявлено достоверное улучшение амплитуды пропульсивных и непропульсивных волн ($p<0,01$ и $p<0,05$). Однако данные показатели не приходят в норму.

Таблица 24

Динамика биоэлектрической активности тонкой кишки по данным электроэнтеромиографии в исследуемых группах ($M\pm s$)

Группа	Пропульсивные волны		Непропульсивные волны	
	Частот, 1 мин	Амплитуда, мВ	Частота, 1 мин	Амплитуда, мВ
Больные псориазом в сочетании с ХО (n=25)	1,07±0,09	0,21±0,02	2,55±0,22	0,11±0,03
Больные псориазом в сочетании с ХО через 3 года (n=25)	1,02±0,11	0,16±0,01*	2,38±0,18	0,03±0,001**
Больные после дегельминтизации (n=25)	1,08±0,11	0,23±0,01	2,53±0,21	0,11±0,02
Больные после дегельминтизации через 3 года (n=25)	1,06±0,08	0,29±0,02**	2,62±0,19	0,16±0,01*

Примечание. * – Достоверность с исходными показателями ($p<0,05$); ** – $p<0,01$.

3.4.2. Клинико-функциональное состояние толстой кишки у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом

Среди пациентов с псориазом в сочетании с ХО у 76 (50,7 %) клинически выявлялись признаки вовлечения в патологический процесс кишечника, из них у 32 больных (42,1 %) в клинической картине доминировал колитный синдром. У больных псориазом без гельминтоза клинические признаки поражения кишечника выявлены у 38 (38%) больных, причем с преобладанием колитного синдрома у 12 пациентов (31,5 %). У больных ХО клинические признаки поражения кишечника выявлены у 51 (51 %) больных, причем с преобладанием колитного синдрома у 19 (37,2 %) пациентов.

Нами изучено состояние толстой кишки у 60 больных псориазом в сочетании с ХО, у 40 больных псориазом без гельминтоза и у 50 больных ХО.

У больных всех исследуемых групп выявлены следующие симптомы хронического колита: неустойчивый стул (поносы, или запоры, или смена поносов запорами), вздутия, урчания, переливания в животе, боли, нередко спастического характера, иногда тупые, ноющие, преимущественно в нижней половине живота и в области флангов, иногда в левом подреберье. Также больные предъявляли жалобы астеноневротического характера, такие как слабость, быстрая утомляемость, головная боль, снижение работоспособности, ухудшение сна, «уход в болезнь». При копрологическом исследовании обнаружены признаки хронического колита: воспалительные элементы в кале (слизь, лейкоциты, иногда эритроциты), примерно у половины больных всех исследуемых групп много йодофильной флоры, внутриклеточного крахмала, непереваренной клетчатки («цекальный синдром»), повышенное содержание нейтрального жира, кристаллов жирных кислот и непереваренных мышечных волокон. Следует отметить, что предъявляемые жалобы и выявленные симптомы, указывающие на поражение толстой кишки у больных исследуемых групп, не носили специфического характера.

Ректороманоскопия и колонофиброскопия для уточнения характера изменений слизистой оболочки толстой кишки проведена 30 больным 1-й группы, 20 больным 2-й группы и 40 больным 3-й группы. Для оценки двигательных расстройств толстой кишки использовали пероральный прием контрастного вещества (взвесь сульфата бария) у 15 больных псориазом в сочетании с ХО и у 11 больных псориазом без гельминтоза.

Следует отметить, что интактная слизистая оболочка толстой кишки выявлена у 15 (50 %) больных псориазом в сочетании с ХО, у 13 (65 %) пациентов с псориазом без гельминтоза и у 18 (45 %) больных ХО. Почти у половины пациентов в группе больных с сочетанной патологией и у трети пациентов с псориазом без гельминтоза и ХО обнаружены отек и гиперемия слизистой, повышение слизиобразования, истончение и сглаженность складок слизистой оболочки толстой кишки, единичные эрозии. У больных псориазом в сочетании с ХО, больных псориазом без гельминтоза и ХО с колитным синдромом преобладали эндоско-

пические признаки атрофии слизистой оболочки толстой кишки (у 12 из 30, у 11 из 20 и у 21 из 40).

При рентгенодиагностике «функциональных» нарушений толстой кишки у 10 из 15 пациентов основной группы и у 6 из 11 больных группы сравнения выявлена паралитическая дискинезия толстой кишки, т. е. снижение общего тонуса кишки, расширение просвета всей кишки и уменьшение количества гаустраций. При оценке двигательных расстройств толстой кишки учитывали время продвижения содержимого по каждому отделу кишки и срок полного ее опорожнения. У этих пациентов восходящая кишка заполнялась контрастным веществом через 6–7 ч. после его приема (в норме – через 4–6 ч.), поперечно-ободочная кишка – через 12–14 ч. (в норме – через 10–12 ч.), нисходящая – через 18–24 ч. (в норме – через 16–18 ч.), сигмовидная и прямая – через 22–30 ч. (в норме – через 20–24 ч.) Полностью кишка освободилась от контрастной взвеси через 72 ч. (в норме – через 24–72 ч.). Это говорит о гипозвакуаторной форме дискинезии.

В связи с тем, что некоторые авторы указывают на высокую частоту дисбактериоза кишечника как у больных псориазом, так и ХО, нами у всех больных исследуемых групп был изучен микробный биоценоз толстой кишки. При этом нарушение кишечного эубиоза было выявлено у 48 (80 %) больных с микст-патологией, у 21 (52,5 %) больных псориазом и у 35 (70 %) больных ХО.

Наиболее часто нарушение микробного биоценоза кишечника проявляется снижением количества кишечной палочки с уменьшением ее ферментативных свойств, реже – с появлением гемолитических форм, снижением роста бифидобактерий, увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов (протей, клебсиелла и др.), повышением числа кокковой флоры. Часто нарушения микробного биоценоза носили ассоциированный характер.

У пациентов с псориазом в сочетании с ХО с нарушением микробного биоценоза чаще проявлялась клиника поражения кишечника (у 31 из 48 больных – 64,5 %).

У большинства больных с микст-патологией, псориазом и ХО с наличием дисбактериоза отмечается стеаторея – в 39 (81,3 %), в 17 (80,9 %) и в 28 (80 %) случаях соответственно, а в группе больных с нормальным соотношением микрофлоры фекалий сте-

аторея установлена при сочетанной патологии в 66,7 %, при псориазе – в 52,6 % и при ХО – в 40 % случаев. Снижение мочевой экскреции D-ксилозы в этих группах при нарушении микробного биоценоза кишечника также выявлено 83,3, в 80,9 и 71,4 % случаев, а с нормальным соотношением микробной флоры фекалий – только в половине случаев.

По результатам проведенных нами исследований можно предположить определенную роль нарушения микробного биоценоза кишечника у больных псориазом в сочетании с ХО в генезе клинических проявлений поражения тонкой кишки. Проведена сравнительная оценка показателей всасывания, а именно мочевой экскреции D-ксилозы и стеатореи (по методу Камера) у больных с нарушениями микробного биоценоза и без нарушений (табл. 25).

Таблица 25

Влияние нарушения микробного биоценоза кишечника на всасывательную функцию тонкой кишки у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом

Группа	Экскреция D-ксилозы с мочой, г/5 ч	Содержание жира в кале по методу Камера, г/сут
Больные без нарушения микробного биоценоза кишечника (n=12)	1,11±0,03	6,20±0,41
Больные с нарушением микробного биоценоза кишечника (n=48)	0,88±0,04*	11,56±0,75*

Примечание. * – Достоверность различий с больными без нарушения микробного биоценоза ($p<0,001$).

Нарушения процессов всасывания имели более выраженный характер у больных с нарушением микробного биоценоза кишечника.

Нарушение микробного биоценоза кишечника могло усугубить уже имеющиеся при псориазе и ХО функциональные нарушения кишечника, что, вероятно, связано с влиянием измененной микрофлоры и продуктов ее жизнедеятельности на слизистую оболочку тонкой и толстой кишки, с последующими морфологическими, а затем и функциональными изменениями всего кишечника [Жуков Н. А., Смирнова Л. М., 1986; Пальцев А. И., 1995].

3.5. Состояние поджелудочной железы при хроническом описторхозе

Поджелудочная железа (ПЖ) является органом обитания описторхисов в 1/3 случаев ХО, однако патоморфологические изменения органа и функциональная недостаточность железы могут быть и при отсутствии в ней гельминтов [Глумов В. Я., 1981; Зубовский Г. А. и др., 1981; Яблоков Д. Д. и др., 1983; Колосовская Т. А. и др., 1991; Подченко П. И. и др., 1994; Жуков Н. А. и др., 1996]. Авторы объясняют это наличием висцеровисцеральных рефлексов со стороны гепатобилиарной системы, возможностью аллергического и токсического воздействия описторхисов и их метаболитов на ПЖ.

По данным Н. А. Жукова (1996), в развитии панкреатитов при ХО имеет место сложный комплекс патологических факторов, среди них автор уделял большое внимание механическому фактору с повышением давления внутри протоков и травматизацией железы, а также токсическому и аллергическому факторам. Автор впервые в отечественной литературе выделил в самостоятельную группу – паразитарные панкреатиты. Е. С. Белозеров и др. (1981) утверждают, что описторхозные панкреатиты по клиническим проявлениям и течению не отличаются от непаразитарных панкреатитов; другие же отмечают, что при паразитозе в силу того, что имеет место полиорганность поражения с аллергической перестройкой организма, изменения в ПЖ патогномичны и не встречаются при панкреатитах другой этиологии [Зиганьшин Р. В., 1979; Зубовский Г. А. и др., 1981; Тиличенко Ю. А. и др., 1990; Колосовская Т. А. и др., 1991; Жуков Н. А. и др., 1996].

Нет единого взгляда и на терминологию поражения поджелудочной железы при ХО. Ряд авторов, констатируя наличие поражения ПЖ при ХО, ограничиваются лишь их характеристикой, не называя это панкреатитом [Соловьев М. М., 1986; Минявцева Т. А. и др., 1996]. Широко употребляем термин «описторхозный панкреатит» [Зиганьшин Р. В., 1979; Белозеров Е. С., Шувалова Е. П., 1981; Постникова Т. Ф., 1982; Тиличенко Ю. А. и др., 1990; Жуков Н. А. и др., 1996], используются также термины «панкреатопатия при описторхозе», «диспанкреатизм при описторхозе»,

«панкреатиты при описторхозе» [Афанасьева А. С., Дроздов В. Н., 1979; Минявцева Т. А. и др., 1996].

Диагностика панкреатитов, в том числе и на фоне ХО, представляет определенные трудности в связи с анатомическими особенностями расположения ПЖ и отсутствием достоверных методов ее исследования. Чаще у больных ХО клинические проявления панкреатита слабо выражены или даже отсутствовали [Ахрем-Ахремович Р. М., 1963; Яблоков Д. Д. и др., 1983], так как нередко процесс в поджелудочной железе протекает латентно. Реже отмечали на фоне клинической картины поражения гепатобилиарной системы появление болей в левом подреберье, опоясывающего характера с иррадиацией в левую руку, лопатку. В ряде случаев положителен левосторонний френикус феномен и наличие болевых точек в панкреатической зоне [Яблоков Д. Д. и др., 1983; Тиличенко Ю. А. и др., 1990].

Ряд авторов, изучая экскреторную функцию ПЖ, при ХО выявили нарушения ферментативной деятельности ПЖ, причем чаще снижение в дуоденальном содержимом амилазы, реже – липазы и трипсина. Имел место патологический характер гликемических кривых [Зубов Н. А., 1973; Мирошниченко В. П., 1978; Жуков Н. А. и др., 1996; Минявцева Т. А. и др., 1996].

К. Д. Иммамкулиев (1971) также обнаружил нарушение внешнесекреторной деятельности ПЖ, в основном ее бикарбонатобразующей способности у больных ХО. Нарушение экскреторной функции ПЖ выявлено у 98 % больных ХО (Пальцев А. И., Мигуськина Е. И., 1999), степень выраженности которой зависела от давности инвазии. Оценивая состояние инкреторной функции ПЖ у больных ХО без клинических признаков поражения ПЖ, В. Г. Комиссаренко (1979), Э. В. Земцовский и др. (1989) выявили нарушение инкреторной функции ПЖ, что подтверждалось снижением уровня инсулина, С-пептида и глюкагона.

А. Н. Татаринцев (1984) проанализировал клиническое течение и состояние инкреторной и экскреторной функций ПЖ при ХО и установил, что хронический панкреатит у больных ХО имеет свои характерные особенности. У 25,9 % больных начало панкреатита было острым, у 74,1 % – болезнь развивалась постепенно на фоне дискинезий ЖВС и ДПК, что существенно меняло клиническую картину заболевания. Присоединились боли в левом подреберье опоясывающего характера, поносы, диастазурия,

гипертрипсинемия. Исследования панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом выявило снижение липолитической и протеолитической активности у 2/3 обследованных, амилолитической – у 48 %, что клинически проявлялось наличием у больных стеатореи, креатореи и амилореи. У 77,3 % больных был снижен уровень инсулина. Автор доказал участие в патогенезе панкреатита при ХО иммунных нарушений более значимых, чем при непаразитарных панкреатитах. Так, сенсibilизация лимфоцитов на тканевой антиген выявлена соответственно в 77,2 и 58,8% случаев, бласттрансформация лимфоцитов – в $7,12 \pm 0,49$ % против $5,4 \pm 0,58$ %, что может свидетельствовать о более глубоких аутоиммунных нарушениях в ткани ПЖ при ХО. Реакцией Уанье выявлено наличие противотканевых антител у 84,5 % больных хроническим описторхозом и у 94,1 % – антитела к описторхозному антигену. Автор делает вывод, что у большинства больных ХО, с развившимся хроническим панкреатитом, в ПЖ возникают аутоиммунные процессы, сопровождающиеся сенсibilизацией лимфоцитов и выработкой антител к ткани ПЖ.

При проведении эксперимента на сенсibilизированных описторхозным антигеном животных, которым был введен описторхозный антиген, выявлены значительные деструктивные процессы в поджелудочной железе (отек стромы и паренхимы, полиморфно-клеточная инфильтрация, каналикулит, стаз крови, некротические очаги в ткани ПЖ и протоках, кровоизлияния, развитие соединительной ткани с последующим развитием фиброза). Это картина гиперергической реакции типа феномена Артюса. У сенсibilизированных описторхозным антигеном контрольных животных при введении в орган физиологического раствора или белкового субстрата ПЖ сохраняла свою структуру [Дунаева Е. В. и др., 1983].

При описторхозном поражении ПЖ у людей описана аналогичная морфологическая картина: отек и гиперплазия слизистой протоков поджелудочной железы, очаговые некрозы, стаз секрета, участки жирового некроза, полиморфно-клеточная инфильтрация, полнокровие, отек ткани, развитие фиброза. Острое начало панкреатита, отмеченное у 28 из 108 больных ХО, как правило, сопровождалось различными аллергическими реакциями, что, возможно, связано с инвазией протоков ПЖ описторхисами. Аутоиммунные реакции ведут к хронизации и рецидивированию

воспаления в ПЖ [Жукова Н. А., Татаринцев А. Н., 1992]. В РХО [Калюжина М. И. и др., 2004] при длительном течении описторхозной инвазии сохраняются клинические проявления и нарушения внешнесекреторной и инкреторной функций поджелудочной железы.

3.5.1 Состояние инкреторной функции поджелудочной железы у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом

Состояние поджелудочной железы у больных псориазом в сочетании с ХО до настоящего времени не изучалось. Однако сочетание этих двух заболеваний и взаимоотношение оказывают влияние на функциональные способности ПЖ, что ведет, в свою очередь, к более тяжелому течению кожного процесса. По причине отсутствия сведений по комплексной оценке состояния ПЖ у больных псориазом в сочетании с ХО возникает необходимость детального изучения данной проблемы с применением современных методов исследования.

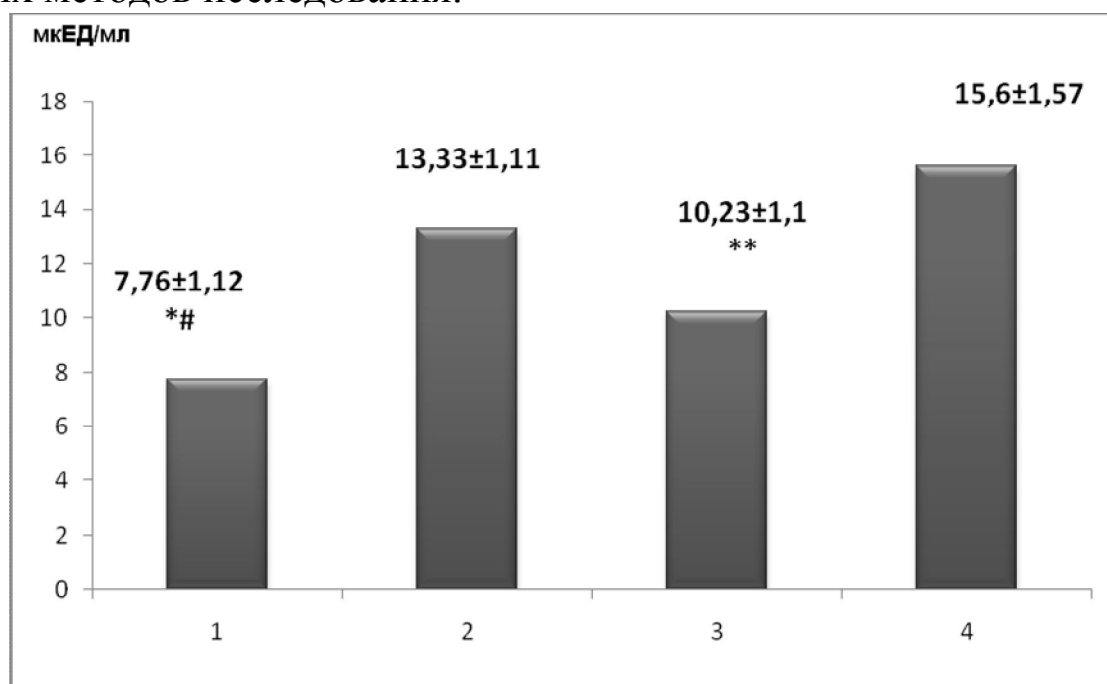


Рис. 12. Уровень инсулина у больных исследуемых групп

*Примечание. 1 – больные 1-й группы; 2 – больные 2-й группы; 3 – больные 3-й группы; 4 – контрольная группа. * – Достоверность различий с группой здоровых (* – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$). # – Достоверность различий с группой больных псориазом без описторхоза (# – $p < 0,001$).*

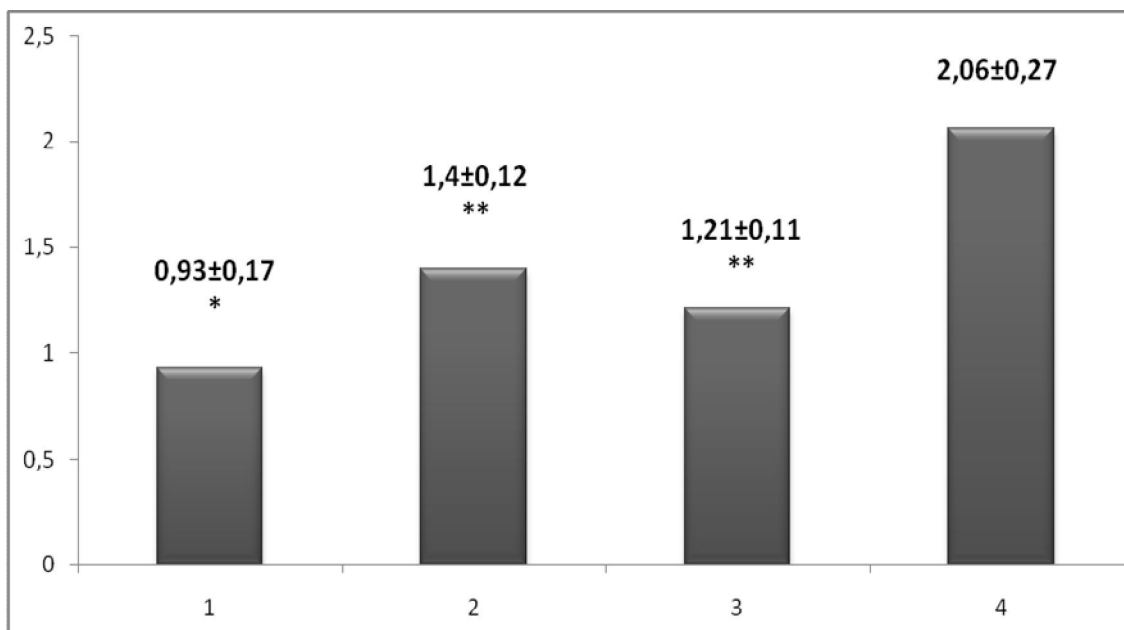


Рис. 13. Уровень С-пептида у больных исследуемых групп

*Примечание. 1 – больные 1-й группы; 2 – больные 2-й группы; 3 – больные 3-й группы; 4 – контрольная группа. * – Достоверность различий с группой здоровых (* – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$).*

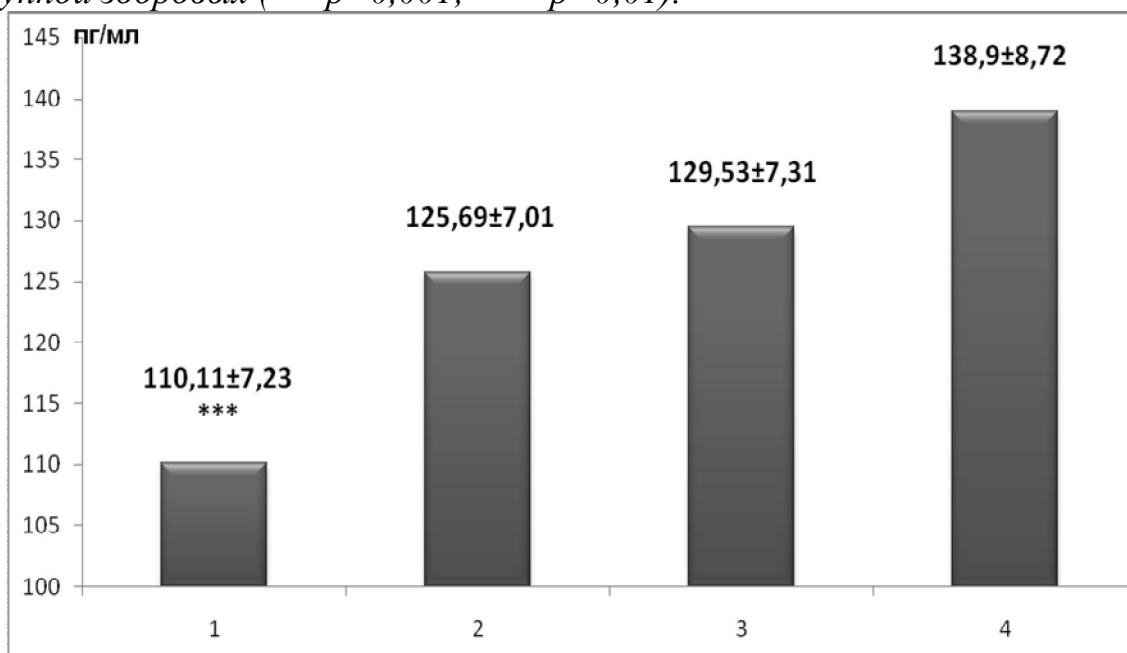


Рис. 14. Уровень глюкагона у больных исследуемых групп

*Примечание. 1 – больные 1-й группы; 2 – больные 2-й группы; 3 – больные 3-й группы; 4 – контрольная группа. * – Достоверность различий с группой здоровых (* – $p < 0,05$).*

Как видно из представленных в рисунке 12 данных, уровень инсулина достоверно снижен у больных 1-й и 3-й групп по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$ и $p < 0,01$). У больных псориазом в сочетании с ХО уровень инсулина статистически значимо ниже, чем у больных псориазом без хронического описторхоза

($p < 0,001$). Уровень С-пептида (рис. 13) достоверно снижен у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп в сравнении с 4-й группой ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Уровень глюкагона (рис. 14) у пациентов 1-й группы достоверно ниже в сравнении с показателем в группе контроля ($p < 0,05$).

У больных 1-й группы с наличием клиники хронического панкреатита (40 %) нарушения инкреторной функции в большей степени выражены. Так, уровень инсулина, С-пептида, глюкагона у пациентов с клиникой панкреатита составил $6,16 \pm 0,63$ мкЕД/мл, $0,82 \pm 0,05$ нг/мл, $96,3 \pm 6,34$ пг/мл, что достоверно ниже, чем у пациентов без клиники панкреатита ($10,3 \pm 1,52$ мкЕД/мл, $1,15 \pm 0,13$ нг/мл, $118,8 \pm 8,15$, $p < 0,05$).

3.5.2. Зависимость уровня панкреатических гормонов от стадии, тяжести течения, распространенности и длительности псориаза, длительности хронического описторхоза

Уровень панкреатических гормонов в зависимости от стадии псориаза

В зависимости от стадии псориаза (прогрессирующая, стационарная) было проведено исследование уровня гормонов поджелудочной железы у больных 1-й и 2-й групп. Результаты представлены в таблице 26.

Таким образом, уровень инсулина у больных основной группы в прогрессирующую стадию псориаза был достоверно ниже, чем в стационарную стадию ($p < 0,001$); уровень С-пептида в прогрессирующую стадию достоверно ниже уровня С-пептида в стационарную стадию ($p < 0,001$); уровень глюкагона в прогрессирующую стадию был достоверно ниже, чем в стационарную стадию ($p < 0,05$). Такая же зависимость выявлена и во 2-й группе: уровень инсулина в прогрессирующую стадию достоверно ниже, чем в стационарную стадию ($p < 0,001$), уровень С-пептида был достоверно ниже в прогрессирующую стадию, чем в стационарную ($p < 0,001$); уровень глюкагона был достоверно снижен в прогрессирующую стадию ($p < 0,001$).

Исходя из вышеперечисленных данных, можно сделать вывод о том, что степень снижения уровня гормонов поджелудочной железы зависит от стадии псориаза – в прогрессирующую стадию снижение больше, чем в стационарную стадию.

Таблица 26

Уровень инсулина, С-пептида и глюкагона в зависимости от стадии псориаза у больных 1-й и 2-й групп (M±s)

Степень тяжести псориаза	Показатель		
	Инсулин мкЕД/мл	С-пептид нг/мл	Глюкагон пг/мл
В 1-й группе n=45	4,68±0,71	0,43±0,15	99,62±4,24
Средняя степень n=23	7,03±0,91 [^]	0,71±0,19	104,6±4,21
Тяжелая степень n=22	4,33±0,51 ^{#^}	0,25±0,11 [#]	93,13±3,25 ^{#^^}
Во 2-й группе n=29	9,1±1,06	0,87±0,1	112,42±6,37
Средняя степень n=22	12,76±1,43	1,14±0,13	116,4±6,32
Тяжелая степень n=7	7,44±0,69 [#]	0,60±0,07 [#]	107,6±5,81

*Примечание. * – Достоверность различий с прогрессирующей стадией процесса (* – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$).*

Уровень гормонов поджелудочной железы и тяжесть течения псориаза у больных с микст-патологией

При сравнительной оценке показателей инкреторной функции поджелудочной железы выявлено их достоверное различие в 1-й и 2-й группах (табл. 27). В основной группе при сравнении уровня инсулина у 23 больных средней степени тяжести и 22 больных тяжелой степени в прогрессирующую стадию заболевания выявлено достоверно большее снижение при утяжелении течения ($p < 0,05$).

Уровень С-пептида был ниже у больных с тяжелой степенью в сравнении со средней степенью тяжести ($p < 0,05$). Уровень глюкагона у больных с тяжелой степенью достоверно ниже, чем у больных со средней степенью тяжести ($p < 0,05$).

Таблица 27

Уровень гормонов поджелудочной железы в прогрессирующую стадию псориаза в зависимости от тяжести течения

Степень тяжести псориаза	Показатель		
	Инсулин, мкЕД/мл	С-пептид, нг/мл	Глюкагон, пг/мл
1-я группа (n=45)	4,68±0,71	0,43±0,15	99,62±4,24

Средняя степень (n=23)	7,03±0,91 [^]	0,71±0,19	104,6±4,21
Тяжелая степень (n=22)	4,33±0,51 ^{#^}	0,25±0,11 [#]	93,13±3,25 ^{#^^}
2-я группа (n=29)	9,1±1,06	0,87±0,1	112,42±6,37
Средняя степень (n=22)	12,76±1,43	1,14±0,13	116,4±6,32
Тяжелая степень (n=7)	7,44±0,69 [#]	0,60±0,07 [#]	107,6±5,81

Примечание. # – Достоверность различий по сравнению со средней степенью тяжести процесса (# – $p < 0,05$). ^ – Достоверность различий со 2-й группой (^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей уровня гормонов поджелудочной железы у пациентов 1-й и 2-й групп с одинаковой степенью тяжести течения псориаза показал достоверные различия. При тяжелой степени тяжести между 1-й и 2-й группами также выявлены достоверные отличия между уровнем инсулина и глюкагона.

Таким образом, при одинаковой степени тяжести псориаза состояние инкреторной функции поджелудочной железы больше нарушено в 1-й группе, т. е. при сочетанной патологии (при сочетании псориаза с ХО), чем у больных 2-й группы (только псориазом).

Наряду с этим, была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между индексом PASI и уровнем в сыворотке крови инсулина, С-пептида, глюкагона ($r_s = -0,428$; $r_s = -0,397$; $r_s = -0,523$, $p < 0,05$).

Таким образом, выявленные нарушения инкреторной функции поджелудочной железы у больных обеих групп зависят от тяжести течения кожного процесса. Наиболее выраженный характер этих нарушений приходится на тяжелое течение псориаза, достоверно отличаясь от показателей при средней степени тяжести течения данного дерматоза.

Уровень инсулина, С-пептида, глюкагона в зависимости от длительности псориаза

Изучение уровня панкреатических гормонов в зависимости от продолжительности течения псориаза проводилось у больных 1-й и 2-й группы, которые были подразделены на три подгруппы: подгруппа А – продолжительность псориаза до 5 лет, подгруппа В – от 5 до 10 лет, подгруппа С – свыше 10 лет.

При анализе показателей инкреторной функции поджелудочной железы у больных обеих групп в зависимости от длитель-

ности заболевания (табл. 28) выявлены их различия в подгруппах, причем наиболее глубокие нарушения уровня инсулина, С-пептида и глюкагона были при длительности псориаза более 10 лет (подгруппа С). Так, при сравнении уровня инсулина в подгруппе 1А) с подгруппой 1В (выявлена тенденция к снижению, в подгруппе 1С уровень инсулина достоверно ниже, чем в подгруппе 1А ($p<0,05$). При сравнении уровня С-пептида у больных подгруппы 1А и подгруппы 1С выявлены их достоверные различия ($p<0,05$). Уровень глюкагона у больных псориазом более 10 лет был ниже уровня глюкагона у больных с меньшей длительностью заболевания, достоверно отличаясь от подгруппы 1А ($p<0,05$). Что же касается больных 2-й группы уровень инсулина в подгруппе 2С достоверно ниже, чем в подгруппе 2А ($p<0,05$). При сравнении результатов исследования уровня С-пептида между подгруппой 2А и подгруппами 2В и 2С также выявлены достоверные отличия ($p<0,05$ и $p<0,001$). Уровень глюкагона в подгруппе 2А достоверно выше, чем в подгруппе 2В ($p<0,05$) и подгруппе 2С ($p<0,05$). Таким образом, была выявлена четкая достоверная взаимосвязь снижения уровня гормонов ПЖ при нарастании длительности псориаза.

Таблица 28

Уровень панкреатических гормонов и длительность псориаза

Показатели	Длительность псориаза					
	1-я группа (n=60)			2-я группа (n=40)		
	А n=14	В n=25	С n=21	А n=6	В n=15	С n=19
Инсулин мкЕД/мл	10,15 ±1,41	7,41 ±1,03	5,72 ±0,92*	16 ±1,22#	13,49 ±1,13###	10,5 ±1,08*##
С – пептид нг/мл	1,37 ±0,21	0,81 ±0,15	0,61 ±0,15*	2,03 ±0,16#	1,3 ±0,13*#	1,01 ±0,07*##
Глюкагон пг/мл	123,4 ±7,81	116,73 ±7,01	100,2 ±6,87*	137,2 ±9,02	125,3 ±8,43*	114,7 ±4,24*#

*Примечание. Здесь и далее длительность псориаза: А – до 5 лет, В – от 5 до 10, С – более 10 лет. * – Достоверность различий с подгруппой А (* – $p<0,05$; ** – $p<0,001$). # – Достоверность различий с 1-й группой (# – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$).*

Уровень инсулина в 1-й и 2-й группах в подгруппах с длительностью заболевания до 5 лет достоверно отличался ($p<0,05$). В подгруппах от 5 до 10 лет и свыше 10 лет отличия также выяв-

лены ($p < 0,001$ и $p < 0,01$). Найдено различие уровня С-пептида между больными 1-й и 2-й групп, причем у больных 1-й группы уровень С-пептида был ниже. Достоверный характер эти различия носили при длительности псориаза до 5 лет ($p < 0,05$), от 5 до 10 лет ($p < 0,05$), а также свыше 10 лет ($p < 0,05$). Также выявлено достоверное снижение уровня глюкагона у пациентов 1-й группы при длительности псориаза свыше 10 лет ($p < 0,05$). Подтверждением вышесказанного может служить выявленный в ходе исследований у больных псориазом в сочетании с ХО параллелизм выраженности степени угнетения продукции инсулина, С-пептида, глюкагона и длительности псориаза ($r = 0,536$; $r = -0,48$; $r = -0,515$, $p < 0,01$). Таким образом, доказано более выраженное нарушение инкреторной функции ПЖ в 1-й группе, т. е. при сочетании псориаза и ХО в сравнении со 2-й группой, где были больные только псориазом.

Зависимость уровня панкреатических гормонов от распространенности псориазического процесса

Проведено исследование зависимости уровня панкреатических гормонов от распространенности псориазического процесса. Для проведения этого исследования больные обеих групп были разделены на две подгруппы: с ограниченным процессом и с распространенным процессом.

Таблица 29

Зависимость уровня панкреатических гормонов от распространенности псориазического процесса

Показатель	Распространенность процесса			
	1-я группа		2-я группа	
	Ограниченный (n=14)	Распространенный (n=46)	Ограниченный (n=15)	Распространенный (n=25)
Инсулин, мкЕД/мл	9,93±1,54	5,59±0,7**	15,05±1,42#	11,61±0,8*##
С-пептид, нг/мл	1,32±0,17	0,54±0,17*	1,73±0,11#	1,07±0,13***#
Глюкагон, пг/мл	114±6,3	112,22±7,31	136,7±8,76#	114,64±6,64*

Примечание. * – Достоверность различий с ограниченной формой псориаза (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$). # – Достоверность различий с 1-й группой (# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,001$).

Из таблицы 29 видно, что у больных как 1-й, так и 2-й группы с распространенным процессом уровень гормонов поджелу-

дочной железы наиболее снижен. Так, уровень инсулина у больных основной группы с распространенным процессом составил $5,59 \pm 0,7$ мкЕД/мл, уровень С-пептида – $0,54 \pm 0,17$ нг/мл, уровень глюкагона – $112,22 \pm 7,31$ пг/мл, что отличается от показателей в подгруппе с ограниченным процессом ($9,93 \pm 1,54$ мкЕД/мл, $1,32 \pm 0,17$ нг/мл и $114, \pm 6,3$ пг/мл; $p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно, достоверных различий между уровнем глюкагона не выявлено, но наблюдается тенденция к снижению). В группе сравнения получены аналогичные результаты.

Также получены достоверные различия между подгруппами 1-й и 2-й групп. Таким образом, можно сделать вывод о том, что у больных псориазом в сочетании с ХО с распространенным кожным процессом наиболее страдает инкреторная функция ПЖ.

Влияние длительности хронического описторхоза на уровень панкреатических гормонов у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом

Так как у больных основной группы определялась только средняя интенсивность инвазии описторхисов, нам не удалось оценить влияние интенсивности инвазии паразитов на уровень панкреатических гормонов. Изученное же влияние на уровень панкреатических гормонов длительности описторхоза показало следующее. В зависимости от продолжительности ХО больные основной группы были разделены на две подгруппы: с длительностью ХО до 10 лет (15 больных) и свыше 10 лет (45 больных).

При сопоставлении средних величин уровня инсулина, С-пептида и глюкагона у больных с длительностью хронического описторхоза свыше 10 лет ($9,24 \pm 0,73$ мкЕД/мл, $1,07 \pm 0,09$ нг/мл и $122,64 \pm 6,94$ пг/мл) и до 10 лет ($11,22 \pm 1,47$ мкЕД/мл, $1,35 \pm 0,13$ нг/мл и $136,42 \pm 7,68$ пг/мл) достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). Таким образом, выявить зависимость нарушения инкреторной функции ПЖ от длительности ХО у больных с микст-патологией не удалось – имелось снижение уровня инсулина, С-пептида и глюкагона при давности описторхоза как до, так и после 10 лет инвазии.

3.5.3. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом

Показатели внешнесекреторной функции у больных исследуемых групп

Изучая внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, мы оценивали уровень панкреатических ферментов (амилазы и липазы) в сыворотке крови больных исследуемых групп (рис. 15, 16). Установлено, что уровень амилазы у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп достоверно ниже в сравнении с группой контроля ($p<0,001$). Причем у больных псориазом в сочетании с ХО этот показатель достоверно ниже, чем у больных псориазом без ХО и больных ХО ($p<0,05$ и $p<0,01$). Уровень липазы у пациентов 1-й и 2-й групп достоверно ниже, чем у пациентов 4-й группы ($p<0,01$) и ($p<0,05$). Уровень липазы у пациентов 1-й группы достоверно снижен в сравнении с показателем 2-й группы ($p<0,05$) и 3-й группы ($p<0,01$).

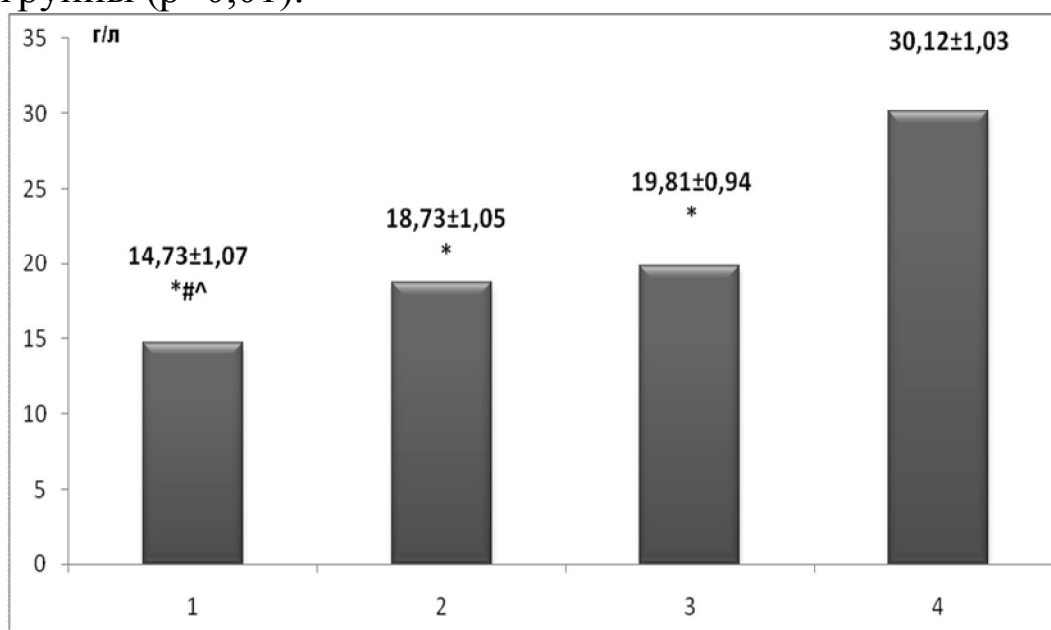


Рис. 15. Уровень амилазы у больных исследуемых групп

*Примечание. 1 – больные 1-й группы; 2 – больные 2-й группы; 3 – больные 3-й группы; 4 – контрольная группа * – Достоверность различий с группой здоровых (* – $p<0,001$). ^ – Достоверность различий с группой больных хроническим описторхозом (^ – $p<0,01$). # – Достоверность различий с группой больных псориазом без описторхоза (# – $p<0,05$).*

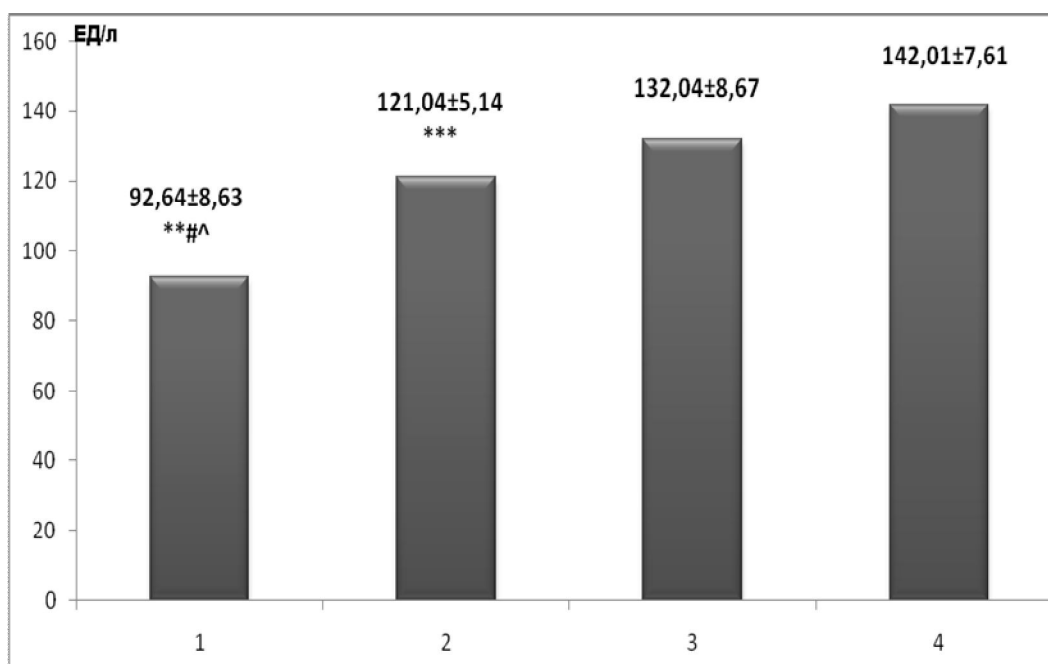


Рис. 16. Уровень липазы у больных исследуемых групп

*Примечание. 1 – больные 1-й группы; 2 – больные 2-й группы; 3 – больные 3-й группы; 4 – контрольная группа. * – Достоверность различий с группой здоровых (** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$). ^ – Достоверность различий с группой больных хроническим описторхозом (^ – $p < 0,01$). # – Достоверность различий с группой больных псориазом без описторхоза (# – $p < 0,05$).*

У больных 1-й группы с наличием клиники хронического панкреатита (40 %) нарушения внешнесекреторной функции в большей степени выражены. Так, уровень амилазы у пациентов с клиникой панкреатита составил $11,64 \pm 0,98$ г/л, а уровень липазы – $83,12 \pm 7,14$ ЕД/л, что достоверно ниже, чем у пациентов без клиники панкреатита ($16,82 \pm 1,15$ г/л, $p < 0,01$ и $107,8 \pm 8,85$ ЕД/л, $p < 0,05$).

3.5.4. Зависимость уровня панкреатических ферментов от стадии, тяжести течения, площади поражения и длительности псориаза, длительности хронического описторхоза

Зависимость уровня амилазы и липазы от стадии псориаза

Оценивая зависимость уровня амилазы и липазы от стадии (прогрессирующая, стационарная) (табл. 30), выявлено, что уровень амилазы у больных основной группы в прогрессирующую стадию псориаза достоверно ниже, чем в стационарную стадию ($p < 0,001$); уровень липазы в прогрессирующую стадию был достоверно ниже, чем в стационарную стадию ($p < 0,001$). Такая же

зависимость выявлена и во 2-й группе: уровень амилазы и липазы в прогрессирующую стадию достоверно ниже, чем в стационарную стадию ($p<0,001$) ($p<0,05$). Исходя из вышеперечисленных данных, можно сделать вывод о том, что уровень панкреатических ферментов зависит от стадии псориаза – в прогрессирующую стадию уровень амилазы и липазы снижен в большей степени, чем в стационарную.

Таблица 30

Уровень амилазы и липазы в зависимости от стадии псориаза у больных 1-й и 2-й групп ($M\pm m$)

Степень тяжести псориаза в группах	Амилаза				Липаза			
	n	Прогрессирующая стадия	N	Стационарная стадия	n	Прогрессирующая стадия	n	Стационарная стадия
1-я группа	45	10,85±0,94	15	18,61±1,2***	45	77,78±7,27	15	107,7±9,12***
2-я группа	29	14,62±0,78	11	22,84±1,32***	29	113,48±3,43	11	128,6±6,85*

Примечание. * – Достоверность различий с прогрессирующей стадией процесса (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$).

Уровень панкреатических ферментов и тяжесть течения псориаза

При сравнительной оценке уровня панкреатических ферментов в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп в зависимости от тяжести течения псориаза выявлено их достоверное различие (табл. 31). У больных псориазом в сочетании с ХО при сравнении уровня панкреатических ферментов у 23 больных со средней степенью тяжести и 22 больных с тяжелой степенью в прогрессирующую стадию болезни уровни амилазы и липазы были достоверно ниже в тяжелую степень тяжести, что свидетельствует о снижении уровня панкреатических ферментов при утяжелении течения псориаза.

Сравнительный анализ показателей внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных 1-й и 2-й групп с одинаковой степенью тяжести течения псориаза показал достоверные различия. Так, при средней степени тяжести псориаза уровень амилазы и липазы в 1-й группе достоверно ниже, чем во 2-й группе ($p<0,01$ и $p<0,001$). При тяжелой степени течения между 1-й и 2-й группами также выявлены достоверные отличия ($p<0,01$; $p<0,001$). Таким образом, при одинаковой степени тяжести уровень панкреатических ферментов наиболее снижен в 1-й

группе, т. е. у больных с микст-патологией, чем у больных только псориазом.

Таблица 31

**Уровень амилазы и липазы в прогрессирующую стадию
псориаза в зависимости от тяжести течения**

Степень тяжести псориаза	Показатель	
	Амилаза, г/л	Липаза, ЕД/л
1-я группа (n=45)	12,85±0,94	88,15±8,14
Средняя степень (n=23)	14,54±1,05^	91,28±8,42^
Тяжелая степень (n=22)	11,16±0,83#^	86,7±7,86##^
2-я группа (n=29)	16,62±0,78	116,48±3,83
Средняя степень (n=22)	18,46±0,91	120,85±4,12
Тяжелая степень (n=7)	14,78±0,65#	112,11±3,46##

Примечание. # – Достоверность различий по сравнению с средней степенью тяжести процесса (# – $p < 0,001$; ## – $p < 0,05$). ^ – Достоверность различий со 2-й группой (^ – $p < 0,001$).

Получена обратная корреляционная связь между индексом PASI с уровнем липазы в сыворотке крови ($r_s = -0,44$, $p < 0,05$).

Таким образом, выявленные нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных 1-й и 2-й групп зависят от тяжести течения кожного процесса. Наиболее выраженный характер этих нарушений приходится на тяжелое течение псориаза, достоверно отличаясь от показателей при средней степени тяжести течения данного дерматоза.

**Зависимость уровня панкреатических ферментов
от длительности течения псориаза**

При анализе показателей экскреторной функции поджелудочной железы у больных 1-й и 2-й групп в зависимости от длительности заболевания выявлены их различия в подгруппах, причем наибольшее их снижение было при длительности псориаза более 10 лет (табл. 32).

Уровень амилазы в подгруппе 1 С достоверно ниже, чем в подгруппе 1 А ($p < 0,01$). При сравнении результатов исследования уровня липазы у больных подгруппы 1А с подгруппой 1 С выявлено их достоверное различие ($p < 0,01$). При сравнении показателей между подгруппами 1 А и 1 В достоверных различий не выявлено, но имеется тенденция к снижению. Что же касается больных 2-й группы, то показатель уровня амилазы у больных психо-

риазом более 10 лет снижен в сравнении с уровнем амилазы у больных с меньшей длительностью заболевания ($p<0,001$), а уровень амилазы в подгруппе 2 А достоверно выше, чем в подгруппе 2 В ($p<0,05$).

Таблица 32

Уровень панкреатических ферментов и длительность течения псориаза

Длительность псориаза		Показатель	
		Амилаза, г/л	Липаза, ЕД/л
1-я группа	А (n=14)	16,98±1,56 #	109,53±5,34#
	В (n=25)	14,53±0,93##	96,4±4,7##
	С (n=21)	12,68±0,72**#	72±5,35**###
2-я группа	А (n=6)	23,21±1,27	130,6±5,86
	В (n=15)	18,64±0,96*	120±5,13
	С (n=19)	15,3±0,92***	112,5±4,43*

Примечание. * – Достоверность различий с подгруппой А (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$). # – Достоверность различий со 2-й группой (# – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$).

При сравнении уровня липазы у больных псориазом между подгруппой А и подгруппой В наблюдается тенденция к снижению, а в сравнении с подгруппой С выявлены достоверные отличия ($p<0,05$). Таким образом, была выявлена достоверная взаимосвязь снижения уровня амилазы и липазы при нарастании длительности псориаза. Уровень амилазы в 1-й и 2-й группах в подгруппах до 5 лет достоверно отличался ($p<0,05$). В подгруппах от 5 до 10 лет отличия также были выявлены ($p<0,01$).

При длительности псориаза свыше 10 лет в подгруппе 1 С уровень амилазы был достоверно ниже, чем в подгруппе 2 С ($p<0,05$). Найдено различие в снижении уровня липазы между больными 1-й и 2-й групп. Достоверный характер эти различия носили при длительности псориаза до 5 лет ($p<0,05$), от 5 до 10 лет ($p<0,01$), а также свыше 10 лет ($p<0,001$). Таким образом, доказано, что у больных основной группы, т. е. при микст-заболевании, происходит наибольшее снижение уровня панкреатических ферментов, чем во 2-й группе, больных только псориазом без описторхоза, что подтверждает значимость описторхозной инвазии в нарушении внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Отмечена связь между глубиной внешнесекре-

торной недостаточности: продукции амилазы и липазы с длительностью псориаза ($r=-0,41$; $r=-0,47$, $p<0,05$).

Зависимость уровня панкреатических ферментов от распространенности псориаза

Для проведения исследования зависимости уровня панкреатических ферментов от площади поражения кожного покрова при псориазе все больные были разделены на две подгруппы: с ограниченным процессом и с распространенным процессом.

Из таблицы 33 видно, что у больных как 1-й, так и 2-й группы с распространенным процессом уровень панкреатических ферментов наиболее снижен. Уровень амилазы и липазы у больных основной группы с распространенным процессом достоверно ниже, чем у пациентов с ограниченным процессом ($p<0,05$).

Таблица 33

Зависимость уровня амилазы и липазы от распространенности псориаза

Показатель	Распространенность процесса			
	1-я группа		2-я группа	
	Ограниченный (n=14)	Распространенный (n=46)	Ограниченный (n=15)	Распространенный (n=25)
Амилаза, г/л	17,11±1,16#	12,35±0,98*##	20,35±1,16	17,11±0,94*
Липаза, ЕД/л	105,7±9,15#	79,61±6,59*##	129,2±5,81	113,38±4,47*

Примечание. * – Достоверность различий с ограниченной формой псориаза (* – $p<0,05$). # – Достоверность различий с 2-й группой (# – $p<0,05$; ## – $p<0,01$).

В группе сравнения получены аналогичные результаты. Также получены достоверные различия между подгруппами 1-й и 2-й групп. Так, во 2-й группе у пациентов с ограниченным процессом уровень амилазы и липазы был достоверно выше, в сравнении с уровнем ферментов при таком же распространении в 1-й группе ($p<0,05$). При увеличении распространенности процесса уровень амилазы и липазы еще больше снижался – в 1-й группе (при микст-патологии) ($p<0,01$; $p<0,001$).

Таким образом, можно сделать вывод, что наибольшее снижение ферментов ПЖ происходит у больных псориазом в сочетании с ХО с большей распространенностью псориатического процесса.

3.5.5. Протеолитическая способность и амилолитическая активность поджелудочной железы у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом

Протеолитическую способность ПЖ оценивали по РАВА-тесту.

Таблица 34

Показатели экскреторной функции поджелудочной железы у больных исследуемых групп (M±m)

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=30)	4-я группа (n=15)
РАВА-тест, %	37,12±4,11**#	59,25±3,12	43,27±4,11**	62,31±5,28
Потери жира с калом (Метод Камера), г/сут	10,13±0,41*#^	7,08±0,25*	4,84±0,20*	2,5±0,04
Мочевая экскреция Д-ксилозы, г/5 ч	0,93±0,02*^#	1,18±0,01*	1,3±0,04*	1,66±0,02

Примечание. * – Достоверность различий с группой здоровых (* – $p<0,001$; ** – $p<0,01$). ^ – Достоверность различий с группой больных хроническим описторхозом (^ – $p<0,001$). # – Достоверность различий с группой больных псориазом без описторхоза (# – $p<0,001$).

Как видно из таблицы 34, процент мочевой экскреции парааминобензойной кислоты достоверно ниже у больных псориазом в сочетании с ХО в сравнении с группой здоровых лиц ($p<0,01$) и у больных ХО ($p<0,01$), причем у больных псориазом в сочетании с ХО достоверно ниже, чем у больных псориазом без ХО ($p<0,001$), что является подтверждением нарушения протеолитической активности ПЖ у больных псориазом в сочетании с ХО. Получена обратная корреляционная связь между индексом PASI с уровнем мочевой экскреции парааминобензойной кислоты ($r_s=-0,53$, $p<0,05$).

Протеолитическая способность была больше нарушена у больных 1-й группы с наличием клиники хронического панкреатита (40 %). Процент мочевой экскреции ПАБК у пациентов с клиникой панкреатита составил $31,44\pm3,64$ %, что достоверно ниже, чем у пациентов без клиники панкреатита ($45,15\pm4,85$ %, $p<0,05$).

По данным качественного копрологического исследования выявлены такие копрологические симптомы, как креаторея, стеаторея и амилорея, сопровождающиеся наличием йодофильной

микрофлоры, что свидетельствует о наличии синдрома недостаточности панкреатического переваривания.

О степени стеатореи судили по величине потери жира с калом по методу Van de Kamer. Стеаторея по методу Камера выявлена у больных всех исследуемых групп, статистически значимо превышая показатели в группе здоровых лиц. Причем стеаторея в группе больных псориазом в сочетании с ХО была достоверно более выражена, чем в группах больных псориазом без описторхоза и больных ХО ($p < 0,001$). Установлена положительная корреляционная взаимосвязь индекса PASI с величиной потери жира по методу Камера ($r_s = 0,463$, $p < 0,05$).

Для уточнения панкреатического генеза стеатореи всем больным параллельно проводили пробу с D-ксилозой. Мочевая экскреция D-ксилозы была снижена у больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно, что говорит о наличии синдрома мальабсорбции. Следовательно, имеет место сочетанное поражение ПЖ и тонкой кишки с нарушением их функций.

3.5.6 Влияние дегельминтизации на клинко-функциональное состояние поджелудочной железы у больных псориазом

в сочетании с хроническим описторхозом

Установлено, что нарушение клинко-функционального состояния поджелудочной железы наиболее выражено у больных псориазом в сочетании с ХО, чем у больных псориазом без инвазии описторхисов. Поэтому представлялось важным оценить влияние дегельминтизации на показатели инкреторной и внешнесекреторной функций ПЖ у больных с микст-патологией.

Как видно из представленных в таблице 35 данных, средний уровень инсулина достоверно повысился после дегельминтизации ($p < 0,05$). Сравнительный анализ уровня глюкагона показал достоверное повышение этого гормона у обследуемых больных после проведения дегельминтизации ($p < 0,05$). Уровень С-пептида после дегельминтизации также достоверно превышал уровень этого гормона до проведения дегельминтизации ($p < 0,05$).

Таблица 35

Динамика показателей инкреторной функции поджелудочной железы у больных псориазом на фоне хронического описторхоза через 12 месяцев

Исследуемая группа	Инсулин, мкЕД/мл	Глюкагон, пг/мл	С-пептид, (нг/мл)
Исходные данные (n=43)	7,21±1,15 [^]	101,6±6,23 [^]	0,93±0,17 [^]
После дегельминтизации (n=43)	11,05±1,22* [^]	118,11±5,13* [^]	1,26±0,21* [^]
Здоровые лица (n=15)	15,6±1,57	138,9±8,72	2,06±0,27

Примечание. * – Достоверность различий с исходными показателями (* – $p < 0,05$). [^] – Достоверность различий с показателями здоровых лиц ([^] – $p < 0,05$).

Таким образом, нами выявлено, что степень выраженности изменений инкреторной функции поджелудочной железы имела отрицательную динамику в течение 12 месяцев персистенции описторхозной инвазии в отличие от гельминтологически излеченных больных, у которых наблюдалась стабилизация псориазического процесса.

Что же касается внешнесекреторной функции поджелудочной железы, то уровень ферментов ПЖ (амилазы и липазы) у больных после дегельминтизации достоверно превышает аналогичные показатели до проведения дегельминтизации ($p < 0,05$) (табл. 36).

Таблица 36

Динамика показателей внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных псориазом на фоне хронического описторхоза через 12 месяцев

Исследуемая группа	Амилаза, г/л	Липаза, ЕД/л	РАВА-тест, %	Потери жира с калом (Метод Камера), г/сут	Мочевая экскреция Д-ксилозы, г/5 ч
Исходные данные (n=43)	14,12±1,07 [^]	93,52±8,63 [^]	34,0±3,72 [^]	11,56±0,54 [^]	0,91±0,11 [^]
После дегельминтизации (n=43)	21,23±1,46* [^]	118,3±6,23* [^]	45,65±4,63* [^]	6,34±1,12* [^]	1,24±0,02* [^]
Здоровые лица (n=15)	30,12±1,03	142,01±7,16	62,31±5,28	2,5±0,04	1,66±0,02

Примечание. * – Достоверность различий с исходными показателями (* – $p < 0,05$). [^] – Достоверность различий с показателями здоровых лиц ([^] – $p < 0,05$).

Как видно из представленных данных, экскреторная недостаточность ПЖ по величине стеатореи, выявленной методом Камера, имела достоверно более низкие показатели потери жира с калом после курса антигельминтной терапии у обследованных больных ($p < 0,05$). Уменьшилась выраженность степени синдрома мальабсорбции у пациентов после антигельминтной терапии, что подтверждается увеличением мочевой экскреции Д-ксилозы ($p < 0,05$). Протеолитическая активность ПЖ у больных повышалась после дегельминтизации, что подтверждалось достоверным повышением процента мочевой экскреции ПАБК (РАВА-тест) ($p < 0,05$).

Таким образом, дегельминтизация больных псориазом в сочетании с ХО способствует улучшению внешнесекреторной функции поджелудочной железы, что положительно сказывается на показателях полостного пищеварения ЖКТ и уменьшении синдрома мальабсорбции.

Глава 4

СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

4.1. Синдром эндогенной интоксикации и роль детоксикационных систем организма в патогенезе псориатической болезни

С медицинской точки зрения, хронические распространенные дерматозы в настоящее время принято относить к сложным мультифакториальным, полигенным заболеваниям [Скрипкин Ю. К., 1999]. Решающую роль в патогенезе псориаза играет формирующийся дисбаланс иммунной системы организма, включающий активацию Т-лимфоцитов, их миграцию в кожу, выброс воспалительных цитокинов и хемокинов, образование аутоантител в ответ на повреждение кератиноцитов, накопление токсических метаболитов в коже и биологических средах организма [Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М., 2005; Довжанский С. И., Пинсон И. Я., 2006]. Некоторые авторы не ограничиваются изучением локальных процессов, а ищут и находят доказательства того, что псориаз – это локальное проявление системного псориатического процесса [Балтабаев М. К., Хамидов Ш. А., Валиханов У. А., Хамидов Ф. Ш., 2005; Ritchlin C. T., 2000; Zaba L. C., Cardinale I., Gil-leaudeau P. et al., 2007].

В этой связи иммунные аутоагрессивные нарушения и глубокие сдвиги обмена веществ при псориазе целесообразно изучать в рамках проблемы эндогенного токсикоза. Являясь универсальным по своей сути, синдром эндогенной интоксикации способен оказывать негативное влияние на течение псориатического процесса и качество жизни пациентов. Исследованиями Т. В. Копыловой установлено, что при гиперпролиферативных процессах в коже эндогенная интоксикация проявляется тотальным увеличением в плазме крови всех составляющих спектра МСМ, также

обнаружено, что спектр молекул средней массы, экстрагированных из измененного эпидермиса, отличается от спектра МСМ плазмы крови преимущественным содержанием продуктов нуклеопротеидного обмена. Это отражает процессы неспецифического протеолиза в очаге повреждения и создает условия для накопления в организме определенных олигопептидов токсического характера [Копытова Т. В., 2007](рис. 17). В связи с этим комплексное изучение синдрома эндогенного токсикоза при псориазе представляется вполне оправданным [Глыбочко Г. Х., Свистунов А. А., 2006; Свистунов А. А., Глыбочко Г. Х., 2006].

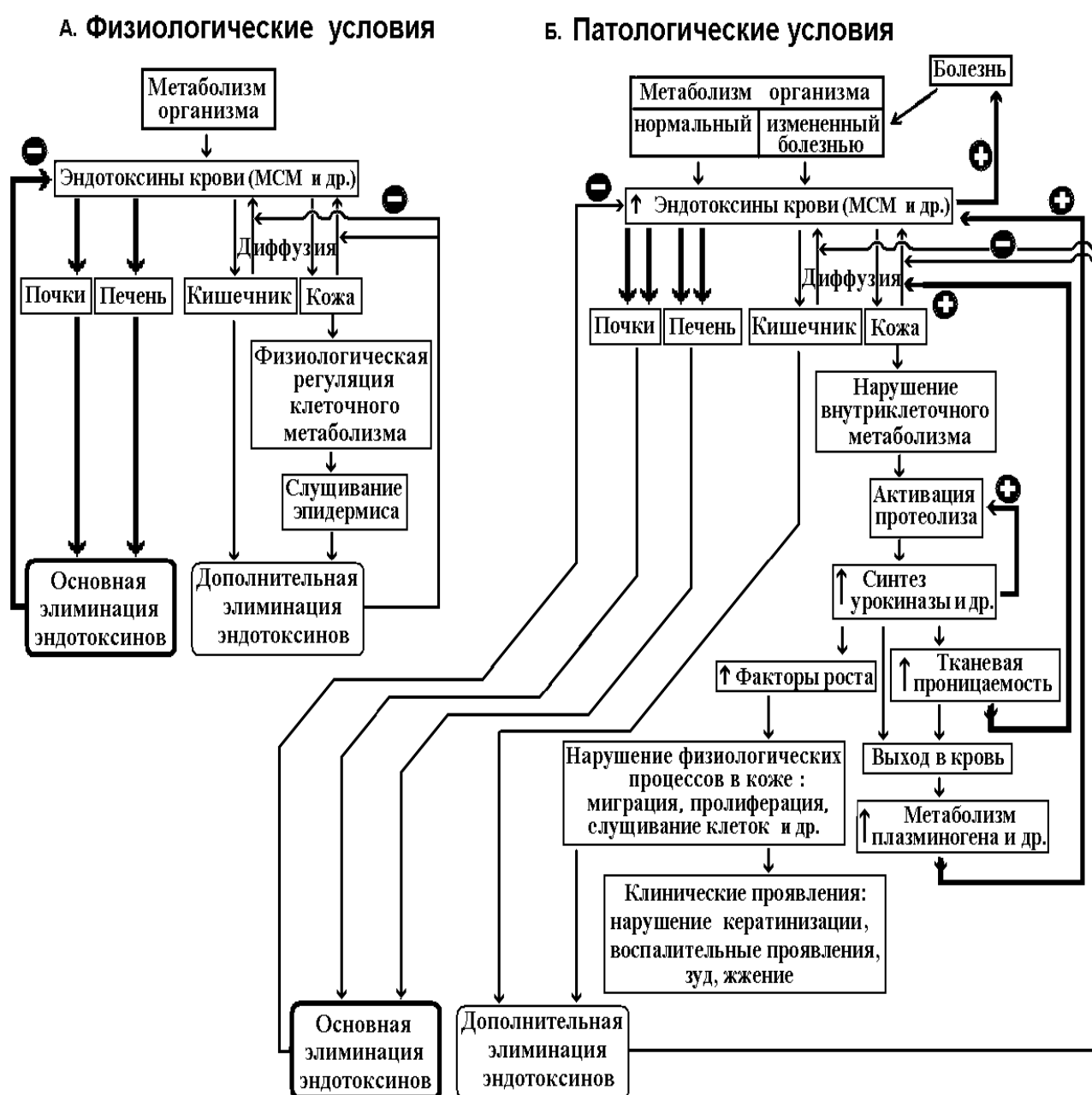


Рис. 17. Возможные механизмы развития эндогенной интоксикации при дерматозах (Копытова Т. В., 2007)

Эндогенная интоксикация (ЭИ) характеризуется появлением в тканях и биологических жидкостях организма избытка метаболитов нормального или измененного обмена веществ, продуктов жизнедеятельности бактерий и др. ЭИ может быть результатом большой антигенной нагрузки, специфических и неспецифических биохимических реакций, нарушения физиологических процессов анаболизма и катаболизма и др., что в совокупности с клиническими проявлениями формирует эндотоксикационный синдром [Габриэлян Н. И., Липатова В. И., 1984; Малахова М. Я., 2000].

Можно условно выделить несколько механизмов эндогенной интоксикации, включающих в себя: избыточную продукцию эндогенных токсических продуктов, резорбцию токсических веществ, нарушение выделения эндогенных токсических продуктов из организма естественными органами детоксикации [Дьяченко П. К., Желваков Н. М., 1987; Оболенский С. В., Малахова М. Я., Ершов А. Л., 1991; Малахова М. Я., 1995; Карпищенко А. И., 1997]. При различных заболеваниях ЭИ может определять, обострять и усугублять течение основного заболевания [Малахова М. Я., 2000].

К эндотоксинам относят продукты естественного обмена в высоких концентрациях, активированные ферменты, медиаторы воспаления и другие биологически активные вещества, класс среднемолекулярных веществ разной природы, перекисные продукты, разнородные по составу ингредиенты нежизнеспособных тканей, агрессивные компоненты комплемента, бактериальные экзо- и эндотоксины. В состав данной группы веществ входят как низкомолекулярные метаболиты (мочевая кислота, мочевины, креатинин, производные нуклеотидов), так и белковые молекулы размером до 5 000 Д [Химкина Л. Н., 2003; Копытова Т. В., 2007]. Повышение концентрации токсических веществ в организме связано с формированием синдрома полиорганной недостаточности, при котором системы детоксикации и регуляции гомеостаза, в свою очередь, подвергаются токсическому повреждению. С другой стороны, развившийся эндотоксикоз становится основным механизмом, поддерживающим метаболические нарушения, что способствует образованию «порочного круга», опасного для здоровья [Яковенко Э. П., 2005].

Клиническими критериями для определения степени ЭИ являются: степень нарушения гемодинамики, функций ЦНС, наличие дыхательной недостаточности, снижение диуреза, рефрактерность к проводимой терапии, наличие признаков полиорганной недостаточности [Дьяченко П. К., Желваков Н. М., 1987; Оболенский С. В., Малахова М. Я., Ершов А. Л., 1991].

Для оценки тяжести ЭИ с помощью лабораторных методов используют: содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) на эритроцитах и в плазме [Беляков Н. А., 1994], содержание олигопептидов плазмы, связывающую способность альбумина и активность НАДН-алкогольдегидрогеназы сыворотки крови [Коркоташвили Л. В., Переслегина И. А., Шабунина Е. И., 2006]. Молекулы средней массы отражают накопление водорастворимых токсических продуктов, связывающая способность альбумина – накопление гидрофобных токсинов, способных связываться с альбумином, НАДН–АДГ – метаболизм токсических соединений [Гирш А. О., Малков О. А., 2005; Гирш А. О., Долгих В. Т., 2006].

К ВНиСММ относят небелковые катаболические и анаболические вещества любой природы (мочевина, креатинин, глюкоза, органические и жирные кислоты, фосфолипиды и их дериваты, продукты окисления, промежуточного метаболизма и т. д.), их концентрация поддерживается в организме на постоянном и индивидуальном уровне, а распределяются они в крови между белками-носителями и гликокаликсом эритроцитов [Добротина Н. А., Анненкова А. Б., Копытова Т. В., Химкина Л. Н., 2005].

Методика определения содержания ВНиСММ состоит в осаждении крупномолекулярных частиц плазмы крови и эритроцитов раствором ТХУ и регистрацией спектральной характеристики водного раствора супернатанта в зоне длин волн от 238 до 300 нм. Регистрация спектра в данной зоне ультрафиолетовой части позволяет произвести комплексную оценку токсичных продуктов и более 200 наименований веществ, образующихся при нормальном и нарушенном метаболизме [Малахова М. Я., 1995; Титов В. Н., 2004]. Общий спектр МСМ по характеру вошедших в него веществ условно делится на две части: катаболическую и анаболическую.

Согласно М. Я. Малаховой (1998), наибольшую информативную значимость в оценке уровня ЭИ имеет катаболическая

часть – диапазон от 242 до 258 нм. Она включает продукты катаболизма белковых молекул и такие низкомолекулярные метаболиты, как мочевины, креатин, креатинин, мочевая кислота, продукты пуринового обмена и др., а также нуклеотиды и их производные – метаболиты обмена нуклеопротеидов. Преимущественное повышение количества катаболических продуктов является одной из стадий развития ЭИ. Анаболическая часть спектра МСМ регистрируется в диапазоне длин волн 258–298 нм и включает, в основном, фрагменты белковых молекул, содержащие ароматические аминокислоты, пуриновые и пиримидиновые основания и их производные, метаболиты орнитинового цикла и др.

На фоне эндотоксикоза нередко выявляются анемия, изменения среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, готовности их к разрушению, изменение поверхностной архитектоники эритроцитов [Гончар-Зайкин А. П., Гончар-Зайкина Г. М., 2000]. Другим важным критерием синдрома ЭИ является уровень нейтрофильного лейкоцитоза и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), предложенного в 1941 г. Я. Я. Кальф-Калифом [Гирш А. О., Долгих В. Т., Мальков О. А., Лукач В. Н., 2006], его уровень коррелирует с другими маркерами эндотоксикоза [Тропина И. В., 2007].

Накопление токсических продуктов в органах и тканях локально, в первичном патологическом очаге с гиперергической воспалительной реакцией соответствует первой фазе эндотоксикоза. Для второй фазы эндотоксикоза характерна токсемия. Третья (терминальная) фаза эндотоксикоза характеризуется клиническими проявлениями синдрома полиорганной недостаточности в результате повреждения эфферентных органов и систем [Карпищенко А. И., 1997]. Известно, что основным фактором угнетения иммунореактивности является длительно существующий эндотоксикоз, и чем более выражен эндотоксикоз, тем более угнетается иммунный статус организма [Дибиров М. Д., Манушарова Р. А., Черкезов Д. И., 2007].

Следует отметить, что вопросы диагностики и терапевтической коррекции ЭИ разрабатываются преимущественно в нашей стране, и в основном в клинических дисциплинах, в которых наблюдается острое развитие процесса (нефрология, хирургия острых состояний, медицина катастроф и т. д.). Разработаны общие подходы к выявлению ЭИ, выделены классы эндотоксинов, пока-

зана их мембрано-деструктивная и иммуномодулирующая роль [Утц С. Р., 1989; Малахова М. Я., 1995]. Между тем на сегодняшний день сам термин «эндотоксикоз», как и критерии его диагностики, отсутствуют в согласительных документах различных международных медицинских обществ. Эксперты Российской Ассоциации Специалистов по Хирургическим Инфекциям не сочли необходимым выполнение оценки тяжести состояния при сепсисе, используя концентрацию веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме артериальной и венозной крови, эритроцитах, моче как критерий ЭИ [The Surviving Sepsis Campaign-guidelines for management of severe Sepsis and septic shock: background, Recommendation, and discussion from an evidence-based Review W., 2004].

Существенно меньшее внимание уделяется скрытым, транзиторным токсемиям, которые оказывают усугубляющее действие на течение основного патологического процесса. Проведенные ранее исследования [Добротина Н. А., 2000; Химкина Л. Н., 2003] показали, что при хронических дерматозах образование токсинов не имеет лавинообразного характера и основные признаки ЭИ менее выражены по сравнению с острыми процессами (хирургические, сепсис, гепатиты и др.), маскируясь различными проявлениями измененной кожи.

В литературе появляется все больше публикаций о роли синдрома эндотоксикоза в патогенезе псориаза [Никулин Н. К., Химкина Л. Н., Копытова Т. В., Пантелеева Г. А., 2006; Глыбочко Г. Х., 2007; Копытова Т. В., 2007]. Данные В. И. Сидельниковой и др. (1998) свидетельствуют о том, что циркулирующие в крови эндотоксины способны блокировать рецепторный аппарат клетки и приводить к фармакорезистентности, с чем, возможно, связана фармакоустойчивость дерматозов в последнее время [Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А., 2000; Глыбочко Г. Х., Свистунов А. А., 2006]. Обнаружено, что при псориазе снижена активность глутатионтрансферазы (ГТФ) в плазме и отмечается тенденция к снижению ее в эритроцитах крови, т. е. имеет место недостаточная активность ферментов биотрансформации, вырабатываемых печенью, что может явиться причиной замедленной утилизации эндотоксинов и накопления их в крови [Никулин Н. К., Химкина Л. Н., Копытова Т. В., Пантелеева Г. А., 2006].

У пациентов с псориазом выявляется повышение сорбционной емкости эритроцитов, как компенсаторного механизма для перераспределения эндотоксинов между плазмой и эритроцитами, так как сорбирование метаболитов эритроцитами и перенос нагруженных эритроцитов по кровяному руслу к органам естественной детоксикации имеет немаловажное значение среди механизмов биотранспорта эндотоксинов [Гончар-Зайкин А. П., Гончар-Зайкина Г. М., 2000; Малахова М. Я., 2000].

При псориазе в составе МСМ измененного эпидермиса наблюдается увеличение количества продуктов клеточного распада. Можно предположить, что образующиеся в патологическом эпидермисе несвойственные здоровому организму МСМ (в виде коротких пептидов) проникают в кровь и в дальнейшем провоцируют метаболические нарушения за счет встраивания в биомолекулы или блокирования клеточных рецепторов [Копытова Т. В., 2007].

Проведенные Т. В. Копытовой серии экспериментов позволяют заключить, что при дерматозах развиваются процессы эндогенной интоксикации с формированием пула веществ низкой и средней молекулярной массы (МСМ). «Дерматологические» МСМ имеют общебиологические свойства, характерные для МСМ, образующихся при других патологических состояниях (уремических, ожоговых, ишемических, септических и др.), но, включаясь в каскад реакций межклеточного обмена, специфически влияют на изменение гомеостаза организма [Копытова Т. В., 2008]. Так, некоторые авторы считают, что при гиперпролиферативных заболеваниях слущивание эпидермиса является одним из компенсаторных процессов избавления организма от эндотоксинов, который реализуется активизацией внутриклеточных протеолитических процессов, среди которых усиление синтеза в кератиноцитах урокиназы – основного регулятора внеклеточного протеолиза – приводят к высвобождению этого фермента из клеток [Добротина Н. А., 2000; Копытова Т. В., 2007].

Установлено, что в здоровой коже нет рецепторов к урокиназе, а при псориазе они выявляются и в эндотелии, и в лейкоцитах [Дибиров М. Д., Манушарова Р. А., Черкезов Д. И., 2007]. Продукция тканевой урокиназы запускает каскад реакций, в том числе по механизмам обратной положительной связи, которые являются основой для прогрессирования и хронизации болезней

[Добро́тина Н. А., Химкина Л. Н., Копытова Т. В., Анненкова А. Б., 2006]. Клинически это проявляется пролиферацией эпидермиса. Известно, что индуцирование пролиферации происходит посредством протеинкиназного фосфорилирования белков [Добро́тина Н. А., 2000]. Кроме этого урокиназа увеличивает тканевую проницаемость для многих субстратов. В результате концентрация эндотоксинов становится выше по сравнению с ожидаемой. Все это создает условия для появления замкнутых патофизиологических циклов с обратной положительной связью, которые поддерживают персистирование деструктивных процессов [Химкина Л. Н., 2003]. Ряд авторов рассматривает длительно существующее поражение кожи как фактор, способный вызвать нарушение деятельности печени с последующим развитием порочного круга «кожа – печень – кожа» [Скрипкин Ю. К., 1999, 2006].

Роль систем детоксикации при псориазе описана ранее [Короткий Н. Г., Песляк М. Ю., 2005], болезни печени и/или почек усугубляют течение псориаза и осложняют его лечение. В работе [Gyurcsovics K., Bertok L., 2003] отмечено осложнение течения псориаза у пациентов, имеющих проблемы с функцией желчного пузыря. Хроническая эндотоксинемия при псориазе [Гараева З. Ш., 2005] может приводить к функциональным нарушениям в работе печени и почек, тяжесть которых зависит от ее уровня и длительности, а также от наличия сопутствующих заболеваний [Матусевич С. Л., Кунгуров И. В., Филимонкова Н. Н., Герасимова Н. М., 2000].

Обращает на себя внимание частая ассоциация псориаза с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени и желчных путей, частота которой составляет, по некоторым данным, около 30 % от всех больных псориазом и 80 % от всех сопутствующих соматических заболеваний [Матусевич С. Л., Кунгуров И. В., Филимонкова Н. Н., Герасимова Н. М., 2000]. Из сопутствующих заболеваний у большинства больных констатируется патология ЖКТ и ГБС в виде гастритов, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, дискинезии желчевыводящих путей, жирового гепатоза и других состояний. Результаты других исследований показывают, что патология ЖКТ отмечается более чем у 81 % больных псориазом [Брацихина Н. Г., 2007] и достигает до 95 % при тяжелых формах заболевания [Звягинцева Т. Д., Шар-

город И. И., Мирзоев Л. А., Чернобай А. И., Сергиенко Е. И., 2000].

Ж. В. Рудковской были обследованы дети с псориазом, среди сопутствующих заболеваний ЖКТ наиболее часто (72 %) встречалась дискинезия желчевыводящих путей [Рудковская Ж. В., 2003]. К. Gyurcsovics., L. Bertok, (2003) проверили гипотезу о том, что дефицит желчных кислот повышает объем поступления LPS из кишечника в кровь и тем самым усугубляет состояние псориаза. Тестовая группа из 551 пациента с псориазом принимала орально дегидрохоловую кислоту. По завершении лечения у 78,8 % больных исчезли клинические проявления, у остальных наблюдалось значительное улучшение. Контрольная группа с псориазом получала обычную терапию, по завершении которой только 24,9 % пациентов стали бессимптомными. В работе (289) получены аналогичные результаты после 5—12-месячного ежедневного приема урсодезоксихолевой кислоты.

Обнаружена корреляция между снижением содержания ЖК в желчи и повышением уровня ЖК в сыворотке крови. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении энтерогепатической циркуляции ЖК, явлениях холестаза и диффузного поражения паренхимы печени у больных псориазом, диагностика которых ранее не выявляла патологию гепатобилиарной системы [Матусевич С. Л., Кунгуров И. В., Филимонкова Н. Н., Герасимова Н. М., 2000].

У больных с осложненными формами (эритродермия, артропатия) ГХ-ЖК в периферической крови (как до, так и после лечения) практически не была обнаружена. По-видимому, это характеризует более серьезные, чем при обычном псориазе, нарушения в процессах формирования пула ЖК в печени. После проведения комплексной гепатотропной терапии было обнаружено снижение фракций свободных ЖК в сыворотке крови, сочетающееся с положительной динамикой заболевания – регрессом псориазных элементов, уменьшением зуда в очагах [Балтабаев М. К., Хамидов Ш. А., Валиханов У. А., Хамидов Ф. Ш., 2005].

На фоне этого дисбиоз различной степени выраженности отмечен почти у 100 % пациентов с заболеваниями ЖКТ и может способствовать развитию целого ряда заболеваний, не связанных с пищеварением, – экземы, бронхиальной астмы, сахарного диабета, общей интоксикации, аллергии, иммунодефицита, остеонхондроза и рахита (как следствие плохого усвоения минеральных

веществ) [Бондаренко В. М., Грачева Н. М., Мацулевич Т. В., 2003; Владимиров В. В., Владимирова Е. В., 2006].

Очень интересными представляются данные М. Ю. Песляк, которым на основании обзорно-аналитического исследования результатов экспериментальных и теоретических работ по изучению этиологии и патогенеза псориазической болезни сформулирована новая модель патогенеза псориаза – кожного проявления системного псориазического процесса. Модель предполагает решающую роль повышенной проницаемости тонкого кишечника для бактериальных продуктов и колонизации его стенок бета-гемолитическими стрептококками и грамотрицательными эндотоксин-производящими бактериями. Внутренний порочный цикл системного псориазического процесса поддерживается нарушением производства и/или циркуляции желчных кислот [Короткий Н. Г., Песляк М. Ю., 2005; Песляк М. Ю., 2009]. По мнению автора, в будущем лечение псориазической болезни будет направлено не на косметическую и/или противовоспалительную коррекцию локальных проявлений, а на устранение и/или снижение действия первопричин, т. е. в большинстве случаев сводится к лечению дисфункций кишечника.

Эндотоксинемия может возникнуть при любых инфекциях и стать причиной целого ряда системных заболеваний, но не становится причиной возникновения псориаза. LPS-нагрузка на фагоциты влияет на объем и состав F-контента (SP8) и, как следствие, на объем и ассортимент выделяемых цитокинов после возможного снятия толерантности в тканях, в том числе за счет синергии между LPS и PG [Wistrom J., Norrby S. R., Myhr E. E. B. et al., 2001]. Однако сама по себе LPS-нагрузка не может обеспечить локальный псориазический процесс, поэтому в предлагаемой модели патогенеза LPS играет усугубляющую роль. В работе З. Ш. Гараевой (2005) предложена комплексная методика, включающая, помимо стандартных назначений, специфические, учитывающие состояние АЭИ и кишечной микрофлоры. Средняя длительность ремиссии после комплексной методики (по сравнению со стандартной) увеличилась с 6 месяцев до 1,5 лет.

Важнейшими функциями печени являются метаболическая, депонирующая, барьерная, экскреторная и гомеостатическая. Клетки печени занимают центральное место в реакциях промежуточного метаболизма, оправдывая функцию «живой лаборатории»

нашего организма. Только согласованная работа всех регуляторных элементов на всех уровнях – от гепатоцита до желчного пузыря обеспечивает нормальное функционирование гепатобилиарной системы. Неблагополучие на каком-либо уровне регуляции является фактором риска развития гепатобилиарной недостаточности, особенно внешнесекреторной функции печени, т. е. билиарной недостаточности. Нарушение энтерогепатической циркуляции может являться следствием ослабления печеночных функций экстракции и конъюгации ЖК из портального кровотока. В результате часть ЖК постоянно попадает в периферический кровоток, а пул ЖК сокращается, если возможности печени по генерации ЖК ограничены. Как следствие – в желчном пузыре хронически формируется желчь с пониженным содержанием ЖК. Избыток ЖК в крови может быть токсичен для тканей, в физиологических условиях не соприкасающихся с ними, вызывать повышение проницаемости мембран и местное воспаление. Производные холановой кислоты могут нарушать целостность стенок кровеносных сосудов, повышать их проницаемость и расширять просветы сосудов сосочкового слоя дермы (т. е. влиять на темп поступления фагоцитов в ткани) [Матусевич С. Л., Кунгуров И. В., Филимонкова Н. Н., Герасимова Н. М., 2000; Балтабаев М. К., Хамидов Ш. А., Валиханов У. А., Хамидов Ф. Ш., 2005].

Избыточная концентрация желчи в гепатоцитах приводит к печёночным и системным нарушениям, при этом важнейшая роль принадлежит повреждающему действию как токсичных, так и повышенного уровня нормальных желчных кислот, которые вызывают повреждение мембран гепатоцитов, митохондрий, блокаду синтеза АТФ, накопление цитозольного кальция, а также свободных радикалов. Свободные радикалы запускают активацию каспаз, что в конечном итоге ведёт к апоптозу клеток билиарного эпителия.

Практически при любой патологии и любом неблагоприятном (стрессовом) воздействии на организм активируются процессы свободнорадикального окисления, что приводит к накоплению токсических веществ, которые относят к эндотоксинам. Повышение в сыворотке крови содержания продуктов ПОЛ, а также увеличение активности ферментов детоксикации активных форм кислорода являются неспецифическими тестами эндотоксикоза. Продукты распада липидов (альдегиды, диальдегиды, эпоксиды)

оказывают повреждающее действие на различные структуры клетки, белки, нуклеиновые кислоты и другие структуры, следовательно, являются эндопатогенами. Перекисное повреждение белковых веществ приводит к их деградации и образованию токсических фрагментов [Титов В. Н., 2004].

При сочетании псориаза с патологией кишечника, особенно в условиях повышения транслокации бактерий, выраженность синдрома ЭИ значительно усиливается за счет поступления в организм продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Дефицит желчных кислот и, как следствие, транслокация эндотоксинов через кишечные стенки может играть роль в патогенезе псориаза. При нормальных условиях желчные кислоты действуют как детергенты (физико-химическая защита) и могут защитить организм от кишечных эндотоксинов, расщепляя их в нетоксичные фрагменты и таким образом предотвращая последующее выделение цитокинов [Gyurcsovics K., Bertok L., 2003].

В результате проникновения в клетки кишечника микробной флоры происходит нарушение обменных процессов, вызванное появлением в них эндотоксина – липополисахарида (ЛПС). А приводит к активации протеолитических систем, нарушению проницаемости лизосомальных и клеточных мембран, проникновению в лимфу и кровь продуктов патологического метаболизма, среди которых регуляторные пептиды (биогенные амины), фрагменты ЛПС, рецепторы к нему, липиды и белки мембран и др. [Копытова Т. В., 2007].

В настоящее время существует термин «бактериальные модулины», как класс факторов вирулентности, включающий те бактериальные структуры, которые обладают цитокин-индуцирующей активностью [Henderson B., Poole S., Wilson M., 1996].

В центре внимания исследователей уже более 30—40 лет находится LPS – липополисахарид, который, наряду с рядом протеинов и фосфолипидов, составляет макромолекулярный комплекс эндотоксина грамотрицательных бактерий [Manthey C. L., Vogel S. N., 1994; Rietschel E. T., Kirikae T., Schade U. et al., 1994]. Однако сегодня ясно, что многие другие компоненты бактерий, отличные от LPS, также обладают способностью индуцировать выброс цитокинов. Так, LPS и другие цитокин-индуцирующие бактериальные модулины, воздействуя на макрофаг, эпителиальные клетки, фиброб-

ласты, остеокласты и лимфоциты, приводят к выбросу эйкозаноидов и цитокинов, что стимулирует, в свою очередь, хемотаксис, метаболическую активность, пролиферацию либо ингибирование пролиферации, дифференциацию, апоптоз и др. [Шмидт Р., Тевс Г., 1996; Осипов Г. А., Парфенов А. И., Верховцева Н. В., 2005].

Для грамотрицательных бактерий модулины – это прежде всего белки внешней мембраны: порины с диаметром около 1 нм и молекулярной массой менее 600 Da, которые способны индуцировать выброс провоспалительных и иммуномодулирующих цитокинов, включая IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF, IFN- γ [Helms C., Cao L., Krueger J. G., Wijsman E. M., Chamian F. et al., 2003], липид А-связанные протеины или эндотоксин-связанные протеины, которые могут быть ключевыми медиаторами поведения лейкоцитов во время инфекции и представляют собой второй сигнал для активации макрофагов [Hogan M. N., Vogel S. N., 1987].

Роль бактериальных модулинов играет также ряд протеинов фимбрий (или пилей), которые *in vitro* стимулируют выброс эпителиальными клетками IL-1, а в эксперименте на мышах – продукцию IL-6 [Helms C., Cao L., Krueger J. G., Wijsman E. M., Chamian F. et al., 2003]. Другие модулины, связанные с клеточной стенкой бактерий, – это неидентифицированные поверхностные протеины, протеин А и протеины теплового шока некоторых микроорганизмов. В частности белки теплового шока, полученные от *E. Coli*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium bovis*, способны стимулировать накопление mRNA для ряда интерлейкинов, в том числе для IL-1, IL-1 β , IL-6, GM-CSF и TNF- α [Goris J., 1994].

Функцию бактериальных модулинов выполняют также липопротеины, найденные в цитоплазматической мембране грамотрицательных и грамположительных бактерий, что побудило некоторых исследователей изучать интерлейкин-стимулирующие эффекты у синтетических аналогов выделенных соединений и их структурных дериватов [Hauschildt S., Hoffman P., Beuscher H. U. et al., 1996]. Нарастает число публикаций по изучению гликопротеинов клеточной стенки бактерий, стимулирующих выброс TNF- α макрофагами и синтез TNF- α [deJong D. M., Pate J. L., Kirklang T. N. et al., 1991].

Пептидогликан клеточной стенки грамположительных бактерий (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*) стимулирует выброс IL-6 и TNF- α моноцитами периферической крови человека. Под действием ферментов в макроорганизме пептидогликан быстро разрушается, но и его фрагменты обладают цитокин-индуцирующей активностью [Heumann D., Barras C., Severin A. et al., 1994].

Важно отметить, что, по крайней мере, у одного из бактериальных модулинов (мембранный протеин 39 kDa, выделенный от *Proteus mirabilis*) в эксперименте обнаружена способность ингибировать LPS-индуцированный синтез интерлейкина IL-1 и продукцию макрофагами соединений со свободными кислородными радикалами [Weber G., Link F., Ferber E. et al., 1993].

В крови здоровых и больных людей всегда присутствуют малые молекулы микробного происхождения. Одна часть этих молекул способна активировать функции клеток хозяина (прежде всего моноциты/макрофаги), индуцируя выброс эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов), интерлейкинов и других цитокинов, другая часть обладает способностью ингибировать активность клеток, при этом допускается, что какая-то часть молекул может быть индифферентна. В здоровом организме источником SMOM является нормальная симбионтная микрофлора (Гомеостаз малых молекул микробного происхождения и его роль во взаимоотношениях микроорганизмов с хозяином, 2006).

Таким образом, среди факторов патогенеза ЭИ можно выделить следующие: накопление МСМ образующих в патологическом эпидермисе (в виде коротких пептидов) в результате клеточного распада, накопление продуктов липопероксидации; нарушение обмена нуклеиновых кислот в клетках иммунной системы (диснуклеотидоз); нарушение цитокинового статуса (существенное преобладание провоспалительных цитокинов над противовоспалительными цитокинами). Также фактором патогенеза ЭИ можно рассматривать усиление транслокации эндотоксинов и микрофлоры из кишечника в кровь, приводящее к увеличению в крови концентрации ЛПС грамотрицательных микроорганизмов и bacteriemia. Представленные патогенетические факторы обладают высокой степенью универсальности, поскольку формируются при самой различной патологии человека. В клинической им-

мунологии их выделение крайне важно, поскольку на основании их выраженности можно судить о степени ЭИ [Кулемин Л. М., Кузнецов В. Ф., Уланова Т. С., Землянова М. А., 2004; Buddington K. K., Donahoo J. B., Buddington R. K., 2002].

Важным является тот факт, что стандартное лечение тяжелых форм дерматозов сильнодействующими препаратами способствует усугублению эндотоксикационных процессов. Обнаружено, что применение метотрексата для подавления гиперпролиферативных изменений в коже привело к нарастанию в крови уровня основного маркера ЭИ – веществ средней молекулярной массы у 40 % пациентов, а в 90 % случаев имело место увеличение другого показателя – олигопептидов [Копытова Т. В., 2007], в этих условиях требуется компенсаторная активация детоксицирующих систем организма.

Таким образом, при дерматозах немаловажное значение в дополнительной элиминации эндотоксинов отводится органам естественной детоксикации, в первую очередь печени и кишечнику. Многие исследователи подчеркивают отягощающее влияние функциональных нарушений печени на течение псориаза [Игошин Ю. М., 1980; Довжанский С. И. и др., 1989; Матусевич С. Л., 1989; Филимонкова Н. Н., 2006]. Однако в настоящее время клинико-патогенетическое значение нарушений детоксикационной функции печени, кишечника и роль дисбиоза в данном процессе у больных псориазом изучена недостаточно.

В свете данных исследований очевидно, что терапия псориаза должна быть комплексной и включать не только психотропные средства, ангиопротекторы, наружное лечение и физиотерапевтические процедуры, но и препараты, нормализующие моторику желудка и кишечника, состояние микрофлоры, желчеотделение, а также ферментативную активность. При этом основной целью назначения гастроинтестинальных препаратов следует считать активацию органов естественной детоксикации (печень, кишечник, почки).

4.2. Характеристика концентрации маркеров синдрома эндогенной интоксикации у больных псориазом в прогрессирующей стадии

В литературе появляется все больше публикаций о роли синдрома эндотоксикоза в патогенезе псориаза [Никулин Н. К., Химкина Л. Н., Копытова Т. В., Пантелеева Г. А., 2006; Глыбочко Г. Х., 2007; Копытова Т. В., 2007]. Данные В. И. Сидельниковой и др. (1998) свидетельствуют о том, что циркулирующие в крови эндотоксины способны блокировать рецепторный аппарат клетки и приводить к фармакорезистентности, с чем, возможно, связана фармакоустойчивость дерматозов в последнее время [Гончар-Зайкин А. П., Гончар-Зайкина Г. М., 2000]. При дерматозах (псориаз, псориагическая эритродермия, атопический дерматит, пузырчатка) эндогенная интоксикация объективно выявляется лабораторно-функциональными методами, так как воспалительные изменения кожи маскируют ее клинические проявления (сухость, изменение окраски кожи и др.).

Суммарный уровень ВН и СММ в периферической крови у больных псориазом в фазе прогрессирования дерматоза был в 1,95 раза выше аналогичного показателя контрольной группы ($p < 0,001$), составляя $24,44 \pm 8,68$ опт. ед. (в контрольной группе – $12,48 \pm 4,72$ опт. ед.). Обнаружена статистически достоверная взаимосвязь между употреблением алкоголя в анамнезе и суммарным содержанием ВН и СММ в плазме ($r = 0,53$, $p < 0,05$).

Поскольку уровень Σ ВН и СММ считается универсальным маркером наличия эндотоксемии, можно утверждать, что при псориазе в период обострения заболевания (при поступлении больного в стационар) наблюдается развитие ЭИ различной степени выраженности (табл. 37).

Общий спектр ВНиСММ по характеру вошедших в него веществ условно делится на две части: катаболическую и анаболическую. Согласно М. Я. Малаховой (1998), наибольшую информативную значимость в оценке уровня ЭИ имеет катаболическая часть – диапазон от 242 до 258 нм. Она включает продукты катаболизма белковых молекул и такие низкомолекулярные метаболиты, как мочевины, креатин, креатинин, мочевая кислота, продукты пуринового обмена, а также нуклеотиды и их производные – метаболиты обмена нуклеопротеидов.

Таблица 37

**Содержание веществ средней и низкой молекулярной массы в
плазме крови у больных псориазом в фазе прогрессирования
($M \pm s$)**

Показатель	Контрольная группа	Псориаз в фазе прогрессирования
ВН и СММ ($\lambda=242$), опт. ед.	0,047 $\pm$ 0,018	0,133 $\pm$ 0,063**
ВН и СММ ($\lambda=254$), опт. ед.	0,087 $\pm$ 0,037	0,16 $\pm$ 0,070*
ВН и СММ ($\lambda=282$), опт. ед.	0,178 $\pm$ 0,063	0,318 $\pm$ 0,084***
Σ ВН и СММ, опт. ед.	12,48 $\pm$ 4,72	24,44 $\pm$ 8,68***
Катаболический пул ВН и СММ, опт. ед.	1,6 $\pm$ 0,46	3,51 $\pm$ 1,12***
Катаболический пул ВН и СММ, %	12,88 $\pm$ 4,65	15,87 $\pm$ 4,9*
$K_{пл}$ (интенсивность катаболических процессов в плазме)	0,49 $\pm$ 0,12	0,62 $\pm$ 0,14

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, *t*-критерий Стьюдента.

Преимущественное повышение количества катаболических продуктов является одной из стадий развития ЭИ. Анаболическая часть спектра регистрируется в диапазоне длин волн 258—298 нм и включает, в основном, фрагменты белковых молекул, содержащие ароматические аминокислоты, пуриновые и пиримидиновые основания и их производные, метаболиты орнитинового цикла и др.

Величина катаболического пула плазмы у больных псориазом составила 3,51 $\pm$ 1,12, опт. ед., что в 2,2 раза больше, чем в группе практически здоровых лиц ($p < 0,001$). Катаболический пул ВН и СММ в плазме крови пациентов с псориазом от общего количества ВН и СММ составлял 15,87 $\pm$ 4,9 %, что достоверно выше уровня контрольной группы (12,88 $\pm$ 4,65 %; $p < 0,05$). Данные изменения привели к увеличению показателя, отражающего интенсивность катаболических процессов в плазме. В крови практически здоровых лиц определенный уровень ВН и СММ появляется в результате физиологического протеолиза, связанного с утилизацией поступающих в организм белков, нормального катаболизма и обмена нуклеопротеидов. Многие из таких веществ, традиционно относящихся к эндотоксинам, являются регуляторными пептидами, активно участвующими в гомеостазе. То есть продукция веществ с эндотоксическими свойствами и их деток-

сикация являются неотъемлемыми составляющими нормальных физиологических процессов организма.

У больных псориазом в фазе прогрессирования заболевания содержание Σ ВН и СММ на гликокаликсе эритроцитов составляет 46,88 опт. ед., что в 1,62 раза выше, чем в контрольной группе, при этом содержание катаболического пула $10,8 \pm 1,92$ опт. ед. ($25,76 \pm 5,65$ %), что достоверно выше контрольной группы ($p < 0,001$ и $p < 0,01$), где показатели составили $28,8 \pm 4,2$ опт. ед. и $6,87 \pm 0,5$ опт. ед. ($19,71 \pm 3,52$ %) (табл. 38).

Таблица 38

Содержание веществ средней и низкой молекулярной массы на гликокаликсе эритроцитов у больных псориазом в фазе прогрессирования ($M \pm s$)

Показатель	Контрольная группа	Псориаз в фазе прогрессирования
ВН и СММ ($\lambda=242$), опт. ед.	$0,043 \pm 0,019$	$0,138 \pm 0,068^{**}$
ВН и СММ ($\lambda=254$), опт. ед.	$0,53 \pm 0,023$	$0,762 \pm 0,092^*$
ВН и СММ ($\lambda=282$), опт. ед.	$0,147 \pm 0,063$	$0,272 \pm 0,040$
Σ ВН и СММ, опт. ед.	$28,8 \pm 4,2$	$46,88 \pm 8,19^{***}$
Катаболический пул ВН и СММ, опт. ед.	$6,87 \pm 0,5$	$10,8 \pm 1,92^{**}$
Катаболический пул ВН и СММ, %	$19,71 \pm 3,52$	$25,76 \pm 5,65^*$

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, *t*-критерий Стьюдента.

Полученные результаты подтверждают возрастание количества метаболитов, сорбированных на гликокаликсе или находящихся внутри эритроцитов, в фазе прогрессирования псориаза. Это является компенсаторной реакцией, так как сорбирование метаболитов эритроцитами и перенос к органам естественной детоксикации имеет немаловажное значение среди механизмов биотранспорта эндотоксинов (Гончар-Зайкин А. П., Гончар-Зайкина Г. М., 2000). Однако при расчете показателя распределения ВНСММ между белками плазмы крови и гликокалексом эритроцитов (K_1) установлено, что данный параметр в контрольной группе составляет $0,43 \pm 1,12$, тогда как у больных псориазом – $0,52 \pm 1,08$ ($p < 0,05$), что свидетельствует об относительно большем увеличении количества ВН и СММ в плазме, чем на гликокаликсе эритроцитов.

Определение содержания токсических продуктов в моче больных может опосредованно отражать уровень ЭИ в организме и является очень важным индикатором работы его детоксицирующих систем (табл. 39). Концентрация Σ ВН и СММ определялась на уровне $73,08 \pm 28,88$ опт. ед. против $54,64 \pm 29,48$ опт. ед. в контрольной группе ($p < 0,001$).

Таблица 39

Содержание веществ средней и низкой молекулярной массы в моче больных псориазом в фазе прогрессирования ($M \pm s$)

Показатель	Контрольная группа	Псориаз в фазе прогрессирования
ВН и СММ ($\lambda=236$), опт. ед.	$0,503 \pm 0,324$	$0,75 \pm 0,271^*$
ВН и СММ ($\lambda=254$), опт. ед.	$0,497 \pm 0,218$	$0,550 \pm 0,206$
ВН и СММ ($\lambda=282$), опт. ед.	$0,486 \pm 0,195$	$0,527 \pm 0,245^{**}$
Σ ВН и СММ, опт. ед.	$54,64 \pm 29,48$	$73,08 \pm 28,88^{***}$
Катаболический пул ВН и СММ, опт. ед.	$11,16 \pm 5,56$	$16,1 \pm 5,72^*$
Катаболический пул ВН и СММ, %	$18,7 \pm 6,43$	$22,34 \pm 6,75^*$

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, *t*-критерий Стьюдента.

Содержание катаболического пула также достоверно превышало уровень контрольной группы ($p < 0,05$), в среднем составляя $16,1 \pm 5,72$ опт. ед. ($22,34 \pm 6,75$ %), наряду с этим, повышено содержание и анаболической части спектра ВНиСММ ($\lambda=282$). Интересным представляется наличие статистически значимой отрицательной корреляционной взаимосвязи Σ ВН и СММ в моче с женским полом ($r = -0,47$ $p < 0,05$). В моче больных псориазом в фазе прогрессирования степень повышения Σ ВН и СММ была, так же как и в эритроцитах, значительно ниже, чем в плазме крови, и составила 1,33 раза.

Анализ содержания олигопептидов (ОП) показал значимое повышение их содержания на эритроцитах ($p < 0,05$) и в моче больных псориазом ($p < 0,001$), тогда как концентрация ОП в плазме значимо не отличалась от группы практически здоровых лиц (рис. 18).

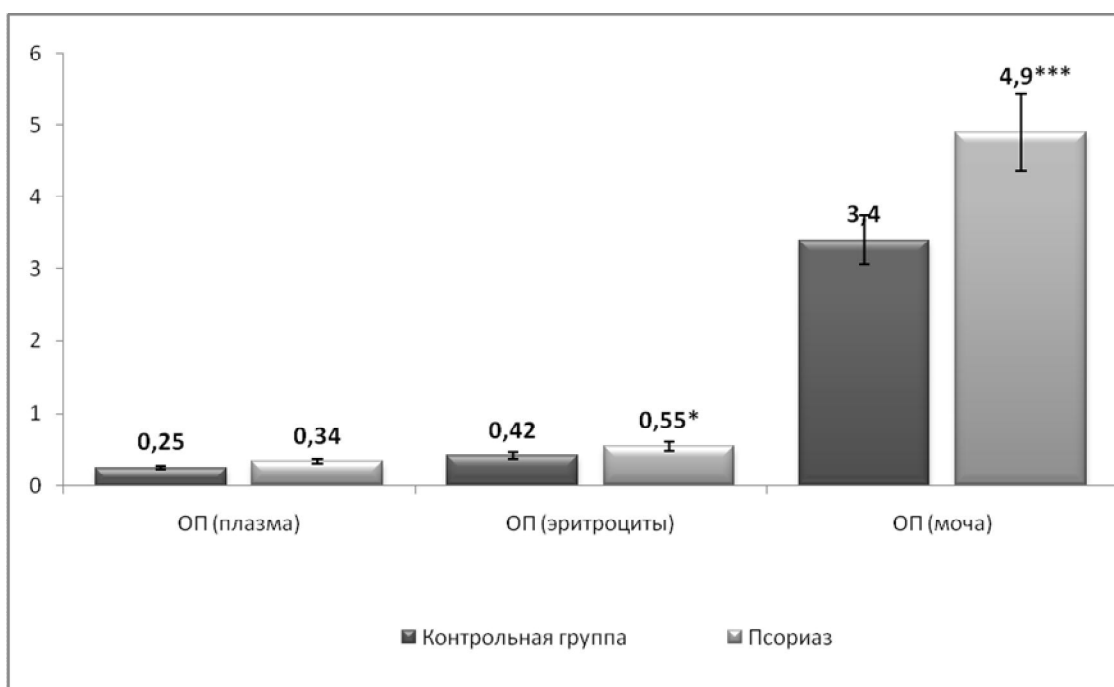


Рис. 18. Концентрация олигопептидов в плазме, эритроцитах и моче у больных псориазом

*Примечание. * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, t -критерий Стьюдента.*

Активность процессов липопероксидации напрямую взаимосвязана с концентрацией маркеров ЭИ. Кроме того, с процессом перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот мембранных фосфолипидов непосредственно связаны клеточная пролиферация, дифференцировка лимфоцитов, состояние окислительного фосфорилирования, регуляция проницаемости клеточных мембран, агрегация тромбоцитов, хемотаксис моноцитов, синтез простагландинов и стероидов, функция многих ферментных систем, что значимо в патогенезе псориаза, учитывая ведущую роль иммунной системы.

При исследовании параметров процесса липопероксидации и уровня неферментативного звена АОЗ (табл. 40) в плазме пациентов с псориазом отмечается увеличение концентрации первичных продуктов липопероксидации – ДК ($p < 0,05$). Также у данной группы пациентов достоверно выше, относительно контроля, концентрация МДА ($p < 0,05$), в то время как по содержанию веществ с изолированными двойными связями (ИДС), кетодиенов и сопряженных триенов (КТ и СТ), а также оснований Шиффа (ШО), представляющих собой азометины и являющихся продуктом взаимодействия альдегидов и первичных аминов, достовер-

ной разницы получено не было, несмотря на тенденцию к повышению концентрации ШО.

Таблица 40

Содержание продуктов липопероксидации, α -ТФ в плазме и витамина Е в плазме у больных вульгарным псориазом в фазе прогрессирования ($M \pm s$)

Показатель	Контрольная группа	Псориаз в фазе прогрессирования
ИДС, опт. ед.	1,43 $\pm$ 0,38	1,54 $\pm$ 0,49
ДК, нмоль/мл	0,36 $\pm$ 0,18	0,59 $\pm$ 0,3*
КТ и СТ, опт. ед.	0,37 $\pm$ 0,19	0,35 $\pm$ 0,16
ОШ, у. е.	0,1 $\pm$ 0,04	0,12 $\pm$ 0,08
МДА, нмоль/мл	2,66 $\pm$ 0,98	2,66 $\pm$ 0,98*
Ретинол, мкг/мл	1,23 $\pm$ 0,57	0,72 $\pm$ 0,17*
А-токоферол, мкг/мл	12,4 $\pm$ 2,64	10,4 $\pm$ 1,64

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, *t*-критерий Стьюдента.

Анализ активности неферментативного звена антирадикальной защиты выявил снижение уровня ретинола ($p < 0,05$), содержание которого в группе больных псориазом составило 0,72 $\pm$ 0,17 мкг/мл, в группе практически здоровых лиц – 1,23 $\pm$ 0,57 мкг/мл. По содержанию витамина Е различий между группами не получено. Выраженность ЭИ при поступлении больных на лечение оценивалась нами по расчетам коэффициента степени эндогенной интоксикации (КСЭИ):

$$КСЭИ = (\sum B_{\text{н}} \cdot C_{\text{ММ}}^{\text{плазмы}} \pm \sum B_{\text{н}} \cdot C_{\text{ММ}}^{\text{эритроцитов}}) / \sum M \cdot C_{\text{М}}^{\text{мочи}}$$

Средний уровень КСЭИ у пациентов с псориазом в фазе прогрессирования превышал аналогичный показатель контрольной группы ($p < 0,001$) и составил 1,073 $\pm$ 0,547 (табл. 41). У 18,8 % (22) КСЭИ составляет менее 0,5, что говорит об отсутствии ЭИ. У 58,12 % (68) регистрировалась I стадия ЭИ (компенсации), при которой биологические барьеры и системы детоксикации состоятельны (КСЭИ от 0,5 до 1,5). II стадия – стадия субкомпенсации, или накопления токсинов, выявлена у 14,52 % (17) больных псориазом (КСЭИ 1,51 до 2,5). III стадию (нарушение функционирования органов естественной детоксикации) имели 8,54 % (10) пациентов. Таким образом, большая часть больных поступает в

стационар при умеренной ЭИ и наметившейся тенденции к нарушению функционирования систем детоксикации.

Таблица 41

**КСЭИ, ПКК плазмы и мочи, КЭ у больных псориазом
в фазе прогрессирования ($M \pm s$)**

Показатель	Контрольная группа	Псориаз в фазе прогрессирования
K_1	$0,43 \pm 1,12$	$0,52 \pm 1,08^*$
КСЭИ	$0,489 \pm 0,274$	$1,073 \pm 0,547^{***}$
ПКК (плазма)	$3,12 \pm 0,96$	$3,94 \pm 1,33^*$
ПКК (моча)	$0,78 \pm 0,217$	$0,83 \pm 0,37^*$
КЭ	$0,193 \pm 0,034$	$0,32 \pm 0,177^{**}$
К-3, у. е.	$4,85 \pm 2,07$	$8,1 \pm 4,05^{***}$
ИИ, у. е.	$25,87 \pm 4,61$	$32,73 \pm 5,33^*$

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, *t*-критерий Стьюдента.

По нашим данным, в плазме крови больных псориазом уровень ВН и СММ повышен в среднем на 92 %, а в моче – на 23 %, что свидетельствует о задержке эндотоксинов в организме. Расчет пептидно-катаболического коэффициента (ПКК), который является отношением величин ВН и СММ, регистрируемых при 282 нм и 242 нм, в плазме и моче (282 нм и 236 нм) выявил, что при развитии ЭИ из организма выводится, в основном, катаболическая составляющая общего спектра ВН и СММ, а продукты нарушенного протеолиза остаются. Так, ПКК в плазме крови больных псориазом составил $3,94 \pm 1,33$ против $3,12 \pm 0,26$ в контрольной группе ($p < 0,05$), а в моче – $0,83 \pm 0,37$ против $0,78 \pm 0,217$ в контроле ($p > 0,05$).

Длительность настоящего обострения напрямую взаимосвязана с уровнем ПКК в плазме пациентов с псориазом ($r = 0,69$; $p < 0,05$). Преобладание в составе общего пула ВН и СММ мочи преимущественно фрагментов белковых молекул является очень важным регуляторным процессом, так как продукты пептидной природы несут более выраженный для организма повреждающий потенциал и механизмы гомеостаза предполагают их выведение.

Уровень коэффициента элиминации, рассчитываемого по формуле: $KЭ = (\sum ВН и СММ \text{ плазмы}) / \sum ВН и СММ \text{ мочи}$, в контрольной группе составил $0,193 \pm 0,034$, тогда как у пациентов с псориазом $0,32 \pm 0,177$, что достоверно выше ($p < 0,01$). Увеличение

КЭ свидетельствует об уменьшении соотношения ВН и СММ в плазме относительно их содержания в моче. Кроме того, в группе больных псориазом коэффициент, характеризующий элиминацию и почечную деградацию ОП (К-3), практически в 2 раза выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе, и составляет $8,1 \pm 4,05$ у. е.

Также к проявлениям ЭИ относится ЛИИ, определение которого проводилось по формуле Кальф-Калифа:

$$ЛИИ = (4M \pm 3Ю \pm 2П \pm С) \cdot (Пл \pm 1) / (Л \pm Мо) \cdot (Э \pm 1)$$

Средний уровень ЛИИ у пациентов с псориазом составил $1,19 \pm 0,74$, что достоверно отличалось от контрольной группы ($p < 0,05$), где значения ЛИИ составило в среднем $0,59 \pm 0,233$. Коэффициент корреляции Пирсона ЛИИ с КСЭИ составил 0,37 ($p < 0,05$). При этом достоверно увеличена α_2 -фракция глобулинов ($p < 0,01$), как характеристика островоспалительного процесса, усилено образование ЦИК, особенно мелкодисперсных ($p < 0,05$), что также рассматривается как проявление процесса образования и накопления токсичных молекул.

Интересными представляются данные корреляционного анализа маркеров ЭИ с показателями общего анализа крови. Обнаружено наличие обратной корреляционной взаимосвязи содержания катаболического пула на эритроцитах с абсолютным количеством лейкоцитов в периферической крови ($r = -0,53$; $p = 0,0257$), суммарного содержания ВН и СММ в плазме с удельным весом эозинофильных лейкоцитов ($r = -0,74$; $p = 0,0005$). Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь суммарного содержания ВН и СММ на гликокаликсе эритроцитов с содержанием моноцитов ($r = 0,64$; $p = 0,0054$), а также абсолютного количества эритроцитов в периферической крови с КСЭИ ($r = 0,56$; $p = 0,018$).

Проявления ЭИ в фазе прогрессирования процесса регистрировались как при вульгарном псориазе, так и при псориазическом артрите. Обращает на себя внимание, что достоверных корреляционных взаимосвязей содержания ВН и СММ в плазме, на эритроцитах и в моче с клинической формой и длительностью настоящего обострения получено не было. Суммарное содержание ВН и СММ в плазме показало достоверную прямую корреляционную взаимосвязь с длительностью заболевания ($r = 0,48$; $p < 0,05$), КСИЭ имел некоторую тенденцию к снижению, по мере увеличения стажа заболевания, хотя достоверных отличий получено не было. По мнению Т. В. Копытовой (2007), это свидетель-

ствуется о формировании в организме нового уровня адаптационных реакций, обусловленного персистированием ЭИ.

Концентрация маркеров эндогенной интоксикации в зависимости от распространенности псориатического процесса

При анализе маркеров эндогенной интоксикации в зависимости от распространенности псориатического процесса (табл. 42) обнаружено, что при диссеминированном процессе в фазе прогрессирования псориаза по сравнению с ограниченным характером поражения кожного покрова достоверно повышено содержание Σ ВН и СММ в плазме ($p < 0,01$) и на гликокаликсе эритроцитов ($p < 0,05$), на фоне достоверного увеличения катаболического пула на эритроцитах ($p < 0,001$) и в моче ($p < 0,05$). В то время как показатели суммарного количества ВН и СММ в моче и удельный вес катаболического пула в плазме достоверно не отличался при умеренной тенденции к росту.

Полученный результат, скорее всего, связан с меньшим объемом образования эндотоксинов при ограниченном процессе, когда детоксицирующие системы организма компенсируют метаболические сдвиги. Вышеуказанные особенности определяют достоверно более высокий уровень КСЭИ при диссеминированном псориазе ($p < 0,001$), который составил $1,168 \pm 0,342$ (при ограниченном процессе – $0,792 \pm 0,342$). КЭ ($0,368 \pm 0,143$) также достоверно ($p < 0,05$) превышал аналогичный показатель пациентов с ограниченной формой поражения кожного покрова ($0,247 \pm 0,107$).

Диффузный характер поражения кожного покрова сопровождается еще большим возрастанием ЭИ. Так, КСЭИ составил $1,473 \pm 0,547$, что достоверно выше как ограниченной, так и диссеминированной формы ($p < 0,001$), КЭ при диффузном характере поражения кожного покрова достоверно не увеличивается. Следует обратить внимание, что при диффузном характере поражения кожного покрова КСЭИ увеличивается в среднем на 22,3 % по сравнению с диссеминированным псориазом. В то время как содержание Σ ВН и СММ в плазме достоверно не отличалось. Рост КСЭИ объясняется увеличением Σ ВН и СММ на гликокаликсе эритроцитов ($p < 0,05$), преимущественно за счет катаболического пула, и отсутствием адекватной элиминации токсинов с мочой, что свидетельствует о накоплении маркеров эндогенной

интоксикации в организме при диффузном поражении кожного покрова.

Таблица 42

Уровень ВН и СММ, коэффициент степени эндогенной интоксикации и коэффициент элиминации у больных псориазом в фазе прогрессирования в зависимости от распространенности процесса (M±s)

Показатель	Псориаз в фазе прогрессирования (n=580) (характер поражения кожных покровов)		
	Ограниченный (n=97)	Распространенный (n=409)	Диффузный (n=74)
Σ ВН и СММ плазма, опт. ед.	20,44±7,21	24,58±10,19* *	27,65±8,27**^
Катаболический пул ВН и СММ (плазма), %	13,2±4,96	14,09±5,9	16,85±5,94
Σ ВН и СММ эритроциты, опт. ед.	36,15±7,21	44,69±8,93*	55,24±9,55**^
Катаболический пул ВН и СММ (эритроциты), %	21,66±5,76	27,56±5,25*	26,38±4,09*
Σ ВН и СММ моча, опт. ед.	78,67±31,36	72,43±21,5*	64,34±15,19*
Катаболический пул ВН и СММ (моча), %	21,45±7,26	25,34±6,75*	22,8±7,94
КСЭИ	0,792±0,342	1,168±0,342* **	1,473±0,547*** ^^^
КЭ	0,247±0,107	0,368±0,143*	0,446±0,237***

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по сравнению с ограниченной формой, ^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,001$ по сравнению с распространенной формой, t-критерий Стьюдента.

Степень тяжести псориатического процесса, выражаемая международным индексом PASI, где, помимо площади псориатических высыпаний, учитывается степень активности процесса, также взаимосвязана с тяжестью ЭИ. Так, среднее значение КСЭИ и КЭ у лиц контрольной группы составило $0,489 \pm 0,274$ и $0,193 \pm 0,034$ (рис. 18), при значениях индекса PASI до 15 – $0,88 \pm 0,247$ ($p < 0,05$) и $0,258 \pm 0,0648$, в интервале индекса PASI от 15 до 25 – $0,952 \pm 0,338$ ($p < 0,05$) и $0,320 \pm 0,055$ ($p < 0,05$), при индексе PASI 25 и более – $1,476 \pm 0,352$ ($p < 0,01$) и $0,446 \pm 0,096$

($p < 0,05$) (указан уровень достоверности по сравнению с контрольной группой).

Кроме того, распространенность морфофункциональных изменений на коже и степень тяжести псориатического процесса (PASI) у больных вульгарным псориазом напрямую взаимосвязана с интегральным индексом эндогенной интоксикации, при расчете которого, помимо концентрации ВН и СММ, учитывается содержание ОП в различных биологических жидкостях организма. Так, среднее значение ИИ (рис. 19) при значениях индекса PASI до 25 составило $27,34 \pm 7,58$, в интервале PASI от 25 до 30 – $30,43 \pm 8,54$ и при индексе PASI 30 и более – $36,45 \pm 9,89$, что значительно выше двух предыдущих групп ($p < 0,05$). Полученный результат, скорее всего, связан с меньшим объемом образования эндотоксинов при меньшей степени тяжести процесса, когда резервные системы организма компенсируют метаболические сдвиги.

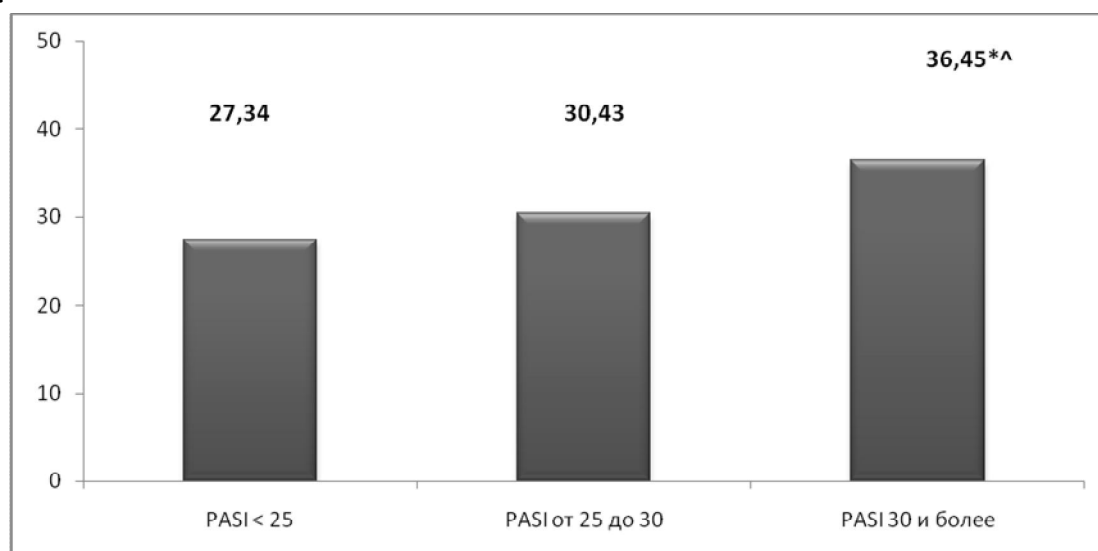


Рис. 19. Уровень интегрального индекса интоксикации у пациентов с псориазом в зависимости от степени тяжести псориатического процесса (PASI)

*Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой PASI < 25, ^ – $p < 0,05$ по сравнению с группой PASI 25—29,9, t-критерий Стьюдента.*

Полученные данные указывают на то, что у больных псориазом в стадии прогрессирования процесса происходит активация процессов липопероксидации с накоплением маркеров ЭИ в плазме и ростом катаболического пула ВН и СММ, что приводит к достоверному повышению интегрального индекса эндогенной интоксикации (относительно практически здоровых лиц), уро-

вень которого напрямую взаимосвязан со степенью тяжести псориатического процесса (PASI). Только у 18,8 % поступающих в стационар в фазе прогрессирования псориаза отсутствует ЭИ. У 58,12 % регистрируется I стадия ЭИ (компенсации), у 14,52 % – II стадия (субкомпенсации), III стадия (нарушение функционирования органов естественной детоксикации) – у 8,54 %.

Выраженность ЭИ при псориазе в фазе прогрессирования связана с распространенностью морфофункциональных изменений на коже и степенью тяжести псориатического процесса (PASI). Наиболее значительно содержание молекул средней массы увеличивалось при распространенном и диффузном характере кожного процесса, КСИЭ показал максимальные значения при диффузном процессе. Таким образом, при псориазе немаловажное значение в дополнительной элиминации эндотоксинов отводится таким органам естественной детоксикации, как печень и кишечник. В условиях усиления транслокации эндотоксинов и микрофлоры из кишечника в кровь сам ЖКТ может рассматриваться как источник молекул с токсическими свойствами.

4.3. Концентрация маркеров синдрома эндогенной интоксикации у больных псориазом в прогрессирующей стадии в зависимости от нарушений органов детоксикации, сдвига микробиоты толстой кишки и нарушений трофического статуса

Хроническая эндотоксинемия при псориазе [Гараева З. Ш., 2005] может приводить к функциональным нарушениям в работе печени, почек и кишечника, тяжесть которых зависит от ее уровня и длительности, от наличия сопутствующих заболеваний [Матусевич С. Л., Кунгуров И. В., Филимонкова Н. Н., Герасимова Н. М., 2000]. Наличие данных соматических заболеваний и функциональных расстройств усугубляет течение псориаза и осложняет его лечение, замыкая порочный круг декомпенсации систем детоксикации.

Таблица 43

Уровень маркеров ЭИ в зависимости от клинических проявлений заболеваний органов ЖКТ у больных псориазом

Показатель	Псориаз в стадии прогрессирования (n=580)	
	Жалоб нет (n=182)	Жалобы есть (n=398)
Σ ВН и СММ плазма, опт. ед.	17,87±6,15	25,03±6,20*
Катаболический пул ВНиСММ (плазма), %	13,84±4,01	16,38±5,76*
Σ ВН и СММ эритроциты, опт. ед.	42,16±7,37	45,17±8,46
Катаболический пул ВН и СММ (эритроциты), %	24,21±8,47	26,43±9,42
Σ ВН и СММ моча, опт. ед.	74,25±18,43	72,74±20,39
Катаболический пул ВН и СММ (моча), %	24,89±7,98	22,2±10,71
КСЭИ	0,90±0,38	1,08±0,46**
КЭ	0,60±0,15	0,67±0,24

*Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой без жалоб, t -критерий Стьюдента.*

Анализ уровня маркеров ЭИ у больных псориазом в стадии прогрессирования показал (табл. 43), что при наличии клинических проявлений кишечной диспепсии регистрируется достоверно более высокое содержание Σ ВН и СММ в плазме – 25,03±6,20 опт. ед. ($p < 0,05$), преимущественно за счет катаболического пула ($p < 0,05$), доля которого составила в среднем 16,38±5,76 %, при отсутствии жалоб – 13,84±4,01 %.

Также у пациентов, имеющих клинические проявления заболеваний органов ЖКТ и ГБС, достоверно выше ($p < 0,05$) КСЭИ – 1,08±0,46 (при отсутствии жалоб – 0,90±0,38) и интегральный ИИ ($p < 0,01$); при расчете, помимо концентрации ВН и СММ, учитывается содержание ОП (рис. 20).

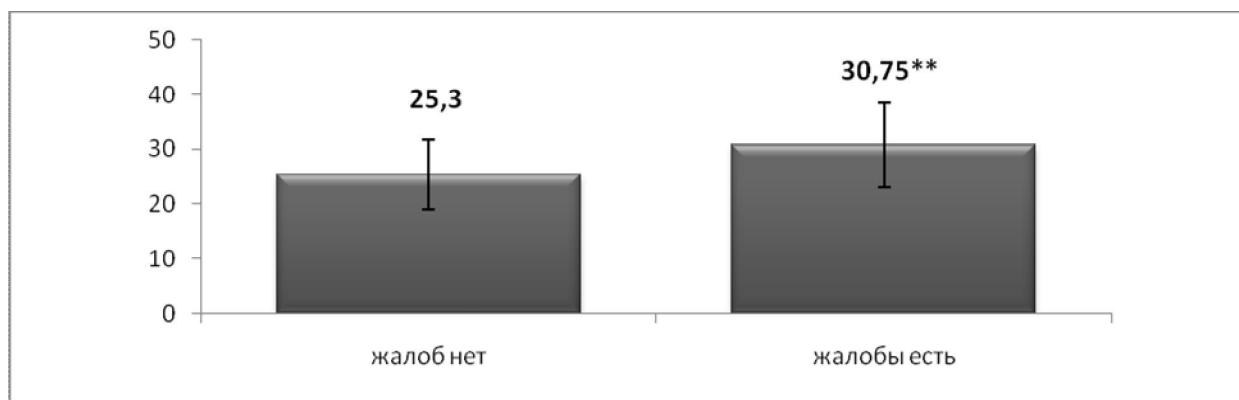


Рис. 20 Уровень интегрального индекса интоксикации у больных псориазом в зависимости от клинических проявлений заболеваний органов ЖКТ

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой без жалоб, *t*-критерий Стьюдента.

Методом корреляционного анализа (по Спирмену) у пациентов с псориазом обнаружено наличие достоверной взаимосвязи жалоб на метеоризм с КСЭИ ($r=0,52$ $p < 0,05$) и содержанием Σ ВН и СММ в моче ($r=-0,48$ $p < 0,05$), жалоб на склонность к запорам с КСЭИ ($r=0,61$ $p < 0,05$) и КЭ ($r=0,54$ $p < 0,05$). С другими клиническими симптомами заболеваний органов ЖКТ достоверных корреляционных взаимосвязей в ходе исследования получено не было.

Для изучения влияния изменений микропейзажа толстой кишки у больных псориазом на уровень маркеров ЭИ нами проведен корреляционный анализ данных бактериологического исследования копрокультуры с КСЭИ (табл. 44).

Обнаружено наличие слабой отрицательной взаимосвязи между количеством обнаруживаемых лактобактерий и КСЭИ ($r=-0,37$; $p=0,0315$), также выявлено наличие положительной корреляционной взаимосвязи КСЭИ с количеством микроорганизмов рода *Klebsiella* ($r=-0,33$; $p=0,0368$), количеством дрожжеподобных грибов р. *Candida* ($r=0,32$; $p=0,0486$) и *S. aureus* ($r=0,32$; $p=0,2051$). Таким образом, снижение облигатной микрофлоры (преимущественно лактобактерий) на фоне увеличения количества условно-патогенных микроорганизмов у пациентов с псориазом в фазе прогрессирования ассоциируется с увеличением ИИ, отражающего накопление токсических молекул в организме на фоне снижения их элиминации.

Таблица 44

**Взаимосвязь ИИ с количественной характеристикой
микробиоценоза толстой кишки больных псориазом**

Корреляционные взаимосвязи		r	p
ИИ	Бифидобактерии	r=-0,293731	p=0,2053
	Лактобактерии	r=-0,3711	p=0,0315
	Эшерихии:		
	Типичные	r=-0,109157	p=0,2385
	гемолитические	r=0,2847	p=0,6564
	лактозонегативные	r=0,0436	p=0,8928
	Энтерококки	r=0,2183	p=0,4953
	Клебсиеллы	r=-0,331	p=0,0368
	Стафилококк эпидермальный	r=0,281	p=0,2051
	Стафилококк золотистый	r=0,3275	p=0,0431
	Дрожжеподобные грибы р. Candida	r=0,3285	p=0,0486
	Клостридии	r=0,218357	p=0,4953

Примечание. r – коэффициент корреляции Пирсона; p – достоверность коэффициента корреляций.

Среднее содержание Σ ВН и СММ в плазме у пациентов с наличием дисбиоза толстой кишки (табл. 45) достоверно превышало аналогичный параметр группы с отсутствием изменений микропейзажа ($p < 0,01$), независимо от степени дисбиоза. Также дисбиоз сопровождается достоверным увеличением катаболического пула ВН и СММ в плазме и моче ($p < 0,05$). У пациентов с дисбиозом I и II степени КСЭИ достоверно выше ($p < 0,05$) среднего значения группы без дисбиоза ($0,97 \pm 0,053$ и $1,09 \pm 0,064$). При наличии дисбиоза III степени уровень ЭИ достоверно превышает средние значения в группе без изменений микрофлоры толстого кишечника и в группе с дисбиозом I степени.

Таблица 45

Уровень ВН и СММ, коэффициент степени эндогенной интоксикации и коэффициент элиминации у больных псориазом в фазе прогрессирования в зависимости от результатов бактериологического исследования копрокультуры (M±s)

Показатель	Псориаз в фазе прогрессирования (n=580)			
	Микропей- заж не на- рушен (n=163)	Дисбиоз I (n=134)	Дисбиоз II (n=186)	Дисбиоз III (n=98)
Σ ВН и СММ плазма, опт. ед.	21,24±6,25	20,63±5,24**	25,63±5,31**	25,67±6,26**
Катаболический пул ВН и СММ (плазма), %	12,4±2,68	14,43±35,23*	15,86±4,95*	15,75±4,65*
Σ ВН и СММ эритроциты, опт. ед.	43,92±17,4	43,68±14,84	47,88±11,76	48,04±15,6
Катаболический пул ВН и СММ (эритроциты), %	24,62±5,54	22,23±6,54	27,61±6,34	26,98±7,74
Σ ВН и СММ моча, опт. ед.	76,15±31,1	76,08±25,5	72,21±22,9	67,88±30,12
Катаболический пул ВН и СММ (моча), %	21,38±6,29	23,11±5,98	22,544±6,21	25,76±6,04*
КСЭИ	0,89±0,043	0,97±0,053*	1,09±0,064*	1,11±0,058**^^
КЭ	0,57±0,141	0,56±0,17	0,61±0,21	0,68±0,19*^
К-3, у. е.	6,24±3,65	6,89±3,12	7,54±3,2*	8,2±4,11*^

*Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой без нарушения микрофлоры толстого кишечника, ^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$ по сравнению с группой с дисбиозом I степени, t-критерий Стьюдента.*

Корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи между содержанием ВН и СММ в плазме и количеством клеток, экспрессирующих CD4⁺-рецепторы ($r = -0,48$; $p < 0,05$), а также с ИРИ ($r = -0,51$; $p < 0,05$). Рост КСЭИ сопровождается снижением ИРИ. Так, при КСЭИ от 0,5 до 1,5 средние значения ИРИ составили $1,01 \pm 0,19$, при КСЭИ от 1,5 до 2,5 – $0,85 \pm 0,15$, при ИРИ 2,5 и более – $0,79 \pm 0,12$. Суммарное содержание ВН и СММ в плазме положительно коррелирует с концентрацией IgA ($r = 0,47$; $p < 0,05$) и концентрацией IgG ($r = 0,58$; $p < 0,05$). Последнее обстоятельство указывает на существование патогенетической взаимосвязи между

изменением величины содержания IgA и IgG и развитием эндогенной интоксикации в организме больных псориазом в стадии прогрессирования. Кроме того, степень тяжести псориазического процесса взаимосвязана с некоторыми параметрами, отражающими активность процессов липопероксидации, а также содержания ретинола и α -токоферола (табл. 46). Уровень PASI напрямую взаимосвязан с концентрацией ДК ($r=0,37$; $p=0,031$) и МДА ($r=0,41$; $p=0,0085$) в плазме, а также обратно пропорционален концентрации ретинола ($r=-0,45$; $p=0,015$) и α -токоферола в плазме ($r=-0,31$; $p=0,036$).

Полученные результаты позволяют предположить определенную роль нарушений детоксикационной функции кишечника в патогенезе синдрома ЭИ у больных псориазом в стадии прогрессирования, что требует коррекции дисбиоза толстой кишки в комплексной терапии псориаза.

Таблица 46

Взаимосвязь индекса PASI с содержанием продуктов липопероксидации, ретинола и α -токоферола в плазме крови больных псориазом

Корреляционные взаимосвязи		R	p
PASI	ИДС, опт. ед.	$R=0,29$	$P=0,205$
	ДК, нмоль/мл	$R=0,37$	$P=0,031$
	ОШ, у. е.	$R=0,28$	$P=0,656$
	МДА, нмоль/мл	$R=0,41$	$P=0,008$
	Ретинол, мкг/мл	$R=-0,45$	$P=0,015$
	α -токоферол, мкг/мл	$R=-0,31$	$P=0,036$

Примечание. r – коэффициент корреляции Пирсона; p – достоверность коэффициента корреляций.

Проведенный анализ выраженности эндогенной интоксикации по уровню ИИ в зависимости от наличия сопутствующей патологии представлен на рисунке 20. Минимальные значения ИИ, сопоставимые с показателями практически здоровых, фиксируются в группе без сопутствующей патологии ЖКТ и ГБС – $26,75 \pm 9,35$. В группе пациентов с изолированной патологией ГБС данный параметр составил $31,45 \pm 10,35$, в группе с патологией ЖКТ – $31,84 \pm 9,64$, в группе с сочетанной патологией ЖКТ и ГБС – $35,34 \pm 11,73$, что значимо выше группы без сопутствующих заболеваний ($p < 0,05$). На фоне этого сравнительный анализ уровня

ИИ в зависимости от различных нарушений трофического статуса показал, что минимальные значения ИИ отмечены при отсутствии нарушений ТС ($27,5 \pm 6,5$) и в группе со снижением РМТ ($30,5 \pm 7,1$). На фоне этого максимальная выраженность ЭИ отмечена при наличии снижения ОМП и наличии избыточной массы тела или ожирения, где ИИ составил $36,5 \pm 8,2$ и $37,4 \pm 7,3$.

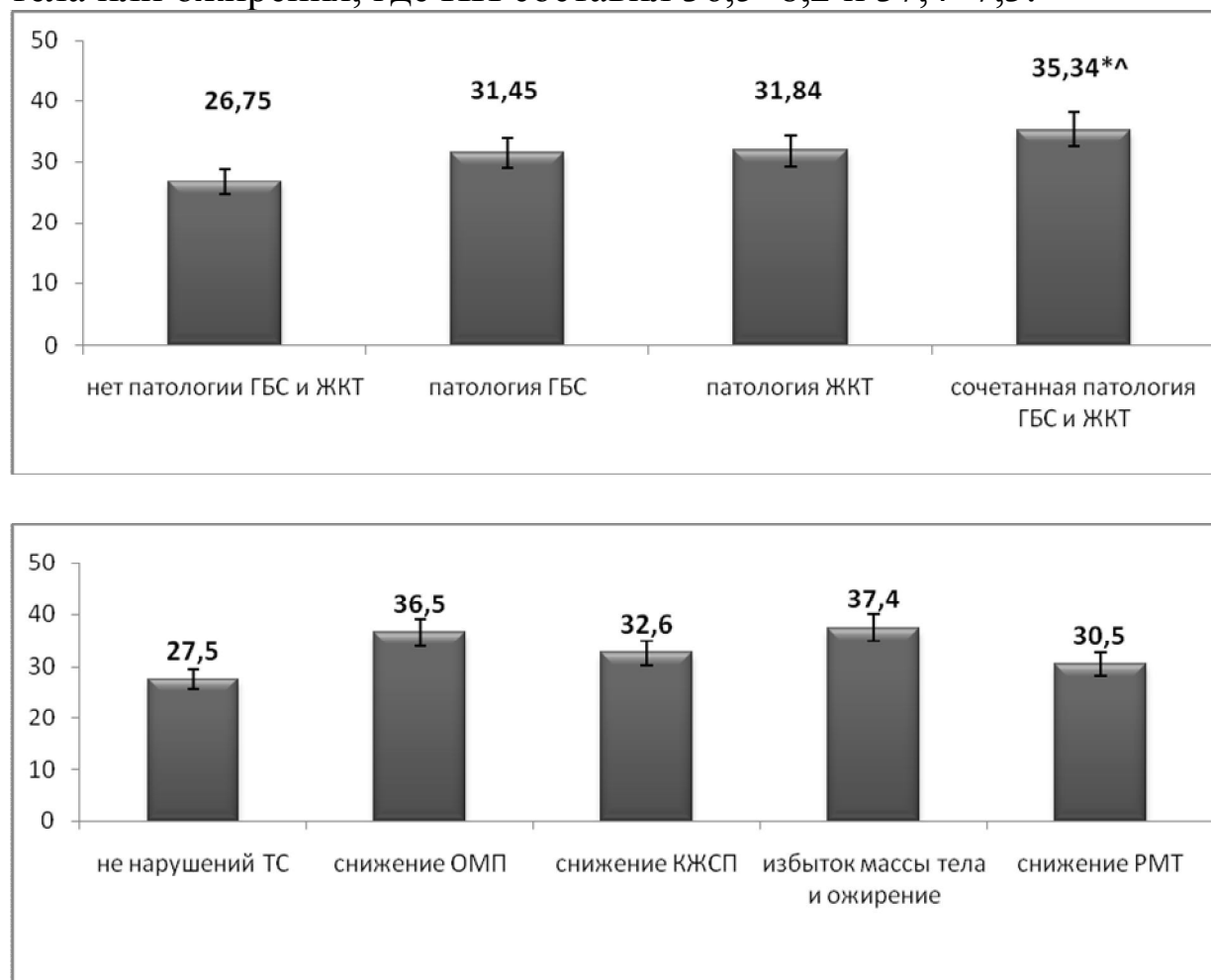


Рис. 20. Уровень интегрального индекса интоксикации у больных псориазом в зависимости от наличия сопутствующей патологии и нарушений трофического статуса

*Примечание. * – $p < 0,05$, ^ – $p < 0,05$ по сравнению с группой с изолированной патологией ГБС или ЖКТ, t -критерий Стьюдента.*

Полученные данные указывают на то, что у больных псориазом в стадии прогрессирования процесса происходит активация процессов липопероксидации с накоплением маркеров ЭИ в плазме и ростом катаболического пула ВН и СММ, что приводит к достоверному повышению интегрального индекса эндогенной интоксикации, уровень которого напрямую взаимосвязан со степенью тяжести псориатического процесса (PASI) и наличием со-

путствующей патологии (особенно при сочетании заболеваний ЖКТ и ГБС). У данной категории пациентов возрастает количество метаболитов, сорбированных на гликокаликсе или находящихся внутри эритроцитов, что является компенсаторной реакцией и имеет немаловажное значение среди механизмов биотранспорта эндотоксинов, на фоне этого нарушения трофического статуса не проводят к значимой динамике ИИ.

Глава 5

НАРУШЕНИЯ ТРОФИЧЕСКОГО И НУТРИЦИОННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

5.1. Влияние нутриционного статуса на патогенез псориатической болезни

До настоящего времени в нашей стране к нарушениям питания не относятся как к серьезным заболеваниям, требующим своевременного распознавания и активных действий врача. Если избыточное питание (ожирение) считается медицинской проблемой, то недостаточность питания (истощение) – последствием заболевания либо конституциональной особенностью пациента. Однако данные скрининговых исследований в европейских стационарах свидетельствуют, что от одной трети до половины пациентов, находившихся на лечении по поводу различных заболеваний, имеют признаки умеренной и выраженной недостаточности питания [Хорошилов И. Е., 2008].

В нашей стране не проводили крупных исследований по оценке общей распространенности недостаточности питания в стационарах, однако данные различных авторов, занимающихся изучением данной проблемы у отдельных категорий пациентов, показывают, что ее частота достигает 60–90 % [Вретлинд А., Суджян А., 1990; Сobotки Л., 2003; Рудковская Ж. В., 2003; Bistrian B. R. et al., 1976; Green C. J., 1999; Vetta F., Ronzoni S., Taglieri G., Bollea M. R., 1999], во многих лечебных учреждениях не используются общепринятые международные стандарты для оценки состояния питания – измерение тощей массы тела, толщины кожно-жировых складок, окружности плеча, содержания альбумина, преальбумина, трансферрина крови и др.

Под недостаточностью питания понимают патологическое состояние, обусловленное несоответствием поступления и расхода питательных веществ, приводящее к снижению массы тела и

изменениям компонентного состава организма [Хорошилов И. Е., Тиканадзе А. Д., 2003]. Недостаточное питание не только сопровождается потерей массы тела, снижением физической работоспособности, ухудшением самочувствия, но и вызывает серьезные нарушения в обмене веществ, ослабление иммунной защиты и эндокринные дисфункции. В частности у хирургических пациентов недостаточное питание приводит к существенному увеличению частоты послеоперационных осложнений и летальности больных. По данным американских хирургов Маллена и Базби (1980), у пациентов, перенесших резекцию желудка, недостаточное питание увеличивало частоту осложнений в 5–7 раз, а летальность – в 11 раз [Buzby G. P., Mullen J. L., Matthews D. C. et al., 1980].

В ходе одного из первых массовых скрининговых исследований состояния питания хирургических больных был обследован каждый прооперированный пациент городской больницы Бостона (США). Оказалось, что половина пациентов, подвергшихся операциям, не получала необходимое количество белка и энергии. Это существенно мешало их выздоровлению и продлевало пребывание в больнице. Джордж Блекберн, проводивший это исследование, пришел к выводу, что плохое питание является основной причиной смерти престарелых пациентов в больницах [Boelsma E., Hendriks H. F., Roza L., 2001].

Причинами развития недостаточности питания у пациентов могут быть как внешние факторы – плохое питание, нарушения сознания, так и внутренние – нарушения переваривания, всасывания и усвоения пищевых веществ в организме. Для выявления недостаточности питания у пациентов используют соматометрические и лабораторные показатели. Соматометрические показатели отражают компонентный состав организма, к ним относятся: индекс массы тела, окружность плеча, толщина кожно-жировых складок, содержание жира и тощей массы в организме. Для определения этих параметров используют прибор для измерения толщины кожно-жировых складок (калипер), методику биоэлектрического импедансного анализа состава тела и двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA). В настоящее время принято с целью скринингового обследования пациентов проводить измерение окружности средней трети плеча нерабочей руки (характеризует мышечные запасы) и толщины кожно-

жировой складки над трицепсом по задней поверхности плеча с помощью калипера.

С помощью клинико-лабораторных показателей уточняют степень тяжести недостаточности питания, к данной группе методов относятся: содержание общего белка, альбумина, трансферрина, преальбумина в сыворотке крови, абсолютное число лимфоцитов в периферической крови. Кроме того, показатели белков крови косвенно отражают состояние белковых резервов внутренних органов (печени, почек, миокарда), поскольку при истощении резервного пула протеинов крови он пополняется за счет висцеральных белков.

Признание, что питательные вещества способны модулировать молекулярные механизмы, лежащие в основе физиологических функций организма, вызвало революцию в области питания [Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J. G., 2001]. Модулирующее действие пищевых веществ реализуется на субклеточном, клеточном и межклеточном уровнях взаимодействия. Влияние питания на клетки состоит в изменении свойств плазматической мембраны и активации мембранных ферментов, регуляции экспрессии рецепторов и их аффинности, активации рецептор-зависимых сигнальных путей или инициации дополнительных сигналов в клетке, модуляции факторов транскрипции, активации протоонкогенов и вхождении в клеточный цикл, изменении экспрессии генов цитокинов и иммуноглобулинов и регуляции апоптоза, что в дальнейшем проявляется уже на уровне межклеточных взаимодействий и в целом на развитии иммунного ответа. Все основные компоненты пищи, а именно белки, жиры, углеводы, микроэлементы и витамины, в той или иной степени проявляют иммуномодулирующую активность, оказывая влияние на все звенья иммунного ответа, в том числе неспецифические защитные реакции и природный, или нативный, иммунитет. В литературе достаточно хорошо освещены нарушения в иммунной системе, связанные с дефицитом макро- и микроэлементов. Так, голодание и недоедание могут подавить иммунную систему и увеличить восприимчивость к инфекциям и злокачественным новообразованиям [Catherine J.F., Johnson I.R., 2002].

Однако нельзя забывать, что избыточное потребление пищевых веществ и, как следствие этого, ожирение связаны с состоянием хронического субклинического воспаления, в связи с

чем значительно возрастает риск для ассоциированных с ним заболеваний, включая атеросклероз, диабет, воспалительные заболевания дыхательных путей, жировой гепатоз, нейродегенеративные заболевания, онкопатология. Кроме того, риск возникновения псориаза непосредственно связан с индексом массы тела [Sterry W., Strober B. E., Menter A., 2007]. При этом пациенты с ожирением имеют более высокий риск развития тяжелых форм псориаза [Henseler T., Christophers E., 1995; Naldi L., Svensson A., Diepgen T. et al., 2005; Nair R. P., Stuart P. E., Nistor I. et al., 2006], что связано с общностью воспалительного ответа при ожирении и псориазе с увеличением концентрации TNF- α и IL-6 [Trayhurn P., 2005; Yi-ju Chen, Chun-Ying Wu, 2008].

В настоящее время появляются экспериментальные свидетельства, что в пострандиальном периоде, даже после однократной нагрузки жирами и/или углеводами, в плазме увеличивается концентрация воспалительных цитокинов, ингибитора активатора плазминогена-1, СРБ, лейкоцитов, усиливаются процессы ПОЛ, что напрямую связано с формированием эндотелиальной дисфункции [Van Oostrom A. J., Sijmonsma T. P., Verseyden C., 2003].

Так, нагрузка глюкозой (75 г) на 140 % увеличивает генерацию супероксида в лейкоцитах, увеличивая экспрессию р47phox NADPH-оксидазы, фермента, который конвертирует молекулярный кислород в супероксидный радикал, приводит к активации провоспалительных факторов транскрипции AP-1 и Egr-1 [Mohanty P., Ghanim H., Hamouda W., 2002; Mohanty P., Hamouda W., Garg R., 2000]. AP-1 регулирует транскрипцию матричных металлопротеаз, а Egr-1 модулирует транскрипцию TF и PAI-1.

Таким образом, потребление глюкозы увеличивает выработку металлопротеаз 2 и 9, TF и PAI-1. Такое же по калорийности потребление жира приводит к оксидативному стрессу, активации NF- κ B, уменьшению экспрессии IB, NF- κ B, регулирует транскрипцию, по крайней мере, 125 генов, большинство которых провоспалительные [Verma I. M., Stevenson J. K., Schwarz E. M., 1995; Mohanty P., Ghanim H., Hamouda W., 2002; Marteau P., Seksik P., 2004].

Учитывая современный характер питания, когда имеет место бесконечное постпрандиальное состояние, хроническая активация врожденной иммунной системы может развиваться даже раньше, чем ожирение. Таким образом, провоспалительное со-

стояние, поддерживаемое питанием, также является патогенным фактором в развитии ожирения. Это подтверждают исследования, показывающие, что высокие уровни маркеров воспаления являются факторами риска развития и прогрессирования ожирения [Field C. J., Johnson I. R., Schley P. D., 2003].

Пристальное внимание к этой проблеме обусловлено вытекающей отсюда возможностью целенаправленного использования питания для профилактики и лечения заболеваний, ассоциированных с дисфункцией иммунной системы, включая псориазическую болезнь [Schultink W., Merzenich M., Gross R., Shrimpton R., Dillon D., 1997].

Исследования института питания РАМН позволили установить наиболее важные нарушения в питании населения России: избыточное потребление животных жиров; дефицит полиненасыщенных жирных кислот; дефицит у части населения полноценных (животных) белков; дефицит большинства витаминов; дефицит минеральных веществ – кальция, железа; дефицит микроэлементов – йода, фтора, селена, цинка; выраженный дефицит пищевых волокон. Особую тревогу вызывает повсеместно выявленный как у взрослого, так и у детского населения глубокий дефицит большинства витаминов, в том числе витаминов антиоксидантного ряда – С, Е, А и бета-каротина.

Несомненно, успехи в науке будут увеличивать понимание функциональной роли микроэлементов в деятельности металлопротеаз и иммунной системы. Витамины обладают исключительно высокой биологической активностью. В отличие от других незаменимых пищевых веществ (незаменимые аминокислоты, ПНЖК, некоторые минеральные вещества) витамины не являются пластическим материалом или источником энергии и участвуют в обмене веществ как катализаторы и регуляторы отдельных биохимических и физиологических процессов. Витамины А и Е регулируют экспрессию генов рецепторов плазматической мембраны и ядерных рецепторов, активацию лимфоцитов и прохождение клеточного цикла [Sugano M., Koga T., Yamada K., 2000]. Основной функциональной ролью микроэлементов в клетках иммунной системы является их участие в качестве кофакторов или катализаторов ферментов свободно-радикального окисления. Белковая недостаточность, как правило, сопровождается дефицитом витаминов и микроэлементов, что усиливает негативное влия-

яние комбинированного алиментарного дефицита на иммунный ответ [Мартынова Е. А., Морозов И. А., 2001].

5.2. Характеристика нарушений трофического статуса и взаимосвязь с нарушениями пищевого рациона у больных псориазом в прогрессирующей стадии

Антропометрический метод оценки трофического статуса позволяет с помощью расчетных формул оценить состав тела больного и динамику его изменения. При анализе массы тела (МТ) установлено, что в группе больных псориазом данный параметр составил $77,57 \pm 11,23$ кг, при этом в группе мужчин – $79,44 \pm 10,07$ кг, в группе женщин – $71,75 \pm 13,36$ кг (табл. 47). Одним из компонентов оценки ТС является сравнение МТ с рекомендуемой МТ (РМТ), рассчитываемой по формуле, предложенной Европейской ассоциацией нутрициологов:

$$РМТ \text{ (мужчины)} = P - 100 - (P - 152) \cdot 0,2;$$

$$РМТ \text{ (женщины)} = P - 100 - (P - 152) \cdot 0,4, \quad \text{где } P - \text{рост в см.}$$

Установлено, что у 26,9 % (156) обследованных отмечено снижение РМТ, при этом в группе мужчин – у 27,5 % (156) и в группе женщин – у 25,8 % (55). Потеря МТ считается выраженной, если величина отклонения фактической МТ от предыдущей составляет: за 1 неделю – 2 %, за 1 месяц – 5 %, за 6 месяцев – 6,5 %, ни у одного больного псориазом не отмечено значительного снижения массы тела за последние месяцы.

Таблица 47

Антропометрические параметры оценки трофического статуса у больных вульгарным псориазом в фазе прогрессирования (M±S)

Показатель	Всего (n=580)	Мужчины (n=367)	Женщины (n=213)
Рост, см	$1,70 \pm 0,08$	$1,71 \pm 0,07$	$1,68 \pm 0,06$
Масса тела, кг	$77,55 \pm 11,23$	$79,44 \pm 10,072$	$71,75 \pm 13,36^*$
РМТ, кг	$66,53 \pm 6,14$	$68,12 \pm 5,95$	$60,82 \pm 4,15$
ИМТ, кг/м ²	$26,51 \pm 3,53$	$26,92 \pm 3,19$	$25,22 \pm 4,42$
Объем плеча, см	$33,3 \pm 3,04$	$33,72 \pm 2,76$	$30,0 \pm 3,6$
Толщина кожной складки, мм	$33,2 \pm 12,49$	$32,72 \pm 12,41$	$36,66 \pm 15,27$
Объем мышц плеча, см	$22,85 \pm 3,56$	$23,45 \pm 3,31$	$18,48 \pm 2,14$

Примечание. ** – $p < 0,01$ *** – $p < 0,001$ по сравнению с группой мужчин, *t*-критерий Стьюдента.

Анализ индекса массы тела (ИМТ) показал, что в группе мужчин данный параметр составил $26,92 \pm 3,19$ кг/м², в группе женщин – $25,22 \pm 4,42$ кг/м², в среднем – $26,6 \pm 3,5$ кг/м². Таким образом, в диапазоне нормальных значений ИМТ находилось 41,9 % (243) обследованных, снижение ИМТ отмечено у 12,8 % (74), избыточная масса тела – 36,4 % (211) и ожирение I степени – у 9 % (52) больных вульгарным псориазом. Окружность плеча (ОП), измеряемая на уровне средней трети плеча нерабочей согнутой (ненапряженной) руки, составила $33,3 \pm 3,04$ см, у мужчин – $33,72 \pm 2,76$ см, в группе женщин – $30,0 \pm 3,6$ см, что значимо ниже ($p < 0,05$). Толщина кожно-жировой складки трицепса (КЖСТ) измерялась с помощью калипера, оценка производилась на основании отклонения толщины КЖСТ (%) от нормы. КЖСТ у обследованной группы больных псориазом составила в среднем $33,2 \pm 12,49$ мм, у мужчин – $32,72 \pm 12,41$ мм и в группе женщин – $36,66 \pm 15,27$ мм, что значимо выше ($p < 0,05$). Частота регистрации снижения КЖСТ составила 13,4 % (78).

Окружность мышц плеча (ОМП) рассчитывалась по формуле:

$$ОМП = ОП (см) - 0,314 \cdot КЖСТ (мм)$$

Установлено, что ОМП составил $22,85 \pm 3,56$ см, при этом в группе мужчин – $23,45 \pm 3,31$ см, в группе женщин – $18,48 \pm 2,14$. Трактовка полученного результата проводилась на основании отклонения от нормы (%). Анализ показал, что у 35,5 % (206) обследованных больных псориазом наблюдается нарушение ТС на основании анализа ОМП, при этом снижение ИМТ отмечено только у 12,38 % (13). Данный факт обусловлен относительно большим содержанием жира в организме, когда при наличии практически нормальных параметров МТ и ИМТ снижается мышечная масса, что в условиях активации катаболических процессов при прогрессировании псориаза может являться дополнительным неблагоприятным фактором.

Для оценки компонентного состава тела использовался калиперметрический метод определения количества жировой ткани (ЖТ) и тощей массы тела (ТМТ) по Durnin–Womersley. С помощью калипера (адипометра) измерялись кожно-жировые складки в 4 стандартных точках: на уровне средней трети плеча над бицепсом; над трицепсом; на уровне нижнего угла лопатки; в правой паховой области на 2 см выше средней пупартовой

связки. Расчет проводят по формулам в зависимости от пола и возраста и десятичного логарифма суммы (S) кожно-жировых складок:

$$ЖМТ = МТ \cdot (4,95/D - 4,5); \quad ТМТ = МТ - ЖМТ$$

В норме ЖТ составляет 10–23 % от общей МТ, при этом верхней границей допустимых значений у мужчин является 15 % и у женщин – 30 %. В обследованной группе больных псориазом ЖТ у мужчин составила $14,4 \pm 2,6$, в группе женщин – $29,8 \pm 9,65$ %.

Таким образом, комплексный анализ трофического статуса больных вульгарным псориазом показал (рис. 21), что наиболее часто регистрируемыми нарушениями ТС у больных вульгарным псориазом являются снижение ОМП (35,5 %), избыточная масса тела (36,4 %) и снижение РМТ (26,9).

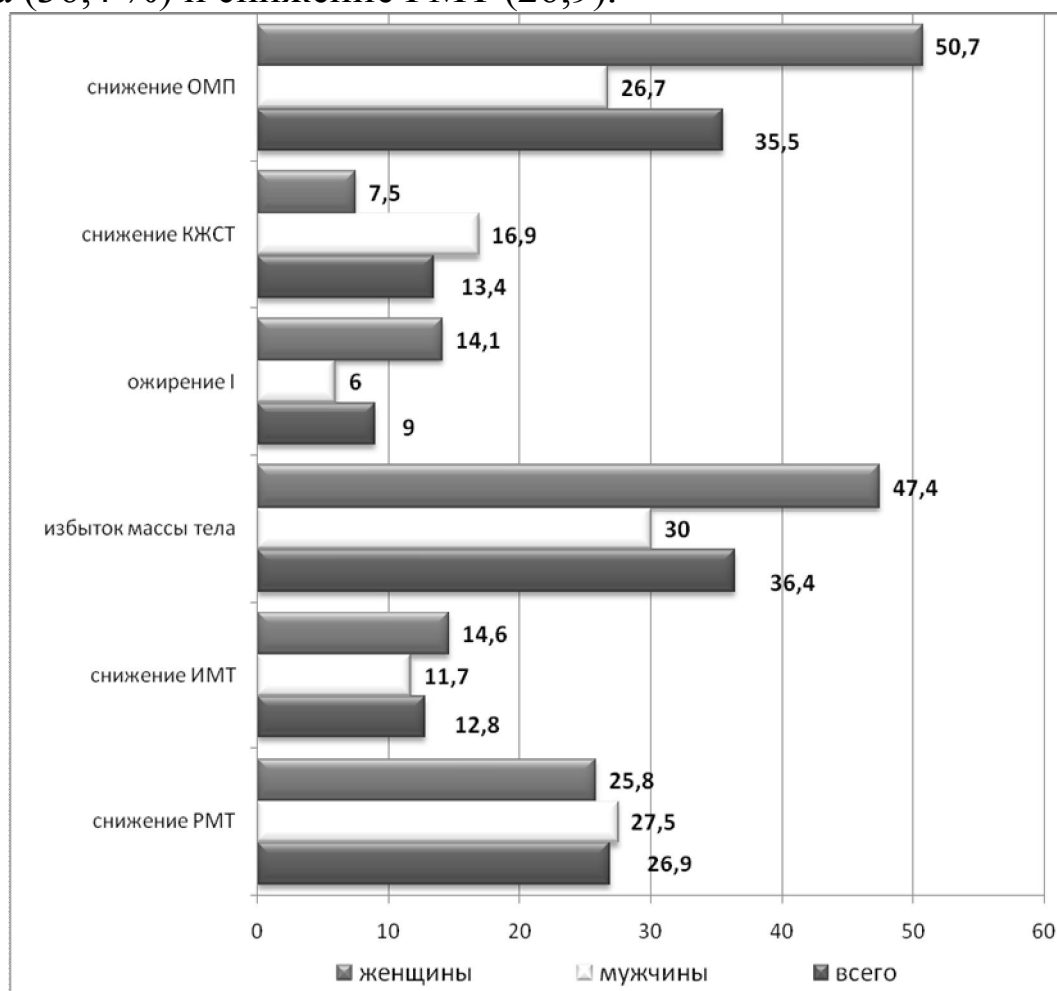


Рис. 21. Частота нарушений трофического статуса у больных вульгарным псориазом в зависимости от пола

В группе женщин статистически значимо чаще регистрируется снижение ОМП (50,7 %) и избыточная масса тела (47,4 %), в

группе мужчин данные параметры составили 26,7 % ($p<0,05$) и 30,0 % ($p<0,05$). Таким образом, даже у больных с увеличенным ИМТ отмечается снижение ОМП, что свидетельствует об уменьшении ТМТ. У большинства больных наблюдалось легкое нарушение ТС, оцениваемого по ОМП (снижение до 90—80 %), и только у 6 % (35) нарушение средней степени тяжести (ОМП снижен до 80—70 %).

Белковый статус организма определяется состоянием двух основных белковых пулов – соматического (мышечного белка) и висцерального (белков крови и внутренних органов). Оценка соматического пула белка основана на антропометрических показателях. Лабораторные методы характеризуют в первую очередь висцеральный пул белка, который отражает белково-синтетическую функцию печени, состояние органов кроветворения и иммунитета. Наиболее информативны следующие показатели: общий белок, альбумин, трансферрин.

Анализ биохимического состава крови показал (табл. 48), что содержание общего белка в группе больных псориазом составило сопоставимо с аналогичным параметром группы практически здоровых лиц, однако общий белок – низкочувствительный показатель, содержание альбумина является более надежным прогностическим маркером. Абсолютное содержание альбумина в группе больных псориазом – $35,33 \pm 3,76$ г/л, что составило $53,27 \pm 4,51$ %, в контрольной группе – $37,88 \pm 3,54$ г/л или $60,97 \pm 3,79$ % ($p<0,05$).

Таблица 48

Основные биохимические константы крови у больных псориазом в прогрессирующей стадии ($M \pm s$)

Показатель	Контрольная группа	Псориаз в стадии прогрессирования
Общий белок, г/л	$62,12 \pm 5,43$	$65,4 \pm 8,54$
Альбумин, г/л	$37,88 \pm 3,54$	$35,3 \pm 3,76$
Альбумины, %	$60,97 \pm 3,79$	$53,3 \pm 4,51^*$
Альфа ₁ -глобулины, %	$4,53 \pm 0,89$	$3,21 \pm 1,12^*$
Альфа ₂ -глобулины, %	$8,22 \pm 0,87$	$10,5 \pm 1,86^*$
Бета-глобулины, %	$11,71 \pm 1,46$	$13,7 \pm 2,03$
Трансферрин, г/л	$3,1 \pm 0,42$	$2,3 \pm 0,54^*$

Примечание. * – $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой мужчин, *t*-критерий Стьюдента.

Снижение концентрации трансферрина в сыворотке позволяет выявить более ранние изменения белкового питания. Интересно отметить, что у больных псориазом уровень трансферрина составил $2,3 \pm 0,54$ г/л, что значимо ниже уровня контрольной группы – $3,1 \pm 0,42$ г/л ($p < 0,05$). Таким образом, при лабораторной оценке трофического статуса (рис. 22) снижение концентрации альбумина отмечено у 16,2 % (94), у мужчин данный параметр составил 14,7 % (54) и в группе женщин – 18,8 % (40). Уменьшение концентрации трансферрина наблюдалось у 21,2 % (123), при этом у мужчин практически в 2 раза реже (16,9 % – 62), чем в группе женщин (28,6 % – 61) ($p < 0,05$).

Анализ корреляционных взаимосвязей индекса PASI с антропометрическими и лабораторными маркерами трофического статуса у больных вульгарным псориазом (табл. 49) показал наличие слабой обратной корреляционной взаимосвязи индекса PASI с ОМП ($r = -0,25$; $p < 0,05$) с содержанием трансферрина ($r = -0,32$; $p < 0,05$), а также наличие слабой прямой взаимосвязи с ИМТ ($r = 0,31$; $p < 0,05$).

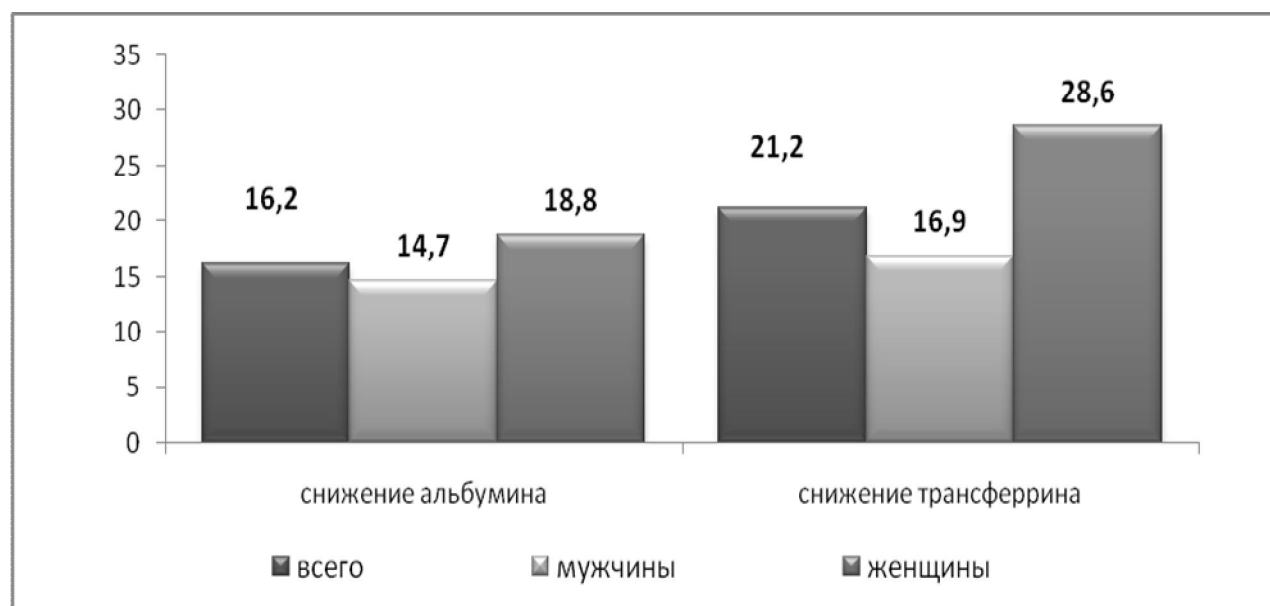


Рис. 22. Частота снижения содержания альбумина и трансферрина у больных вульгарным псориазом в зависимости от пола

Таблица 49

Взаимосвязь индекса PASI с антропометрическими и лабораторными маркерами трофического статуса у больных вульгарным псориазом

Корреляционные взаимосвязи		r	p
PASI	Объем мышц плеча, см	$r=-0,25$	$p=0,034$
	ИМТ, кг/м ²	$r=0,31$	$p=0,028$
	Альбумин, г/л	$r=-0,21$	$p=0,064$
	Трансферрин, г/л	$r=-0,32$	$p=0,041$

Примечание. r – коэффициент корреляции Пирсона; p – достоверность коэффициента корреляций.

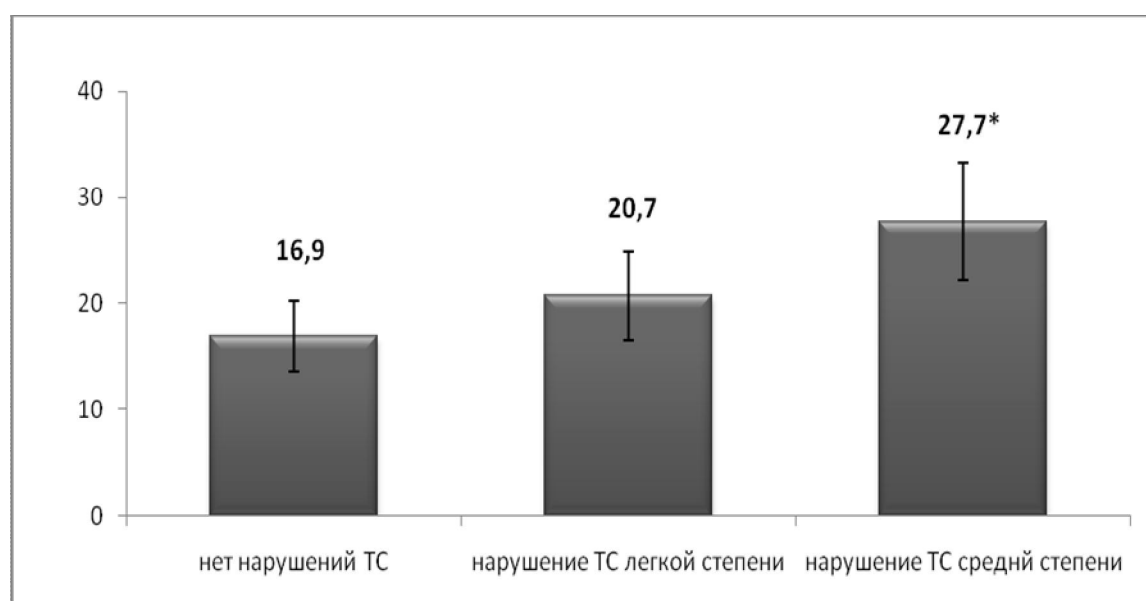


Рис. 23. Уровень индекса PASI у больных вульгарным псориазом в зависимости от наличия нарушений трофического статуса

Уровень индекса PASI у больных псориазом без признаков нарушений ТС, оцениваемого по ОМП, составил $16,9 \pm 3,61$, при наличии нарушений ТС легкой степени тяжести – $20,7 \pm 4,65$ (рис. 23). В группе с нарушением ТС средней степени PASI составил $27,7 \pm 6,04$, что достоверно выше, чем в группе без нарушений ТС ($p < 0,05$).

Полученные данные указывают на высокую распространенность нарушений ТС у больных псориазом, однако только выраженное снижение антропометрических маркеров ТС сопровождается увеличением индекса PASI, тогда как снижение концентрации альбумина и трансферрина практически не взаимосвязано со степенью выраженности клинических проявления псориаза в фазе прогрессирования.

Состав суточного рациона у больных псориазом

Средние значения реальной энергетической ценности суточного рациона составили $2171,8 \pm 343,5$ ккал/сут, при этом статистически значимых различий при сравнительном анализе в зависимости от пола не получено. В группе мужчин энергетическая ценность составила $2222 \pm 321,1$ ккал/сут, в группе женщин – $2058,6 \pm 421,7$ ккал/сут.

При использовании коэффициента ранговой корреляции Пирсона и многофакторного регрессионного анализа статистически значимых взаимосвязей абсолютной энергетической ценности суточного рациона с полом, возрастом, уровнем образования и семейным положением получено не было.

Помимо определения энергетической ценности суточного рациона, нами проводилась оценка потребности организма в энергии для поддержания существующего веса с учетом пола, возраста и уровня физической активности. Калорийность питания относительно необходимого количества составила $109,8 \pm 13,5$ %, в группе мужчин – $103,2 \pm 16,2$, в группе женщин – $133,2 \pm 17,9$ %, что статистически значимо выше ($p < 0,05$). При превышении потребности в энергии на 30 % (130 и более относительно необходимого количества) калорийность питания считалась избыточной. Частота избыточного потребления энергии составила 23,1 % (134), в группе мужчин – 11,7 % (43), в группе женщин – 42,7 % (91), что статистически значимо выше ($p < 0,05$). Частота недостаточного потребления энергии (80 и менее относительно необходимого количества) составила 15,2 % (88), в группе мужчин – 18,8 % (69) и в группе женщин – 8,9 % (19).

Корреляционный анализ показал (табл. 50) наличие взаимосвязи энергетической ценности рациона и процентного соотношения реального потребления энергии к необходимому количеству с ИМТ ($r=0,53$; $p < 0,05$ и $r=0,42$; $p < 0,05$) и уровнем индекса PASI ($r=0,41$; $p < 0,05$ и $r=0,30$; $p < 0,05$), а также сильной взаимосвязи процентного соотношения энергии с возрастом пациентов ($r=0,26$; $p < 0,005$).

Таблица 50

Взаимосвязь абсолютной и относительной энергетической ценности рациона со степенью ожирения, гиперхолестеринемией, гиподинамией и возрастом пациентов

Коррелируемые параметры		r	p
Абсолютная энергетическая ценность рациона, Ккал/сут	ИМТ, кг/м ²	0,53	0,011
	PASI	0,41	0,030
Относительная энергетическая ценность рациона, %	Возраст, лет	0,26	0,032
	ИМТ, кг/м ²	0,42	0,025
	PASI	0,30	0,017

Примечание. r – коэффициент корреляции Пирсона; p – достоверность коэффициента корреляций.

Таким образом, относительная калорийность суточного рациона взаимосвязана со степенью ожирения, уровнем индекса PASI и возрастом пациентов. Последнее, по нашему мнению, объясняется тем, что с возрастом значительно снижается потребность в энергии.

Корреляционная взаимосвязь потребления энергии с уровнем индекса PASI, скорее всего, объясняется увеличением потребления энергии в группе с избыточной массой тела, в свою очередь рост ИМТ ассоциируется с повышением PASI.

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых больные с ожирением имели более высокий риск развития тяжелых форм псориаза [Henseler T., Christophers E., 1995; Naldi L., Chatenoud L., Linder D. et al., 2005], что связано с общностью воспалительного ответа при ожирении и псориазе с увеличением концентрации TNF- α и IL-6 [Tsankov N., Angelova I., Kazandjieva J., 2000; Chen Y., Wu C., 2008].

Взаимосвязь состава рациона с нарушениями трофического статуса

Комплексный анализ макронутриентного состава потребляемой пищи представлен в таблице 51. Установлено, что удельный вес белков в суточной энергетической ценности рациона составил $10,47 \pm 1,45$ %, жиров – $37,5 \pm 3,54$ и углеводов – $52,1 \pm 4,46$ %, при этом доля моносахаридов составила $43,2 \pm 5,26$ % от общего количества поступающих с пищей углеводов. В группе больных псориазом в сочетании с нарушением ТС получены статистически значимо более низкие цифры потребления абсолютного

($p<0,05$) и относительного ($p<0,05$) количества белков, а также более высокие цифры абсолютного ($p<0,05$) и относительного ($p<0,05$) количества углеводов в рационе в сравнении с группой больных псориазом без нарушений ТС.

Таблица 51

Энергетическая ценность суточного рациона, макронутриентный состав, содержание пищевых волокон у больных псориазом ($M\pm s$)

Показатель	Псориаз в стадии прогрессирования					
	Всего (n=580)		Нет нарушений ТС (n=374)		Нарушение ТС (206)	
Энергетическая ценность, ккал/сут	2171,8 $\pm$ 343,5		22541,8 $\pm$ 337,5		1921,8 $\pm$ 281,2*	
Относительная энергетическая ценность, %	109,8 $\pm$ 13,5		111,6 $\pm$ 12,1		102,1 $\pm$ 12,3*	
Доля белков от ккал/сут, %	10,47 $\pm$ 1,45		11,21 $\pm$ 1,92		9,9 $\pm$ 0,98*	
Доля жиров от ккал/сут, %	37,5 $\pm$ 3,54		36,62 $\pm$ 4,64		39,13 $\pm$ 6,01	
Доля углеводов от ккал/сут, %	52,1 $\pm$ 4,46		52,5 $\pm$ 6,32		49,34 $\pm$ 5,29	
Пищевые волокна, мг	18,42 $\pm$ 3,54		19,71 $\pm$ 2,96		15,56 $\pm$ 5,34*	
Доля пищевых волокон от необходимого количества, %	54,08 $\pm$ 9,67		58,65 $\pm$ 9,47		52,38 $\pm$ 9,83	
Белки <10 %	n	%	n	%	n	%
	175	30,2	82	21,9	93	45,1
Белки >15 %	115	19,8	81	21,7	34	16,5
Жиры > 35 %	408	70,3	245	65,5	163	79,1
Полисахариды менее 50 % (от общего кол-ва углеводов)	206	35,5	129	34,5	77	37,4

Примечание. * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ по сравнению с группой без нарушений трофического статуса, t-критерий Стьюдента.

Оценивая суточную потребность в пищевых волокнах с реальным их присутствием в пищевом рационе, установлено, что у 78,2 % обследованных регистрируется недостаточное содержание ПВ в рационе. При этом в группе больных псориазом в сочетании с нарушением ТС абсолютное содержание ПВ статистически значимо ниже – 15,56 $\pm$ 5,34 мг, однако относительное их содержание не различалось (58,65 $\pm$ 9,47 %) от необходимого количества (12,5 мг на 1000 ккал) в группе больных без нарушения ТС (52,38 $\pm$ 9,83 %) и в группе с нарушением ТС.

Снижение содержания белков (менее 10 % суточной калорийности) в группе больных псориазом отмечено у 30,2 % (175) и

увеличение доли белков (более 15 %) у 19,8 % (115). Рекомендованное количество жиров (30—35 %) потребляло только 29,7 % (112) респондентов, тогда как у 70,3 % (408) отмечено избыточное потребление жиров.

Статистически значимые различия в частоте регистрации нарушений макронутриентного состава при сравнении группы больных без нарушений ТС и с нарушением ТС получены по абсолютной и относительной энергетической ценности суточного рациона ($p < 0,05$). Кроме того, в группе больных псориазом с нарушением ТС значимо ниже доля белков в составе суточного рациона, которая составила $9,9 \pm 0,98$ % (табл. 49).

Результаты исследования содержания витаминов микроэлементов представлены на рисунке 24. Максимально выраженный дефицит (нормы физиологических потребностей № 5786-91 от 29.05.1991) отмечен по содержанию в рационе магния, его недостаточное потребление зарегистрировано у 72,4 % обследованных, в группе без нарушения ТС данный параметр составил 66,2 %, в группе с нарушением ТС – 83,8 %. Сниженное содержание витамина В₁ регистрировалось у 59 %, в группе без нарушения ТС – 50 %, в группе с нарушением ТС – 75,7 %.

Недостаточное потребление кальция отмечено у 51,4 %, в группе без нарушения ТС – 47,1 %, в группе с нарушением ТС – 59,5 %. Снижение витамина В₂ – 49,5 %, в группе без нарушения ТС – 41,2 %, в группе с нарушением ТС – 64,9 %. Частота регистрации сниженного количества в суточном рационе фосфора (менее 1200 мг/сут) составила 46,7 %, в группе без нарушения ТС – 42,6 %, в группе с нарушением ТС – 54,1 %. Частота сниженного количества витамина А составила 41 %, в группе без нарушения ТС – 39,7 %, в группе с нарушением ТС – 43,3 %. В рационе 23,8 % наблюдался недостаток железа, снижение содержания витамина Е отмечено у 4,8 % обследованных.

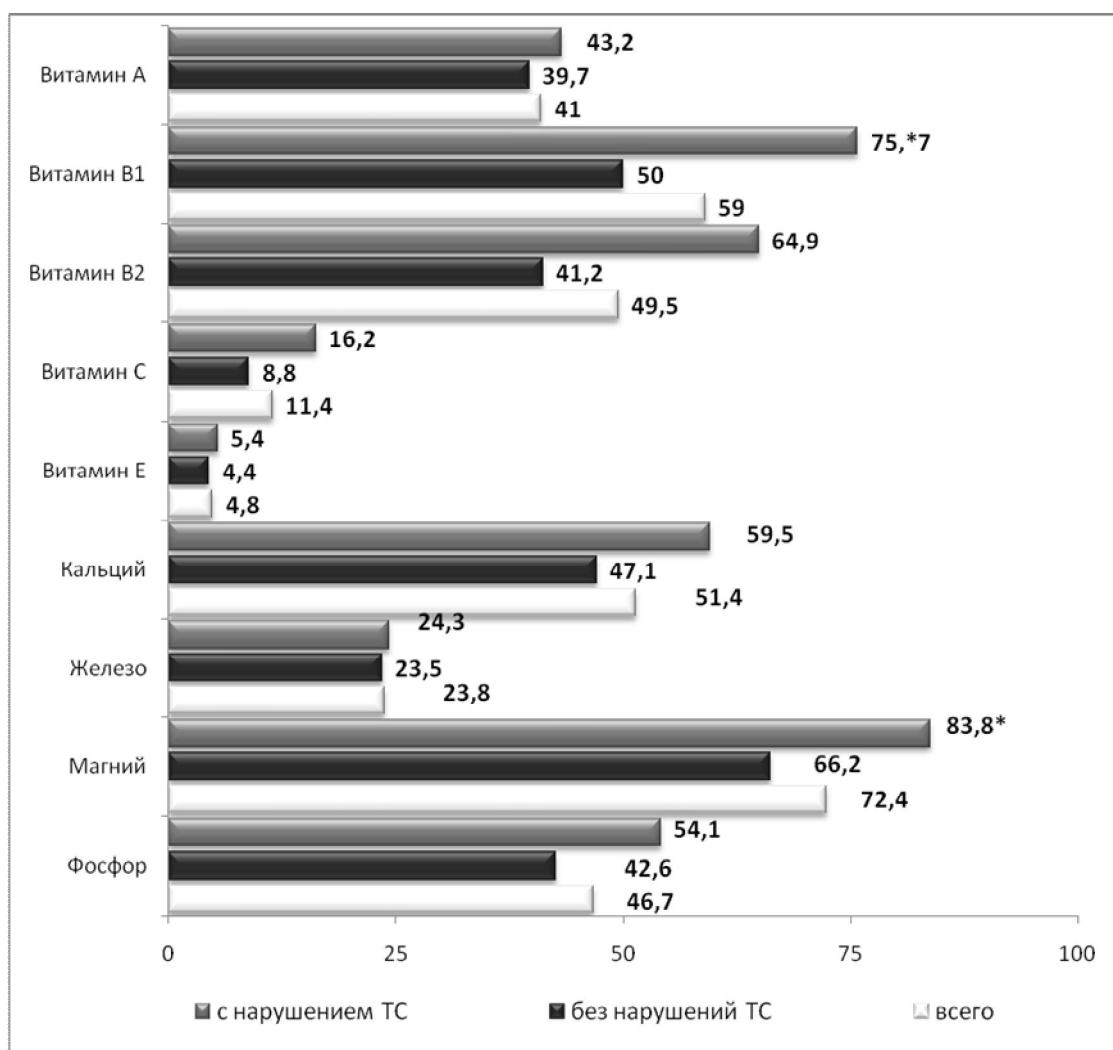


Рис. 24. Распространенность недостаточного содержания витаминов и микроэлементов в рационе больных вульгарным псориазом

*Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой без нарушения ТС, методом χ^2 .*

Только у 26,7 % отмечено отсутствие недостатка витаминов и микроэлементов, в группе без нарушений ТС – 29,4 %, в группе с нарушением ТС – 21,6 %. Дефицит в рационе витаминов и микроэлементов обратно пропорционален ($r = -0,8$; $p < 0,001$) реальной энергетической ценности суточного рациона. Таким образом, у пациентов с высокой калорийностью питания недостаток данных веществ менее выражен. Корреляционный анализ содержания отдельных макронутриентов, а также микроэлементов и витаминов с уровнем индекса PASI статистически значимых взаимосвязей не показал.

Наиболее часто регистрируемыми нарушениями ТС являются снижение ОМП (35,5 %), избыточная масса тела (36,4 %) и снижение РМТ (26,9). У большинства больных наблюдалось лег-

кое нарушение ТС, оцениваемого по ОМП (снижение до 90—80 %), и только у 6 % (35) – нарушение средней степени тяжести (ОМП снижен до 80—70 %). Снижение концентрации альбумина отмечено у 16,2 % (94). Уменьшение концентрации трансферрина наблюдалось у 21,2 % (123) обследованных, при этом у мужчин практически в 2 раза реже – 16,9 % (62), чем в группе женщин ($p < 0,05$) – 28,6 % (61).

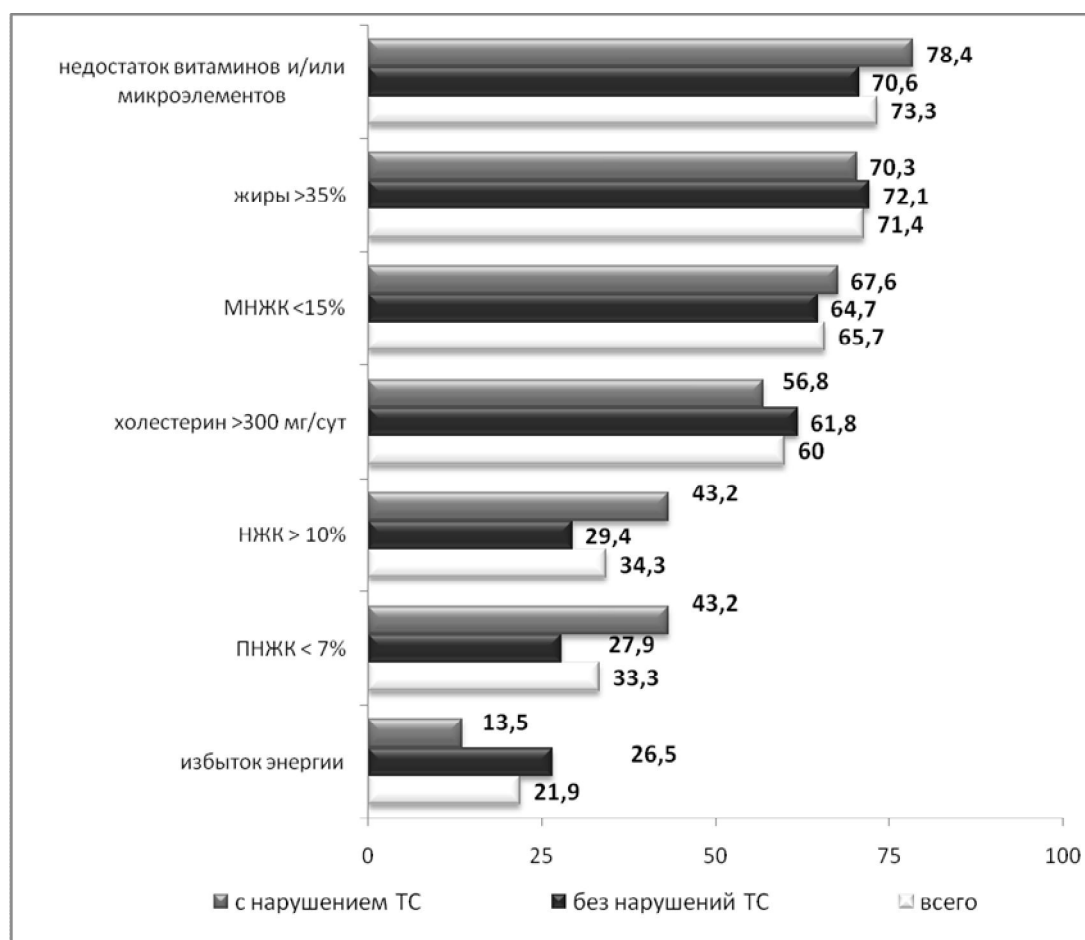


Рис. 25. Частота нарушений состава суточного рациона у больных вульгарным псориазом

*Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой без нарушения ТС, методом χ^2 .*

Полученные данные указывают на высокую распространенность нарушений ТС у больных псориазом, однако только выраженное снижение антропометрических маркеров ТС сопровождается увеличением индекса PASI, тогда как снижение концентрации альбумина и трансферрина практически не взаимосвязано со степенью выраженности клинических проявлений псориаза в фазе прогрессирования.

Анализ нутриционного статуса показал (рис. 25), что наиболее распространенными нарушениями питания являются недостаток витаминов и/или микроэлементов в рационе (73,3 %), а также увеличение доли жиров (70,3 %), снижение содержания МНЖК (65,7 %), увеличение потребления холестерина (60 %), увеличение содержания НЖК (34,3 %), снижение ПНЖК (33,3 %) и увеличение энергетической ценности суточного рациона (21,9 %). На фоне этого статистически значимых взаимосвязей содержания отдельных макро- и микронутриентов с уровнем индекса PASI не наблюдается. Однако большинство вышеуказанных нарушений регистрируется в группе с нарушениями ТС.

Полученные в ходе исследования результаты обосновывают использование стандартных смесей в качестве дополнительного питания больных псориазом, когда пищеварительные функции существенно не нарушены, так как в их состав входят нативные белки, растительные жиры, легко усваиваемые углеводы, витамины, макро- и микроэлементы в сбалансированных соотношениях [Лященко Ю. Н., 2004].

Глава 6

ЭНТЕРАЛЬНАЯ ДЕТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

6.1. Этиопатогенетическое обоснование возможности использования лактулозы, питательной смеси Берламин Модуляр, мониторинговой очистки кишечника и адеметионина в комплексной терапии псориаза

В настоящее время, учитывая рост заболеваемости дерматозами, особенно в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой, наряду со значительным увеличением частоты дисбиозов, ухудшением нервно-психического здоровья (стресс, депрессия, синдром хронической усталости), увеличением числа регистрируемых функциональных иммунодефицитов, возрастает спрос на продукты здорового питания и коррекцию микроэкологии кишечника [Родионов А. Н., 1998; Ghisolfi J., 2003].

Возможности пробиотиков

Несмотря на множество исследований, а также более чем 50-летний период использования про- и пребиотиков в клинической медицине, остается ряд нерешенных проблем, связанных с отдаленными последствиями. Некоторые гастроэнтерологи рассматривают несколько потенциальных побочных эффектов пробиотиков: развитие инфекционных осложнений, продукцию вредных метаболитов, чрезмерную иммунную стимуляцию, трансгенные реакции [Смагин А. Ю., 2007]. Пребиотики могут вызывать осмотический эффект в печени и ферментативные нарушения в толстом кишечнике. Некоторые из пребиотиков могут порождать кишечные колики, метеоризм, диарею, купирующиеся увеличением дозы [Marteau P., Seksik P., 2004]. Пролонгированное введение про- и пребиотиков недоношенным может порождать повышение специ-

фических IgA и антител IgM против них [Kullen M. J., Bettler J., 2005].

В настоящее время пересматриваются и научно обосновываются пути нормализации микрофлоры кишечника, где на первое место выходят про- и пребиотики, а не биотерапевтические агенты, бактериофаги или антибиотики [Kajander K. et al., 2005]. К пребиотикам относятся неперевариваемые ингредиенты пищи, способствующие улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстой кишке [Rowland I. R., Tanaka R., 1993].

Эффект пребиотиков заключается в снижении pH кала; снижении продукции аммиака; активизации иммунитета; снижении потенциала роста клостридий, кандид, листерий и др.; увеличении всасывания Са из пищи на 40—60 %; усилении энергообеспечения и регенерации эпителия толстой кишки [Gibson G. R., Fuller R., 2000]. Пребиотики являются пищей для облигатной сахаролитической флоры и подразделяются на моно-, олиго- и полисахариды. До настоящего времени еще мало изучены свойства таких пребиотиков, как маннозо, мальтозо-, ксилозо- и глюкозо-олигосахариды [Shaoul R., Bamberger E., 2004].

Чтобы компонент пищи был классифицирован как пребиотик, он должен обладать способностью не расщепляться и не абсорбироваться в верхних отделах желудочно-кишечного тракта; возможностью использования в качестве селективного субстрата для полезных микроорганизмов, стимулируя их рост или метаболическую активность; способностью приводить к нормализации состав кишечной микрофлоры и индуцировать местный и системный ответ [Roberfroid M. B., 2000].

Наиболее изученным и распространенным полисахаридом, используемым в медицине, является лактулоза – синтетический дисахарид в котором каждая молекула галактозы связана и 1,4-связью с молекулой фруктозы [Genovese S., Riccardi G., Rivellese A. A., 2003], с молекулярной формулой $C_{12}H_{22}O_{11}$, полное химическое название 4-О-β-D-галактопиранозил-D-фруктоза. Препарат впервые получен и описан в 1929 г. Montgomery и Hudson под названием «лактокетоза» [Буторова Л. И., Калинин А. В., 2001; Hallmann F., 2000].

Первое медицинское применение лактулозы в 1957 г. связывают с открытием австрийского педиатра F. Petuely, установившего ее корригирующее действие на микробиоценоз кишечника новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании. При применении данного препарата у детей удалось поднять популяционный уровень бифидобактерий от почти нулевого значения до 80—100 % [Макаренко Е. В., Козловский И. В., 1989].

В 1975 г. F. Hoffman et al. сообщили об успешной деконтаминации при помощи лактулозы хронических носителей сальмонелл без клинических проявлений [Hoffmann K., Mossel D. et al., 1964]. Затем появились сообщения N. O. Conn et al. об идентичности клинического эффекта лактулозы и неомицина у больных с портосистемной энцефалопатией [Conn H. O., Bircher J., 1994]. В 1980 г. M. Kist обнаружил эффективность применения лактулозы при лечении больных с сальмонеллезным энтеритом. С этого времени лактулоза стала стандартной терапией при носительстве сальмонелл [Kist M., 1980].

Об антиэндотоксическом действии лактулозы среди исследователей первым сообщил H. Liehr в 1980 г., что было подтверждено последующими изысканиями [Liehr H., Englisch G., Rasenack U., 1980]. K. R. Gardiner et al. отметили системное снижение эндотоксина и аэробных грамотрицательных бактерий при экспериментальном колите [Gardiner K. R., Erwin P. J., Anderson N. H., 1995]. Данные публикации, посвященные возможностям клинического применения лактулозы, впоследствии были дополнены многочисленными исследованиями, подтвердившими эффективность препарата при применении его по указанным показаниям, в которых постоянно отмечалась очень низкая частота побочных эффектов [Conn H. O., Bircher J., 1994; Vonk R. J., 1997].

Как синтетический дисахарид лактулоза в природе не встречается. Человеческий организм не имеет ферментов, способных гидролизовать ее до соответствующих моносахаридов, в связи с этим лактулоза как и пищевая клетчатка, проходит через желудочно-кишечный тракт и достигает толстой кишки в неизмененном виде, практически не всасываясь (процент всасывания достигает лишь минимальных значений и составляет от 0,2 до 2,8 %) [Ballongue J., Shumann C, Quignon P., 1997)]. В толстой кишке лактулоза является идеальным питательным субстратом для би-

фидо- и лактобактерий, которые быстро растут и размножаются в ее присутствии [Каширская Н. Ю., 2000]. Таким образом, этот синтетический дисахарид обладает эффективным пребиотическим действием [Gibson J. R., Roberfroid M. B., 1995; MacFarlane G. T., Cummings I. H., 1997; Schumann C., 2000].

Такие потенциально патогенные микроорганизмы, как *E. coli*, *Clostridium*, *Bacteroides* и сальмонеллы с трудом метаболизируют лактулозу. В такой ситуации соперничество в утилизации питательных веществ приводит к угнетению протеолитической, потенциально патогенной кишечной микрофлорой, продуцирующей токсины [Буторова Л. И., Калинин А. В., 2001; Ballongue J., Shumann C., Quignon P., 1997]. Ballongue [Ballongue J., Crociani J., Grill G. P., 1995] продемонстрировал выраженное замещение бифидобактериями клостридий и бактероидов *in vitro* под влиянием лактулозы. Аналогичные результаты получены *in vivo* в экспериментальных исследованиях [Kien L., Blauwiel R., 2007].

Лактулоза сначала гидролизуется до моносахаридов (фруктозы и галактозы), а затем – до обладающих низкомолекулярной массой органических кислот (уксусная, молочная, пропионовая, масляная), известных как короткоцепочечные жирные кислоты [Каширская Н. Ю., 2000; Буторова Л. И., Калинин А. В., 2001]. В толстом кишечнике из 1 г лактулозы образуется около 0,5 г короткоцепочечных жирных кислот, это вызывает снижение концентрации среднецепочечных жирных кислот (с 4—6 С-атомами), которым приписываются токсические эффекты [Йегер Л., 1990; Mortenson P. B., Holtug K., Bonnen H., 1990]. В результате вышеуказанных превращений лактулозы снижается рН содержимого толстой кишки, при этом реакция среды меняется со слабощелочной на слабокислую [Бондаренко В. М., 2004; Бондаренко В. М., Воробьев А. А., 2004], повышается осмотическое давление, ведущее к задержке жидкости в просвете кишки и усилению ее перистальтики [Cummings I. H., MacFarlane G. T., 1997]. Использование препарата как источника углеводов и энергии приводит к увеличению бактериальной массы и сопровождается активной утилизацией аммиака и азота аминокислот [Wettstein W., Haussinger D., 1996]. Эти изменения, в конечном итоге, ответственны за профилактический и терапевтический эффекты лактулозы: при запорах, портосистемной энцефалопатии [Clausen M. R., Mortensen P. B., 1997], энтери-

тах и других поражениях желудочно-кишечного тракта [Каширская Н. Ю., 2000].

В настоящее время накопилось достаточно данных, указывающих на крайне широкий спектр положительных метаболических эффектов лактулозы на организм, в связи с чем она может использоваться при таких совершенно различных заболеваниях, как желчно-каменная болезнь, инфекция мочевых путей и гиперлипидемия, а также при хронической почечной недостаточности и сахарном диабете [Григорьев П. Я., Яковенко Э. П., 2000; Mack D. J., Smart L., Girdwood A., Scott P. J. W., 1993].

В основе лечебного эффекта лактулозы при хронических холециститах лежит увеличение роста сахаролитической микрофлоры, в частности бифидумбактерий, подавление пролиферации протеолитической микрофлоры и ограничение транслокации кишечных бактерий в билиарную систему [Ballongue J., Shumann C., Quignon P., 1997]. Это, в конечном итоге, приводит также к снижению литогенности желчи, гипохолестеринемическому и иммунокорректирующему эффектам [Григорьев П. Я., Яковенко Э. П., 2000]]. При дисбалансе микробной экологии, вызванном увеличенной пролиферацией потенциально патогенных грамотрицательных бактерий, значительно возрастает концентрация эндотоксинов в просвете кишечника. При этом эндотоксины, повреждая эпителий кишечника, в значительной степени нарушают метаболизм желчных кислот в цикле их энтерогепатической циркуляции, в конечном итоге приводя к дислипидемии [Ewe K., Ueberschaer B., Press A. G. et al., 1995]. Эндотоксины и микроорганизмы, проникая через слизистую кишечника, поступают сначала в местное (интестинальное) сосудистое русло, а затем и через воротную систему в печень, вызывая бактериохолию [Sung J. Y., Costerton J. W., Shaffer E. A., 1992], которая также является обязательным условием развития холецистита. Согласно данным Н. А. Зубаревой и др. [Зубарева Н. А., Сандаков П. Я., Карпунина Т. И., 1998], степень и тяжесть контаминации желчи зависит от тяжести дисбиоза толстой кишки.

Еще одним моментом, подтверждающим взаимосвязь состояния кишечника с билиарной системой, являются данные о том, что у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, которые обычно сопровождаются нарушениями биоценоза кишки, желчный пузырь имеет патологическую чувствительность к хо-

лецистокинину [Папонов В. Д., Сунцова И. Г., Байдакова Г. В., Мордовцев В. Н., 2001].

Одним из наиболее эффективных средств коррекции эндотоксемии при хронических диффузных заболеваниях печени является лактулоза – коммерческий препарат дюфалак (Эббот Продакс). По данным большинства исследователей, дюфалак – «золотой стандарт» слабительных средств с точки зрения соотношений «эффективность – токсичность – безопасность – стоимость». По сути, он является пребиотиком, способным существенно улучшать состав кишечной микрофлоры. Лактулоза уже более 50 лет применяется в педиатрии для стимуляции роста лактобактерий у детей грудного возраста [Macgillivray P. C., Finlay H. V., 1959; Ewe K., Ueberschaer B., Press A. G. et al., 1995]. В двойном слепом РПКИ этого года в Чили показана положительная роль пребиотиков в увеличении популяции *Lactobacillus* и *Bifidobacteria* на фоне антибактериальной терапии у 140 детей. В формуле питания пребиотик назначался курсом на 21 день во время АБ-терапии и в последующем [Brunser O., Gotteland M., Cruchet S. et al., 2006]. Зарегистрированный на российском рынке и разрешенный к применению у младенцев препарат дюфалак может применяться в любом возрасте в пребиотической дозе 3 мл в день как для профилактики, так и для лечения дисбиоза, в последнем случае вместе с пробиотиками [Woodgate P., Cooke L., Webster H., 2005].

Резюмируя вышесказанное, формирование и прогрессирование хронических дерматозов необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с микробиотой и функциональной активностью пищеварительного тракта. На это непосредственно указывают многочисленные данные о том, что процессы синтеза, циркуляции и метаболизма желчных кислот, холестерина протекают с обязательным участием микрофлоры кишечника [Буторова Л. И., Калинин А. В., 2001]. Кишечная микрофлора, участвуя во всех процессах детоксикации, происходящих в печени, сама по себе способна осуществлять микробную трансформацию метаболитов, после чего они «легче» и быстрее разрушаются в печени. Кроме того, сами метаболиты микрофлоры изменяют полярность различных соединений, уменьшая тем самым и скорость экскреции метаболитов, и их транслокацию из кишечника в кровеносное русло [Мак-Мюррей У., 1980; Бабин В. Н. Домарадский И.

В., Дубинин А. В. Кондракова О. А., 1994]. Необходимо учитывать и иммунизирующую функцию этой микроэкологической системы – стимуляцию синтеза иммуноглобулинов и неспецифических факторов иммунитета [Исаева Н. П., Шахмарданов М. З., Земскова М. Н., 1994; Григорьев П. Я., Яковенко Э. П., 2000]. Исследование микрофлоры толстой кишки показало наличие у 68,5 % больных СРК I и II степени дисбактериоза и у 31,5 % – III и IV степени. После лечения лактулозой отмечается улучшение клинических показателей цитологической картины и пейзажа микрофлоры толстой кишки Абдуллаев А. Х., Каримов М. М., Ходжиматова Д. А., 2007. Л. И. Буторова, А. В. Калинин (2001) указывают на иммунокорректирующий эффект лактулозы, что немаловажно, учитывая роль иммунных нарушений при дерматозах, псориазе в частности. Препарат, воздействуя посредством бифидо- и лактобактерий, стимулирует продукцию интерферонов и через систему интерлейкинов (IL-1 и IL-2) активирует клеточное и гуморальное звено иммунитета. Значение и уникальность лактулозы в терапии внутренних и инфекционных болезней определяется тем, что она дает толчок, стимулируя потенциальные силы и возможности самого организма. Определяя индивидуальный комплекс терапии, особое внимание необходимо уделить функциональному состоянию органов гепатобилиарной системы, в том числе печени – центрального органа в метаболизме большинства антипсориазных препаратов и других веществ.

Гепатопротекторы

Функциональные нарушения органов гепатобилиарной системы выявляются у 42—71 % пациентов [Довжанский С. И., Утц С. Р., 1992; Мордовцев В., 1999]. Внутрипечёчный холестаз, развивающийся при заболеваниях органов гепатобилиарной системы (жировая дистрофия печени, хронические гепатиты и циррозы печени, токсические поражения печени, в том числе алкогольные, лекарственные поражения печени и др.), хронический холецистит и холангит и, как следствие, развитие эндотоксикоза, сопровождаются дефицитом адеметионина, играющего ключевую роль во всех метаболических процессах организма. В комплексной фармакотерапии заболеваний органов гепатобилиарной системы используются различные группы лекарств, однако особое место среди них занимают лекарственные средства, различ-

ные по структуре и механизму действия, но обладающие избирательным действием в отношении печени – гепатопротекторы. Действие последних направлено на нормализацию обменных процессов и гомеостаза в печени, повышение устойчивости гепатоцитов к патогенным воздействиям, стимуляцию регенеративных процессов, восстановление паренхимы печени и нормализацию ее физиологических функций [Дроговоз С. М., Щекина Е. Г. и др., 2008].

Ряд авторов отмечают также связь дисфункции гепатобилиарной системы с нарушением металлоферментной функции организма, зависимой от недостатка в организме микроэлементов [Корсунская И. М., Пирузян Е. В., Олейник С. С., 2006; Корсунская И. М., Василевская Е. А., Агафонова Е. Е., 2007]. Работа металлоферментной системы организма под воздействием никеля активизируется, а активация выведения токсинов из организма под воздействием никеля определяет его дезинтоксикационную эффективность. Соли брома обладают антипролиферативными свойствами, оказывают седативное действие на пациента, что важно для больных псориазом, часто страдающих невропатией, бессонницей, эмоционально лабильных [Roenigk H. H., Maibach H. I., 1991]. В этой связи актуальным представляется совершенствование терапии с применением препарата гептрал, основным действующим веществом которого является адеметионин. Адеметионин участвует в реакциях трансметилирования, транссульфурирования, трансаминирования. Гептрал является «золотым стандартом» гепатопротекторов с уникальным механизмом действия, восполняя дефицит адеметионина и выполняя «заместительную» роль, при этом обладая практически «физиологическим» механизмом действия. В препарате сочетается уникальная комбинация гепатопротективного и антидепрессивного эффектов.

Мониторная очистка кишечника

Основанием для проведения оценки клинико-лабораторной эффективности использования метода мониторинной очистки кишечника в составе комплексной терапии у больных псориазом в прогрессирующей стадии явились появляющиеся в литературе данные о возможности использования мониторинной очистки кишечника при хронических дерматозах [<http://www.zdoroviimir.ru/articles/purge.php>]. Мониторная очистка кишечника

— перспективное направление в медицине, используемое совместно с другими методами лечения, стимулирует моторику кишечника, предупреждает запоры, а также способствует налаживанию обмена веществ и улучшению состояния кожных покровов, активизирует иммунную систему организма, улучшает сердечно-сосудистый тонус и стабилизирует артериальное давление.

МОК сочетает в себе одновременное накачивание и отсасывание отмывающей жидкости под автоматическим контролем давления и температуры в полости кишки. Этот способ отмывки толстой кишки объединил преимущества очистительных и сифонных клизм и исключил ряд их недостатков, таких, например, как повышение внутрикишечного давления, приводящее к развитию атонии кишечника. МОК исключает естественный активный акт дефекации и соответствующее напряжение мышц, позволяя быстро удалить содержимое толстой кишки и токсины, находящиеся на слизистой и в слизистой оболочке за счет механического, температурного и осмотического воздействия отмывающего раствора. Параллельно с отмывкой кишки идет ее декомпрессия. Таким образом, мониторная очистка кишечника позволяет за 15—20 минут полностью отмыть ректосигмоидный отдел толстой кишки и удалить все ее содержимое, исключая активное напряжение пациента. Применение в отмывающем растворе кишечных адсорбентов усиливает эффект дезинтоксикации, особенно у больных аллергическими заболеваниями и при медикаментозной интоксикации.

Основными показаниями для МОК являются заболевания кишечника (запоры, синдром раздраженного толстого кишечника, дискинезия толстого кишечника, кишечный токсикоз, дисбактериоз кишечника, глистные инвазии, хронический геморрой в начальных стадиях без осложнений и др.), заболевания печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей (дискинезия желчевыводящих путей, хронические гепатиты, для профилактики развития желчно-каменной болезни и т. д.), заболевания кожных покровов (угревая болезнь, экзема, аллергические дерматиты, дерматиты неизвестной этиологии, различные кожные проблемы из-за глистной инвазии), нарушение работы иммунной системы (частые простудные заболевания, ОРВИ, артриты и т. д.), явления аутоинтоксикации (синдром хронической усталости, снижение работоспособности, немотивированная усталость, общая сла-

бость, постоянные головные боли, неприятный запах изо рта), а также борьба с излишним весом и ожирением различной степени [Дронова Т. Г., Колесникова Л. Ю., Дронов О. Е., 2006; Дронова Т. Г., 2007].

Важным является тот факт, что стандартное лечение тяжелых форм дерматозов сильнодействующими препаратами способствует усугублению эндотоксикационных процессов [Копытова Т. В., 2006, 2007], в этих условиях требуется компенсаторная активация детоксицирующих систем организма. Таким образом, при дерматозах немаловажное значение в дополнительной элиминации эндотоксинов отводится органам естественной детоксикации, в первую очередь печени и кишечнику. Многие исследователи подчеркивают отягощающее влияние функциональных нарушений печени на течение псориаза [Матусевич С. Л., 1989; Матусевич С. Л., Кунгуров И. В., Филимонкова Н. Н., Герасимова Н. М., 2000; Филимонкова Н. Н., 2006].

В свете данных исследований становится очевидным, что терапия псориаза должна быть комплексной и включать не только психотропные средства, ангиопротекторы, наружное лечение и физиотерапевтические процедуры, но и препараты, нормализующие моторику желудка и кишечника, состояние микрофлоры, желчеотделение, а также ферментативную активность [Мартынов А. А., 2007]. При этом основной целью назначения гастроинтестинальных препаратов следует считать активацию органов естественной детоксикации (печень, кишечник, почки).

При использовании современной аппаратуры и технологии гидроколонтерапия позволяет очистить все отделы толстого кишечника, не вымывая при этом флору. Кроме того, гидроколонтерапия – процедура, комфортная и безопасная для пациента. К противопоказаниям для проведения МОК можно отнести острые заболевания с высокой температурой, лихорадочные состояния, острая недостаточность кровообращения, острый инфаркт миокарда, любые острые заболевания кишечника, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, заболевания толстого кишечника, туберкулез кишечника, хронический геморрой в стадии обострения, хронические трещины прямой кишки, полипы прямой кишки, инфильтраты в брюшной полости, опухоли прямой кишки в стадии распада, абсолютная недостаточность сфинктера, выпадение прямой кишки и психические заболевания.

Мониторный толстокишечный диализ не сочетается с проведением курса базовой лекарственной терапии при помощи антибиотиков, гормонов, химиотерапии. Коррекция дренажной функции лимфатической системы биологически активными добавками и мониторинг очисткой кишечника в комплексном лечении больных стенокардией пожилого возраста повышает качество жизни, уменьшает уровень тревоги и депрессии, снижает токсичность плазмы крови, увеличивает количество подвижных в электрическом поле эритроцитов [Махнева А. В., 2009].

Сочетанное использование диагностико-лечебного комплекса мероприятий с включением мониторинга толстокишечного сорбционного диализа следует применять в комплексном лечении больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, сопровождающимися выраженным парезом ЖКТ и эндогенной интоксикацией, что приводит к снижению показателей эндогенной интоксикации и улучшению функции ЖКТ уже к 2—3-м суткам лечения, а также доказывалось уменьшением количества осложнений и снижением летальности [Беляков Н. А., 1994; Беляков Н. А., Мирошниченко А. Г., Малахова М. Я., Изотова О. Г., 1995].

По данным Санкт-Петербургского института профилактической медицины, на основании клинко-лабораторного исследования эффективности МОК у 749 больных различными заболеваниями установлено, что улучшение состояния после курса МОК отмечалось в среднем у 90,7 % пациентов. Наилучшие результаты были у больных аллергическими заболеваниями (крапивница, поллиноз и др.). После курса МОК на фоне применения энтеросорбентов (полифепана) у этих пациентов уменьшались кожные проявления, исчезал зуд, при поллинозах легче переносились сезонные обострения заболевания. При пищевой аллергии переносимость аллергизирующих продуктов сохранялась, но степень выраженности реакции на них уменьшалась. Хороший эффект наблюдался и при лечении больных бронхиальной астмой. При данном заболевании курс МОК хорошо сочетался с галотерапией, что способствовало более высокому клиническому эффекту.

При обменных нарушениях (полиостеоартроз, остеохондроз позвоночника, подагра) положительный результат после проведения курса МОК в сочетании с приемом внутрь энтеросорбента отмечался у 88 % пациентов. В результате проведенного лечения

у них уменьшились боли в суставах, позвоночнике, менее выраженной стала метеозависимость, снизилась частота сезонных обострений заболеваний. У пациентов с алиментарным ожирением МОК проводилась на фоне низкокалорийной диеты и приема энтеросорбента. Положительный эффект (снижение массы тела до 3 кг в неделю, улучшение самочувствия) наблюдался у 84,6 % пациентов. При сочетании МОК с разгрузочно-диетической терапией (10—14 дней) хорошие результаты лечения отмечены в 100 % случаев. Метод МОК оказался особенно эффективным у больных с дискинезией желчных путей, хроническим гепатитом, хроническим холециститом. Положительные результаты лечения в этой группе больных получены в 95,5 % случаев. Учитывая благоприятное влияние промываний толстой кишки большим количеством жидкости на ее функциональную и перистальтическую деятельность, нами была использована методика МОК в лечении больных атоническим и спастическим колитами. В результате у 88 % больных, страдающих атоническим колитом, и 80 % больных со спастическим колитом улучшилось самочувствие, нормализовался стул. Достигнутый эффект при соблюдении пациентами специальной щадящей диеты без грубой и плохо усвояемой пищи сохранялся не менее 6 месяцев.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями хорошие результаты (улучшение самочувствия, положительная динамика ЭКГ) после проведения курса МОК наблюдались в среднем в 92,7 % случаев. Наилучший эффект (100 %) отмечен у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией. У этих пациентов курс МОК проводился на фоне широкого использования полифепана. У больных ИБС в сочетании с гипертензией без гиперхолестеринемии курс МОК проводился вместе с другими процедурами и медикаментозным лечением. Использование МОК в сочетании с микроклизмами из отваров трав, обладающих седативными свойствами, у пациентов с вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу и астеноневротическим синдромом обеспечило положительный результат лечения у 90,7 % больных. У них улучшился сон, исчезло ощущение дискомфорта в области сердца, снизилось артериальное давление, нормализовался стул. Таким образом, метод мониторинговой очистки кишечника может достаточно широко использоваться при лечении целого ряда заболеваний, а также для очистки ор-

ганизма от шлаков при выполнении оздоровительных программ. МОК может проводиться во всех лечебных и лечебно-профилактических учреждениях: стационарах, поликлиниках, медико-санитарных частях, санаторно-курортных учреждениях и реабилитационных центрах.

Однако несмотря на упоминание в различных программах терапии возможности использования МОК при псориазе, до настоящего времени нет научно обоснованных данных о клинико-лабораторной и фармакоэкономической целесообразности данного метода лечения, что особенно актуально в рамках реализации бюджетной политики страны на период 2010—2012 гг., когда запланированы повышение качества медицинских услуг и внедрение современных форм лечения в целях снижения финансовых затрат.

Большинство клинических исследований по оценке эффективности новых лекарственных средств и схем терапии псориаза базируется на оценке объективных конечных течек, а именно на снижении площади псориатических высыпаний на 75 % и более, а также статистически значимо более выражено снижение PASI относительно групп с назначением плацебо. Однако основная цель лечения – это улучшение качества жизни пациентов, которое значительно снижается, что было показано в исследованиях A. Y. Finlay [Finlay A. Y., Kelly S. E., 1987; Finlay A. Y., Coles E. C., 1995]. Оценку клинико-лабораторной эффективности использования метода мониторной очистки кишечника в составе комплексной терапии у больных псориазом в прогрессирующей стадии целесообразно проводить с учетом параметров качества жизни данной категории больных.

Нутриционная поддержка больных псориазом

Учитывая полученные ранее данные по изучению пациентов с псориазом, можно предположить, что нарушения нутриционного и трофологического статуса вносят определенный вклад в прогрессирование дерматоза [Гольцов С. В., 2002]. Таким образом, изучение клинических и метаболических эффектов использования адаптированных, сбалансированных питательных смесей может внести определенный вклад в разработку системы нутриционной коррекции метаболических нарушений у больных псориазом в период прогрессирования заболевания.

В широком смысле к энтеральному питанию относится и естественное, пероральное питание, поскольку при этом пищевые вещества (нутриенты) поступают в организм через желудочно-кишечный тракт [Соботки Л., 2003]. Однако в отечественной медицинской литературе под энтеральным питанием понимают в основном искусственное питание [Костюченко А. Л., Железный О. Г., Шведов А. К., 2001]. В отличие от естественного питания, субстратом которого является пища, при энтеральном искусственном питании в организм доставляются искусственно созданные питательные смеси. Первые упоминания о лечебном эффекте энтерального питания появились более 3500 лет назад [Bonsmann M., Hardt W., Lober C. G.]. Современное энтеральное питание получило развитие лишь в XX в., после разработки состава искусственных питательных смесей и специальных зондов [Abbott W. O., Rawson A. J., 1939; Fallis L. S., Barron J., 1952], первая смесь для взрослых пациентов была выпущена в 1974 г. [Лященко Ю. Н., Петухов А. Б., 2001].

В настоящее время в мире производится более 200 искусственных смесей для энтерального питания [Хорошилов И. Е., 2000]. В нашей стране на сегодняшний день разрешено использование 37 официально зарегистрированных питательных смесей (Минздравсоцразвития России, 2005). Питательной смесью называется концентрированная смесь пищевых веществ (нутриентов), подвергнутых промышленной обработке, для улучшения усвояемости в организме. В ее состав входят цельные или гидролизованные белки, длинно- и среднецепочечные жиры, поли- и олигосахариды, витамины, макро- и микроэлементы. Смесей отличается точный химический состав, сбалансированность всех нутриентов между собой. В этом состоит их принципиальное отличие от обычной пищи (диеты). По составу и показаниям смеси для энтерального питания могут быть разделены на 5 групп: стандартные смеси, полуэлементные смеси, модули, специальные метаболически направленные смеси и иммуномодулирующие смеси (Минздравсоцразвития России, 2005). Стандартные смеси используются в качестве основного или дополнительного питания, когда пищеварительные функции существенно не нарушены. В их состав входят нативные белки, растительные жиры, легко усваиваемые углеводы, витамины, макро- и микроэлементы в

сбалансированных соотношениях [Костюченко А. Л., Железный О. Г., Шведов А. К., 2001].

Показаниями для их назначения являются дефицит массы тела, истощение на фоне любых заболеваний и травм, когда обычной диетой не удастся обеспечить потребности организма [Попова Т. С., Тамазашвили Т. Ш., Шестопапов А. Е., 1996; Попова Т. С., Шестопапов А. Е., Тамазашвили Т. Ш., 2005]. Полуэлементные смеси назначаются при нарушениях пищеварения и всасывания, вызванных заболеванием или операцией. Их использование является альтернативой парентеральному (внутривенному) питанию. Модульные смеси дополняют рацион питания необходимыми нутриентами – белками, жирами, отдельными аминокислотами, пищевыми волокнами, что позволяет удовлетворить индивидуальные потребности конкретного пациента.

Специальные (метаболически направленные) смеси разработаны с учетом изменяющихся метаболических потребностей при конкретной патологии – сахарном диабете, печеночной, почечной, дыхательной недостаточности. Например, смеси, назначаемые при патологии печени, содержат измененный аминокислотный состав белков. В них больше аминокислот с разветвленной цепью (валин, изолейцин, лейцин) и меньше ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан) (Методология применения парентерального и энтерального питания в комплексном лечении стационарных больных: метод. письмо, 2003). Иммуномодулирующие смеси предназначены для коррекции нарушений иммунного статуса у пациентов с тяжелыми травмами, обширными ожогами, тяжелой инфекцией, иммунодефицитом. Они обогащены специальными нутриентами, усиливающими иммунитет, – аргинином, глютамином, ω -3 жирными кислотами, нуклеотидами [Ивашкин В. Т., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., 2001].

Энтеральное питание имеет ряд преимуществ перед традиционной лечебной диетой, а именно: точное знание химического состава, сбалансированность всех нутриентов, наличие белков с высокой биологической ценностью, исключение лактозы, глютеина, холестерина, оптимальную пропорцию незаменимых жирных кислот, наличие антиоксидантов (селен, таурин, витамины). В стандартах обследования больного с ХСН со сниженной массой, (2001) подробно рассматриваются вопросы нутритивной под-

держки пациентов с ХСН со сниженной массой тела. Даны расчеты дополнительного энтерального питания в зависимости от состояния пациента и приведена характеристика смесей для энтерального питания.

Энтеральное питание продолжается до получения эффекта в виде улучшения состояния питания, обычно не менее 10–14 дней. Критериями его эффективности являются: увеличение или стабилизация массы тела, повышение уровня общего белка, альбумина крови, купирование явлений мальабсорбции, улучшение витаминной обеспеченности организма, повышение иммунной защиты, нормализация состава кишечной микрофлоры.

Таким образом, на сегодняшний день имеются возможности широкого использования энтерального питания при гастроэнтерологической патологии, что также представляет интерес и в дерматологии, учитывая частую ассоциацию псориаза с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени и желчных путей, частота которой составляет, по некоторым данным, около 30 % от всех больных псориазом и 80 % от всех сопутствующих соматических заболеваний [Матусевич С. Л., Кунгуров И. В., Филимонкова Н. Н., Герасимова Н. М., 2000]. Из сопутствующих заболеваний у большинства больных констатируется патология ЖКТ и ГБС в виде гастритов, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, дискинезии желчевыводящих путей, жирового гепатоза и других состояний. Результаты других исследований показывают, что патология желудочно-кишечного тракта отмечается более чем у 81 % больных псориазом [Брачихина Н. Г., 2007] и достигает до 95 % при тяжелых формах заболевания [Зеленцова С. Е., 2007].

Назначение питательных смесей и модулей в качестве основного лечебного питания или вместе с диетой способствует повышению эффективности проводимого лечения – более быстрому купированию диареи, мальабсорбции, белковой и витаминной недостаточности, улучшению качества жизни пациентов и нормализации микробиоты кишечника. Установлено, что энтеральное питание смесями, содержащими пищевые волокна, сдерживает энтеральные факторы нарастания эндотоксемии и ее катаболического пула, позволяет уменьшить выраженность метаболических нарушений крови, проявления детоксицирующей, метаболической и респираторной дисфункций легких. Наиболее эффек-

тивным является энтеральное питание смесями, содержащими пищевые волокна, в комбинации с внутривенными инфузиями реамберина с первых суток развития ишемического инсульта [Яковлева А. Н., 2007)]

Влияние смесей для энтерального питания на выраженность синдрома эндогенной интоксикации обосновывает назначение последних в комплексном лечении данного дерматоза, являясь универсальным по своей сути. Синдром эндогенной интоксикации способен оказывать негативное влияние на течение псориазического процесса и качество жизни пациентов.

Одной из широко используемых в клиниках нашей страны стандартных смесей для энтерального питания является Берламин Модуляр (Берлин–Хеми, Германия). Берламин Модуляр представляет собой сухой порошкообразный продукт (в герметичных упаковках по 360 г), содержащий все основные нутриенты (белки, жиры, углеводы, макро- и микроэлементы, витамины) и предназначенный для перорального и зондового искусственного питания взрослых и детей с различными заболеваниями, травмами, ранениями, а также беременных и кормящих женщин. Эта питательная смесь состоит из молочного и соевого белков, растительных масел, мальтодекстринов, витаминов, макро- и микроэлементов. Содержит полный набор всех незаменимых и заменимых аминокислот с оптимальным соотношением ω -6 и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (7:1), в составе жиров 80 % представляют ненасыщенные жирные кислоты, в том числе 58 % – линоленовая кислота.. Имеет в составе 9 водорастворимых и 4 жирорастворимых витаминов, 15 макро- и микроэлементов (включая железо, медь, цинк, йод, селен). Дополнительно в состав смеси включены таурин, инозитол и карнитин.

Имеется опыт клинического применения Берламина Модуляра у пациентов с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, жировым гепатозом, гепатитом, синдромом раздраженного кишечника у пациентов с травмами и обширными ожогами, ишемическим инсультом, эмпиемой плевры [Григорьев П. Я., Яковенко Э. П., 2001; Хорошилов И. Е., Тиканадзе А. Д., 2002; Хорошилов И. Е., 2003].

Оценка клинической и лабораторной эффективности курсового использования питательной смеси Берламин Модуляр в комплексной терапии больных псориазом представляет значи-

тельный интерес, учитывая установленное ранее влияние питательных смесей на трофологический статус, состояние микробиоты толстой кишки, нормализацию нутриционного статуса и снижение выраженности эндогенной интоксикации.

6.2. Анализ клинико-лабораторной эффективности различных схем энтеральной детоксикационной терапии в комплексном лечении больных псориазом

6.2.1. Клинико-биохимические аспекты курсового использования лактулозы, питательной смеси Берламин Модуляр и мониторной очистки кишечника в комплексной терапии больных псориазом

При купсовом использовании лактулозы все больные отмечали хорошую переносимость лечения, из клинических особенностей следует отметить появление или усиление метеоризма после приема лактулозы у 38 % пациентов в первую неделю лечения, позже этот симптом не выявлялся, другие побочные эффекты не зарегистрированы. Повторный анализ антропометрических параметров (с расчетом РМТ, ИМТ, ТКЖП и ОПМ) показал, что через 3—4 недели лечения значимой динамики вышеуказанных параметров ни в одной из групп наблюдения получено не было, с некоторой тенденцией к повышению ОПМ в группе с дополнительным назначением питательной смеси. Значимой динамики по частоте нарушений трофического статуса также получено не было, хотя частота уменьшения ОПМ в группе с использованием ПС снизилась с 38 до 16 %.

Сравнительный анализ лечебных мероприятий методом χ^2 с учетом поправки Yetes в группах с назначением дополнительных средств, способствующих активации систем детоксикации, и в группе сравнения статистически достоверных различий не показал (табл. 52).

Больные вульгарным псориазом в стадии прогрессирования получали тиосульфат натрия 30 % 10 мл, глюконат кальция 10 % 5 мл, хлорид кальция 10 % 10 мл, витамин А по 33000 МЕ 3 раза в день, витамин Е по 100 мг 2 раза в день, витамин С 5 % 3 мл и витамин В₁₂ по 500 ЕД.

Таблица 52

Сравнительный анализ частоты назначения лекарственных препаратов у больных псориазом при использовании различных схем терапии (%)

Препарат	Вульгарный псориаз в фазе прогрессирования			
	Стандартная терапия (n=50)	Стандартная терапия + дюфалак (n=50)	Стандартная терапия + Берламин Модуляр (n=50)	Стандартная терапия + МОК (n=50)
<i>Системные препараты</i>				
Тиосульфат натрия	86	94	96	90
Глюконат кальция	94	88	94	88
Хлорид кальция	10	14	12	10
Витамин А	92	86	98	92
Витамин Е	90,2	86	88	84
Витамин С, 15 %	34	38	40	36
Витамин В ₁₂	36	32	40	
Супрастин	84	78	86	
Никотиновая кислота, 12 %	18	26	28	20
Гемодез, 7 %	18	20	16	22
<i>Местная терапия</i>				
Салициловая мазь	90	94	98	96
Преднизолон, мазь	48	52	60	54
Дарсонваль	32	34	26	34
УФО	26	18	20	22
Акридерм СК, мазь	58	50	48	56
Адвантан, мазь	12	18	14	16

Примечание. Статистически достоверных различий между группами методом χ не получено.

Кроме того, назначался супрастин по 0,025 3 раза в день, никотиновая кислота 1 % 1 мл гемодез по 200 мл. Для местной терапии использовалась 2 % салициловая мазь, мази «Преднизолон», «Акридерм СК» и «Адвантан». Дарсонваль на волосистую часть головы, УФО.

Сравнительный анализ по полу, распространенности процесса, частоте обострений заболевания, наличию сопутствующих заболеваний, возрасту, длительности заболевания, степени тяжести заболевания (PASI) и степени выраженности эндогенной ин-

токсикации (ИИ) с использованием двустороннего непараметрического критерия Mann-Whitney и методом χ^2 статистически значимых различий не показал, что позволяет говорить о корректном сравнении и достоверности полученных в дальнейшем результатов (табл. 53).

В группе, получающей стандартную терапию, значения индекса PASI и ИИ составили $23,9 \pm 8,4$ и $32,7 \pm 5,4$, у больных с дополнительным назначением лактулозы – $24,9 \pm 6,5$ и $34,6 \pm 6,6$, у больных, получавших питательную смесь Берламин Модуляр, – $23,2 \pm 7,1$ и $35,5 \pm 6,1$. В группе с дополнительным назначением МОК аналогичные параметры составили $25,2 \pm 6,9$ и $33,8 \pm 5,7$. После завершения курса терапии проведена повторная регистрация изучаемых в исследовании параметров.

Таблица 53

Сравнительная характеристика больных вульгарным псориазом при использовании различных схем терапии (M $\pm$ S)

Показатель	Вульгарный псориаз в фазе прогрессирования			
	Стандартная терапия (n=50)	Стандартная терапия + дюфалак (n=50)	Стандартная терапия + Берламин Модуляр (n=50)	Стандартная терапия + МОК (n=50)
Мужчины	32 (64 %)	35 (70 %)	29 (58 %)	27 (54 %)
Женщины	18 (36 %)	15 (30 %)	21 (42 %)	23 (46 %)
Ограниченная форма	20 (40 %)	18 (36 %)	17 (34 %)	21 (42 %)
Распространенная форма	30 (60 %)	32 (64 %)	33 (66 %)	29 (58 %)
Обострение реже 1 раза в год	8 (16 %)	7 (14 %)	6 (12 %)	5 (10 %)
1—2 раза в год	21 (42 %)	24 (48 %)	23 (46 %)	24 (46 %)
3 раза в год	16 (32 %)	13 (26 %)	14 (28 %)	15 (32 %)
4 и более	5 (10 %)	6 (12 %)	7 (14 %)	6 (12 %)
Возраст, лет	$39,1 \pm 8,7$	$42,6 \pm 7,4$	$40,6 \pm 8,5$	$38,8 \pm 9,0$
Длительность заболевания, лет	$12,1 \pm 8,7$	$11,2 \pm 8,8$	$13,7 \pm 9,6$	$12,5 \pm 9,1$
PASI, ед.	$23,9 \pm 8,4$	$24,9 \pm 6,5$	$23,2 \pm 7,1$	$25,2 \pm 6,9$
ИИ	$32,7 \pm 5,4$	$34,6 \pm 6,6$	$35,5 \pm 6,1$	$33,8 \pm 5,7$

Анализ степени тяжести псориатического процесса показал, что после проведения терапии отмечена статистически значимая динамика индекса PASI, как в группе, получающей стандартную

терапию, так и у пациентов, дополнительно принимающих лактулозу, Берламин Модуляр и МОК (рис. 26).

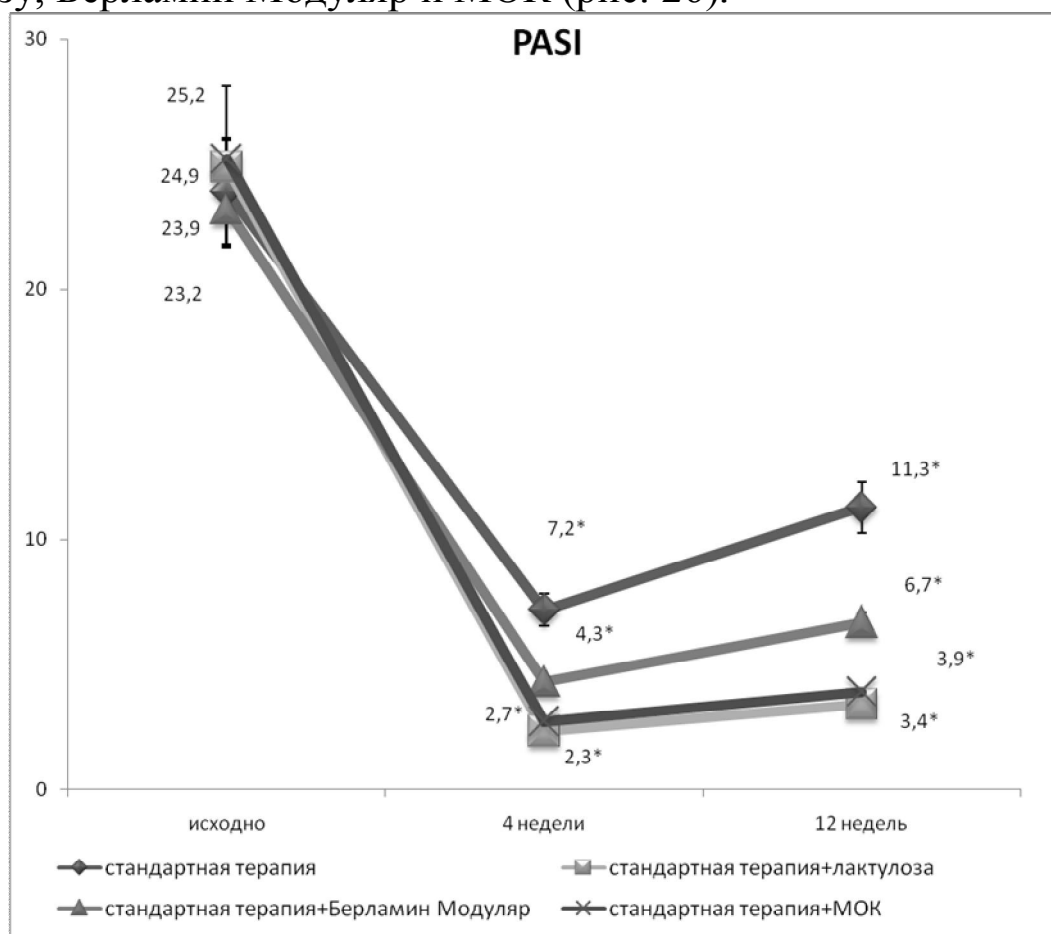


Рис. 26. Динамика средних значений индекса PASI лечения у больных вульгарным псориазом после различных методов лечения

*Примечание. * – $p < 0,001$ по сравнению с аналогичной группой в динамике лечения; p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} – по сравнению с группой, получающей стандартную терапию; t -критерий Стьюдента.*

У пациентов, получающих стандартное лечение, средние значения индекса PASI через 4 недели снизились на 69,9 %, в группе с добавлением лактулозы – на 90,8 %, в группе с использованием питательной смеси – на 81,5 %, в группе с МОК – 89,3 %. Таким образом, во всех группах с использованием методов энтеральной детоксикации отмечена более высокая клиническая эффективность лечения, что проявляется статистически значимо более низким уровнем индекса PASI через 4 недели терапии ($p < 0,05$).

Анализ степени тяжести псориатического процесса через 12 недель показал, что наибольший эффект отмечен на фоне использования лактулозы и МОК, что характеризуется сохранением ди-

намики PASI на 75 % и более от исходного уровня у 60 % больных. В среднем уровень PASI в группе на стандартной терапии через 12 недель снизился на 52,7 % от исходного уровня, в группе с использованием ПС Берламин Модуляр – на 71,1 %, тогда как в группах лактулозы и МОК данные параметры составили 86,3 и 84,5 %.

При анализе выраженности снижения индекса PASI в зависимости от исходного наличия нарушений трофического статуса на фоне использования ПС Берламин Модуляр установлено, что в группе без нарушений ТС индекс PASI уменьшился на $80,2 \pm 15,7$ %, в группе с нарушением ТС легкой степени тяжести – на $82,3 \pm 16,1$ и в группе с выраженным нарушением ТС на – $79,6 \pm 14,9$ % (рис. 27).

Критерии клинической эффективности назначенного лечения – уменьшение показателей индекса PASI: на 75 % и более от исходного показателя – выраженное улучшение клинической картины; на 74–50 % – удовлетворительное улучшение; на 49–25 % – незначительное улучшение; менее 25 % – без видимого улучшения [Дидковский Н. А., Малашенкова И. К., 2007].

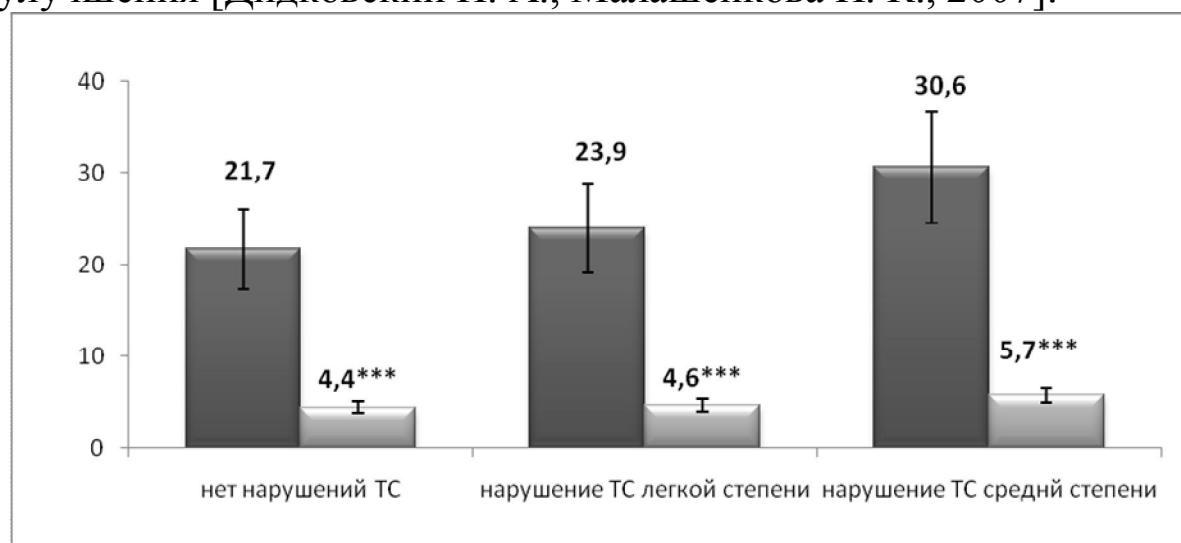


Рис. 27. Уровень индекса PASI у больных псориазом в зависимости от наличия нарушений трофического статуса

*Примечание. *** – $p < 0,001$ в динамике лечения; t -критерий Стьюдента.*

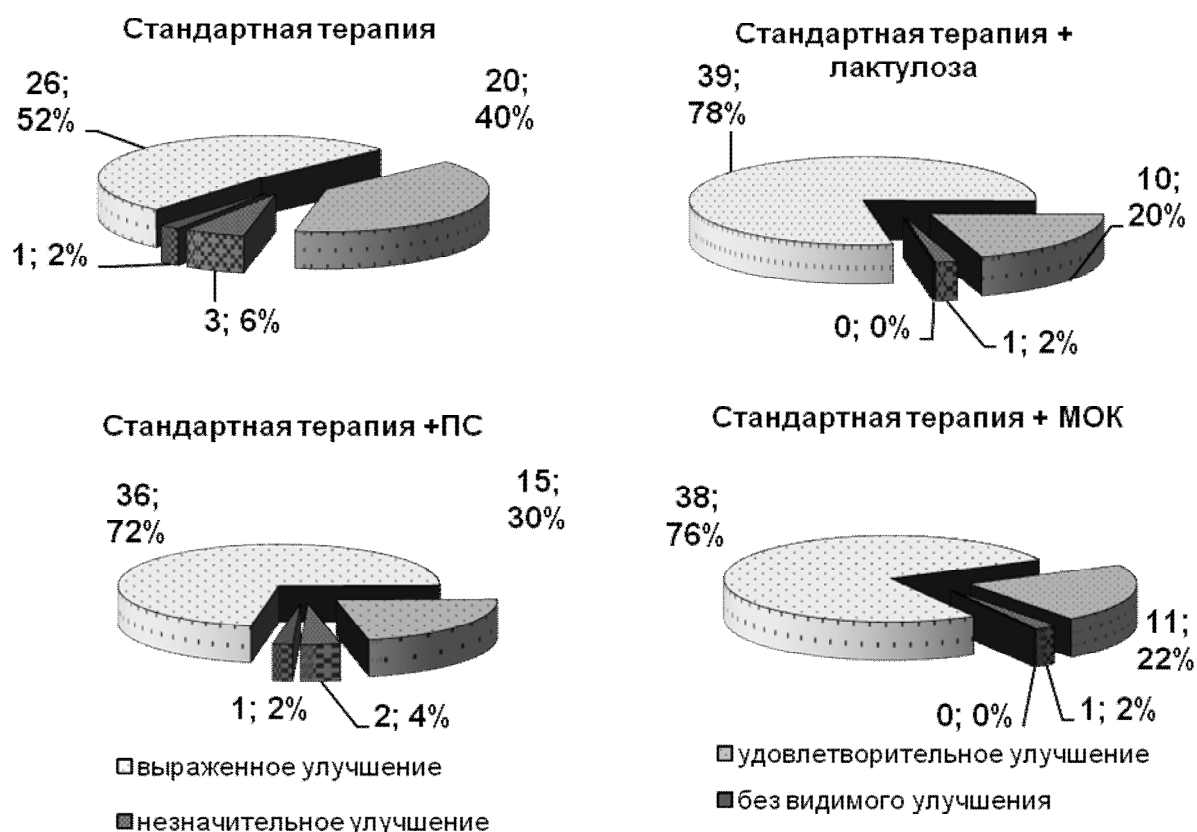


Рис. 28. Объективная оценка клинической эффективности лечения больных псориазом по степени снижения индекса PASI через 4 недели, в зависимости от схемы терапии

*Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой стандартной терапии, методом χ^2 .*

Следствием более значительного снижения индекса PASI у больных вульгарным псориазом с дополнительным назначением методов энтеральной детоксикационной терапии явилась отчетливая тенденция к более высокой частоте регистрации выраженного улучшения, частота которого в группе на стандартной терапии составила 52 % (рис. 28), тогда как у больных, дополнительно принимающих лактулозу, – 78 % ($p < 0,05$), а в группе, получающей питательную смесь Берламин Модуляр, – 72 % ($p < 0,05$), в группе с использованием МОК частота выраженного улучшения составила 76 % ($p < 0,05$). Частота удовлетворительного улучшения составила 40, 20, 30 и 22 % соответственно. Незначительное улучшение отмечено у 6 % больных 1-й группы, при использовании лактулозы – 2 %, в группе, получающей ПС, – 4 % и при использовании МОК – 2 %.

Через 12 недель наблюдения у больных вульгарным псориазом с дополнительным назначением методов энтеральной детоксикационной терапии также зафиксирована более высокая частота регистрации выраженного улучшения (методом χ^2), значение которого в группе стандартной терапии составило 26 % (рис. 29), тогда как у больных, дополнительно принимающих лактулозу, – 70 % ($p<0,05$), в группе, получающей питательную смесь Берламин Модуляр, – 62 % ($p<0,05$), в группе с использованием МОК частота выраженного улучшения составила 68 % ($p<0,05$). Частота удовлетворительного улучшения составила 62, 24, 30 и 26 % соответственно. Незначительное улучшение отмечено у 8 % больных 1-й группы, при использовании лактулозы – 4 %, в группе, получающей ПС – 6 % и при использовании МОК – 6 %. Частота отсутствия значимого клинического эффекта проводимой терапии составила 4, 2 и 2 % у больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно, тогда как при использовании МОК отсутствие видимой динамики не отмечено ни у одного пациента.

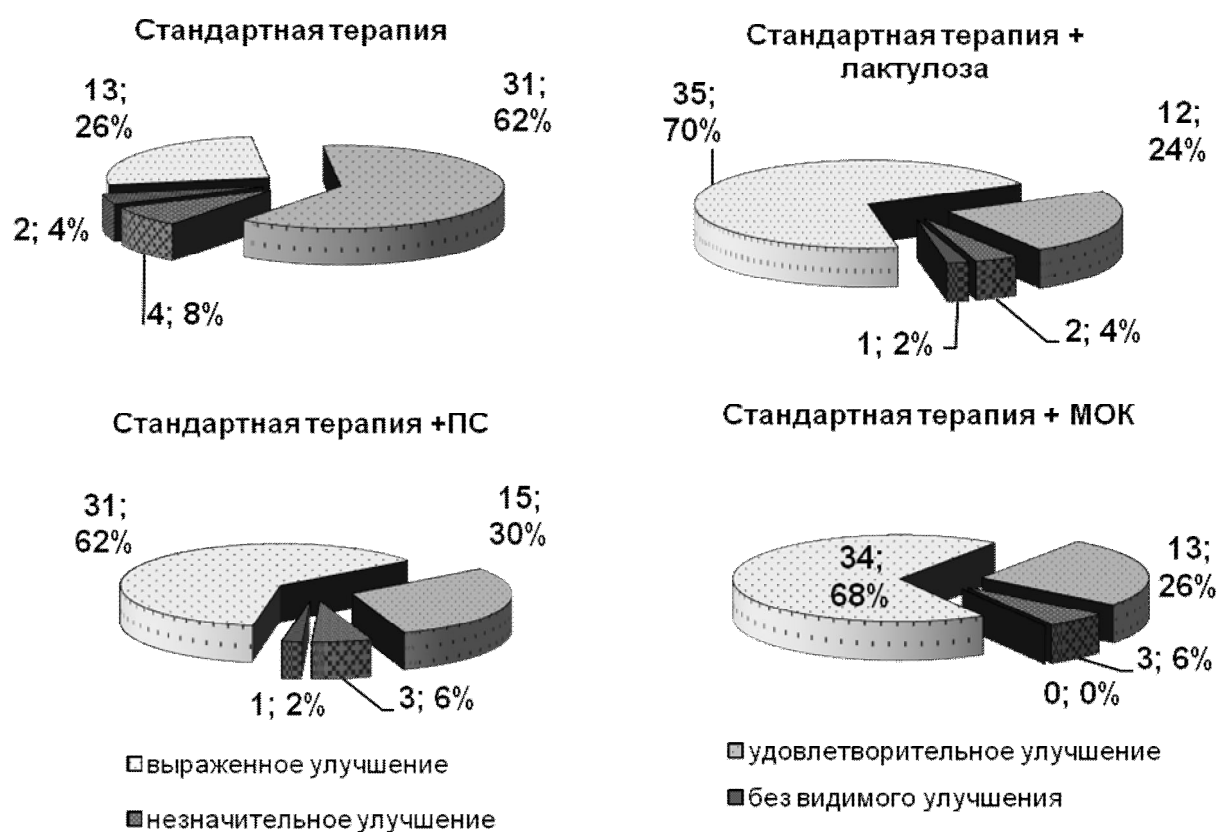


Рис. 29. Объективная оценка клинической эффективности лечения больных псориазом по степени снижения индекса PASI через 12 недель, в зависимости от схемы терапии

Примечание. * – $p<0,05$ по сравнению с группой стандартной терапии, методом χ^2

Анализ частоты регистрации жалоб, характерных для заболеваний органов ЖКТ, и нарушений подвижного равновесия кишечной микрофлоры (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и дисбиоз толстой кишки) показал, что в группе пациентов, находящихся на стандартной терапии, значимой динамики по частоте вышеуказанных симптомов не наблюдалось. На фоне этого в группе с дополнительным включением в состав терапии лактулозы снизилась частота жалоб на склонность к запорам – 4%, также достоверно реже регистрировались жалобы на отрыжку и метеоризм ($p < 0,05$), частота которых составила 8 и 6 %. Отмечалась тенденция к снижению частоты жалоб на боли в эпигастрии, боли в правом подреберье, изжогу, утомляемость, плохую переносимость жирной пищи и диарею. В группе с назначением лактулозы отмечен недостоверный рост жалоб на сухость во рту – 6 % и горечь во рту – 8 %.

Таким образом, на фоне стандартной терапии после завершения курса лечения у 62 % регистрировались жалобы, характерные для заболеваний органов ЖКТ. В группе с назначением лактулозы частота регистрации указанных симптомов через 4 недели наблюдения составила 36 %, что достоверно ниже ($p < 0,05$). В группе, получающей ПС Берламин Модуляр, динамики по отдельным жалобам получено не было, однако через 4 недели наблюдения отмечено некоторое снижение жалоб, характерных для патологии ЖКТ и ГБС (табл. 54).

В группе с назначением курса МОК через 4 недели наблюдения значимо снизилась частота таких симптомов, как нарушение частоты опорожнения кишечника, боли в эпигастральной области и натуживание при дефекации ($p < 0,05$). Частота данных жалоб составила 14, 6 и 6 %, при исходных значениях 48, 32 и 26 %. При этом частота жалоб на нарушение опорожнения кишечника и боли в эпигастральной области ниже, чем в группе больных на стандартной терапии ($p_{1-2} < 0,05$). Кроме того, на фоне использования МОК частота жалоб на метеоризм уменьшилась ($p < 0,05$) с 24 до 6 %. Анализ субъективных симптомов у больных псориазом через 90 дней от начала наблюдения также показал снижение частоты регистрации жалоб на нарушение частоты опорожнения кишечника, натуживание при дефекации и метеоризм относительно исходных значений при использовании лактулозы и МОК.

Таблица 54

**Динамика частоты жалоб со стороны ЖКТ у больных вульгарным псориазом через 4 недели
и 12 недель, в зависимости от схемы терапии (%)**

Показатель	Вульгарный псориаз в фазе прогрессирования											
	Стандартная терапия (n=50)			Стандартная терапия + «Дюфалак» (n=50)			Стандартная терапия + «Берламин Модуляр» (n=50)			Стандартная терапия + МОК (n=50)		
	исход-но	4 не-дели	12 не-дель	исходно	4 недели	12 недель	ис-ход-но	4 не-дели	12 недель	ис-ход-но	4 недели	12 недель
Нарушение частоты опорожнения кишечника	40	46	44	38	12* $p_{1-2}<0,05$	4* $p_{1-2}<0,05$	42	36	28	48	14* $p_{1-4}<0,05$	16* $p_{1-4}<0,05$
Боли в эпигастрии	30	34	30	32	16	20	26	28	18	32	6* $p_{1-4}<0,05$	10
Натуживание при дефекации	26	24	30	28	16	16	28	24	20	26	6	4* $p_{1-4}<0,05$
Боли в правом подреберье	24	20	12	24	22	12	22	16	12	30	24	20
Изжога	26	30	30	26	18	30	24	26	20	20	14	10
Утомляемость	16	10	16	16	10	12	14	10	8	22	10	14
Отрыжка	20	14	20	26	8* $p_{1-2}<0,05$	10	18	14	20	16	8	16
Плохая переносимость жирной пищи	16	20	16	16	12	14	14	12	10	14	6	10
Метеоризм	16	24	14	20	6* $p_{1-2}<0,05$	8	18	10	12	24	6	6
Снижение аппетита	10	20	12	10		12	12	16	10	16	10	14
Ощущение неполного опорожнения	6	16	12	6	4	2	8	6	8	14	2	6
Сухость во рту	6	14	6	6	8	6	4	6	4	4	0	4
Комковатый или плотный стул	0	2	4	0	2	0	2	2	4	6	2	0
Горечь во рту	4	0	2	4	8	2	6	0	2	0	4	0
Диарея	4	2	0	4	6	0	2	2	0	6	0	2

Примечание. * – $p<0,05$ по сравнению с исходными данным, p_{1-2} – по сравнению с группой на стандартной терапии критерий (Chi-squar E) χ^2 .

Полученные данные свидетельствуют, что использование лактулозы, ПС и МОК в составе комплексной терапии больных вульгарным псориазом приводит к статистически значимому снижению частоты жалоб со стороны органов ЖКТ, характерных для функциональных расстройств толстой кишки (нарушение частоты опорожнения кишечника, натуживание при дефекации и метеоризм) уже через 30 дней от начала лечения, с сохранением положительной динамики на протяжении 3 месяцев только в группах с использованием лактулозы и МОК. Данные изменения, скорее всего, связаны с нормализацией тонуса мышц и микробиоты толстого кишечника, что свидетельствует об активации систем естественной детоксикации. Именно данными эффектами можно объяснить относительно большую клиническую эффективность и сохранение низких значений индекса PASI. Повторное бактериологическое исследование копрокультуры у пациентов с псориазом в динамике лечения показало, что на фоне стандартной терапии количество лактобактерий достоверно увеличилось ($p < 0,05$) относительно исходных данных и составило $\lg 7,9 \pm 2,14$ КОЕ/г.

Увеличилось содержание представителей семейства Enterobacteriaceae и Micrococcaceae, относящихся к условно-патогенным микроорганизмам, таких как клебсиелла ($p < 0,05$) и золотистый стафилококк ($p < 0,05$), $\lg 2,45 \pm 0,67$ КОЕ/г и $\lg 2,01 \pm 1,01$ КОЕ/г. Достоверных количественных изменений других представителей облигатной и условно-патогенной микрофлоры толстого кишечника получено не было. Так, содержание бифидобактерий исходно и на фоне стандартной терапии составило $\lg 8,07 \pm 0,97$ КОЕ/г и $\lg 8,11 \pm 1,17$ КОЕ/г.

Содержание эшерихий с нормальной ферментативной активностью составляло $\lg 8,25 \pm 1,02$ КОЕ/г и $\lg 8,09 \pm 1,75$ КОЕ/г, энтерококков – $\lg 7,37 \pm 1,74$ КОЕ/г и $\lg 7,66 \pm 1,96$ КОЕ/г, лактозонегативных кишечных палочек – $\lg 2,74 \pm 1,67$ КОЕ/г и $\lg 2,01 \pm 1,01$ КОЕ/г и эпидермального стафилококка – $\lg 1,83 \pm 0,76$ КОЕ/г и $\lg 1,79 \pm 1,25$ КОЕ/г. Отмечена тенденция к уменьшению количества в фекалиях гемолитической кишечной палочки – $\lg 2,74 \pm 1,67$ КОЕ/г (исходно $\lg 2,74 \pm 1,67$ КОЕ/г), грибов рода Candida – $\lg 2,74 \pm 1,67$ КОЕ/г (исходно $\lg 2,75 \pm 1,37$ КОЕ/г), увеличению количества клостридий – $\lg 2,59 \pm 1,68$ КОЕ/г (исходно $\lg$

2,82±1,85 КОЕ/г) и лактозонегативных кишечных палочек – lg 2,74±1,67 КОЕ/г (исходно lg 2,59±1,87).

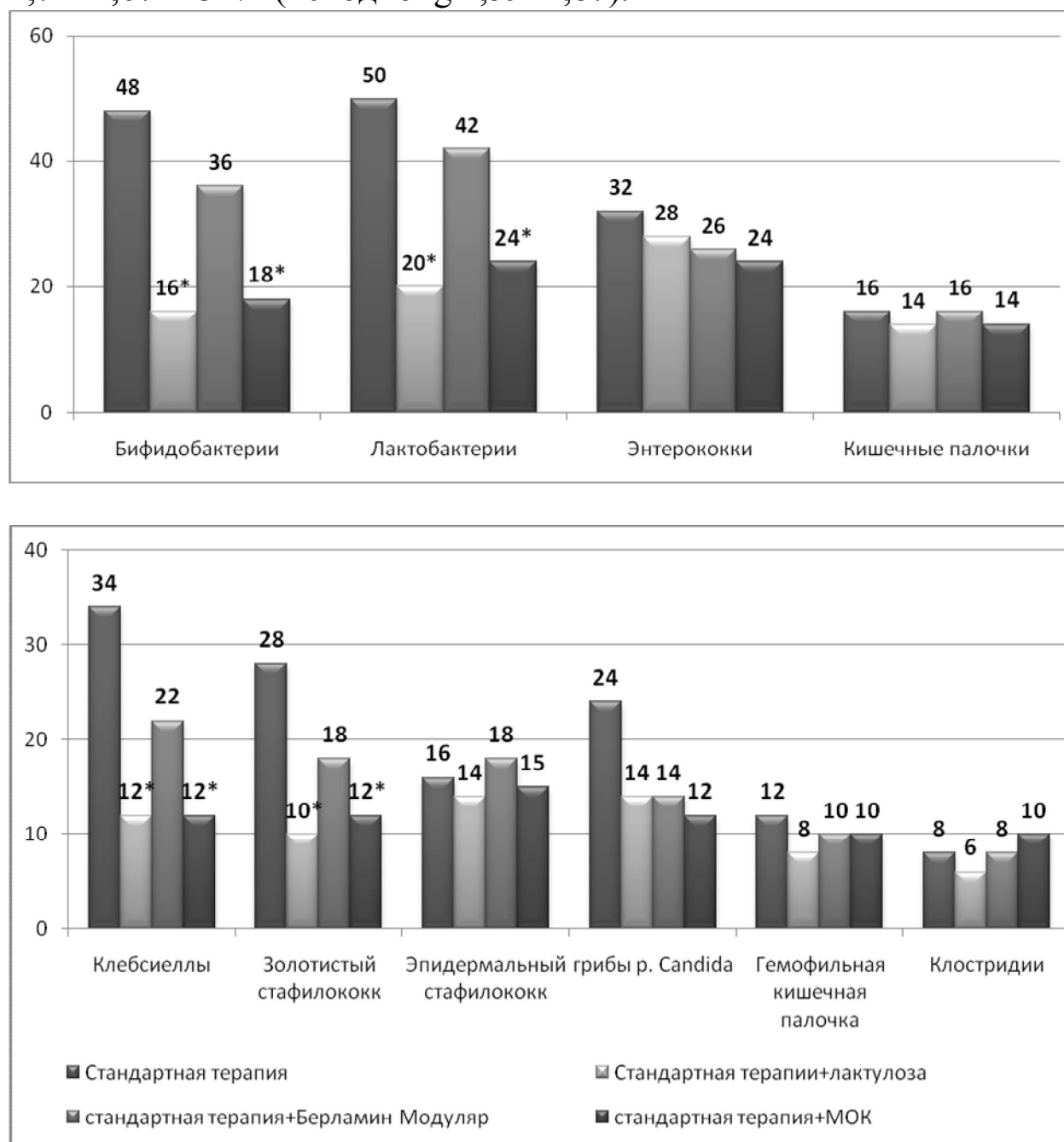


Рис. 30. Частота регистрации количественных изменений облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника у больных псориазом после различных методов лечения

Примечание. * – $p < 0,05$, по сравнению с группой стандартной терапии, методом χ^2 .

В группе с добавлением в состав комплексной терапии лактулозы достоверно увеличилось содержание бифидобактерий и лактобактерий (lg 9,58±1,86 КОЕ/г и lg 8,36±1,76 КОЕ/г), как относительно исходных данных ($p < 0,01$ и $p < 0,001$), так и относи-

тельно группы на стандартной терапии ($p < 0,01$ и $p < 0,05$) (рис. 30). Также увеличилось содержание кишечных палочек с нормальной ферментативной активностью относительно исходных данных ($p < 0,05$) и относительно группы сравнения ($p < 0,05$), их содержание составило $\lg 8,21 \pm 1,85$ КОЕ/г.

Достоверно снизилось содержание гемолитических кишечных палочек ($\lg 1,24 \pm 1,09$ КОЕ/г $p < 0,01$ и $p < 0,05$), грибов рода *Candida* ($\lg 1,34 \pm 0,99$ КОЕ/г, $p < 0,001$ и $p < 0,01$), клостридий ($\lg 1,57 \pm 1,16$ КОЕ/г, $p < 0,01$ и $p < 0,05$), а также золотистого стафилококка ($\lg 0,85 \pm 0,64$ КОЕ/г, $p < 0,05$ и $p < 0,01$). По содержанию лактозонегативных кишечных палочек, энтерококков и представителей рода *Klebsiella* статистически достоверных различий с исходным содержанием и группой сравнения получено не было.

При использовании лактулозы количественное содержание облигатных микроорганизмов (лактобактерий, бифидобактерий, энтерококков и кишечных палочек) приближалось к аналогичным параметрам контрольной группы на фоне снижения содержания таких условно-патогенных микроорганизмов, как дрожжеподобные грибы рода *Candida*, клостридии и *S. aureus*, практически в 2 раза.

Таким образом, применение лактулозы приводит к достоверному снижению частоты регистрации сниженного количества бифидобактерий ($p < 0,05$) и лактобактерий ($p < 0,05$) при бактериологическом исследовании копрокультуры на фоне уменьшения частоты количественных изменений содержания клостридий и золотистого стафилококка ($p < 0,05$). При использовании ПС Берламин Модуляр значимой динамики получено не было, выявлено некоторое снижение регистрации изменения количества бифидо- и лактобактерий. На фоне этого в группе с курсовым использованием МОК отмечены аналогичные позитивные сдвиги, характерные для группы с использованием лактулозы. Так, отмечено снижение частоты измененного содержания бифидобактерий ($p < 0,05$) и лактобактерий ($p < 0,05$) на фоне уменьшения частоты количественных изменений содержания клостридий.

Анализ микробиоты толстой кишки показал, что через 4 недели наблюдения дисбиоз различной степени тяжести регистрируется у 64 % больных, при использовании лактулозы – у 26 % больных ($p < 0,05$), в группе с использованием МОК – у 32 % ($p < 0,05$). Тогда как в группе, получающей Берламин Модуляр

значимой динамики не получено, выявлена лишь тенденция к снижению частоты и степени тяжести изменений регистрируемых при бактериологическом исследовании копрокультуры (рис. 31).

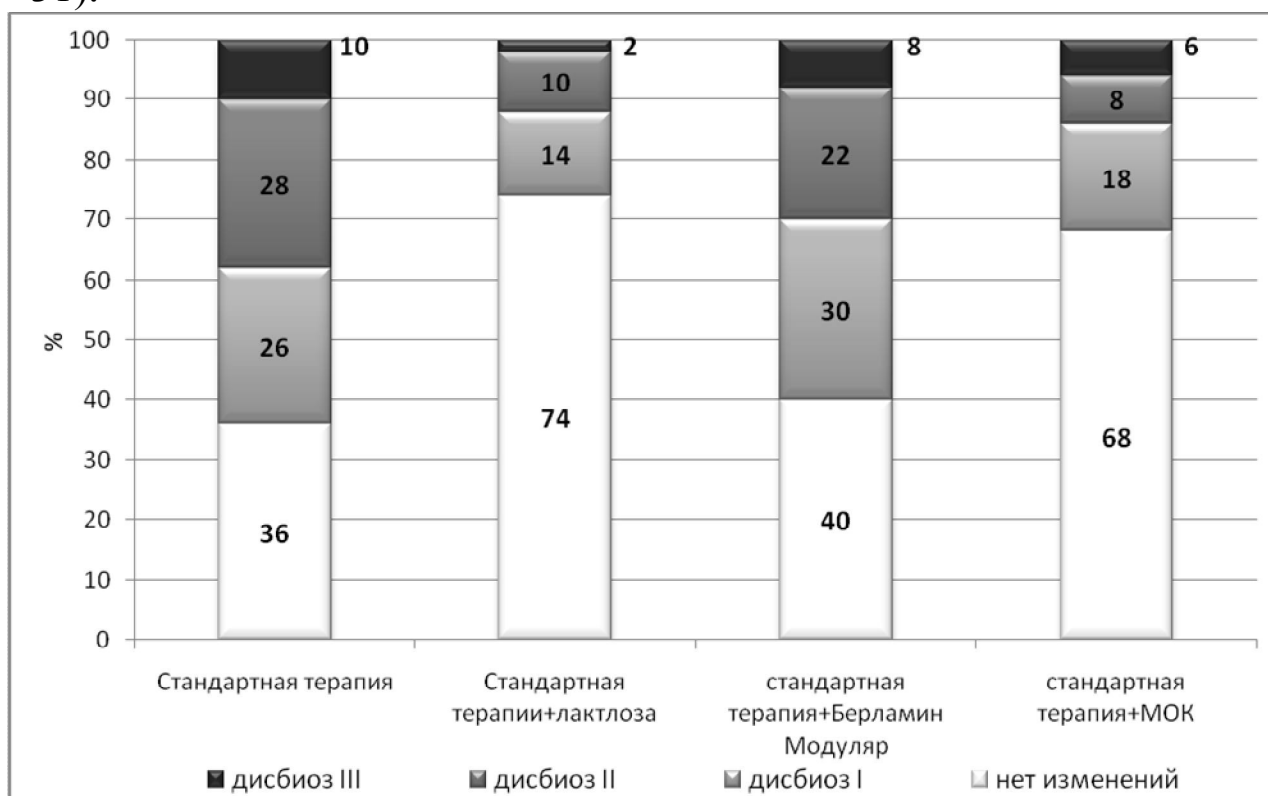


Рис. 31. Частота регистрации дисбиоза у больных псориазом после различных методов лечения

Примечание. * – $p < 0,05$, по сравнению с группой стандартной терапии, методом χ^2 .

При оценке динамики качества жизни с помощью русской версии опросника MOS SF-36 (рис. 32) у больных вульгарным псориазом установлено, что на фоне проведения стандартной терапии значимо увеличивается психический компонент качества жизни как через 4 недели после лечения (12,8 %), так и через 12 недель (11,9 %). Динамики по физическому компоненту получено не было (2,7 и 4,7 % соответственно относительно исходных значений).

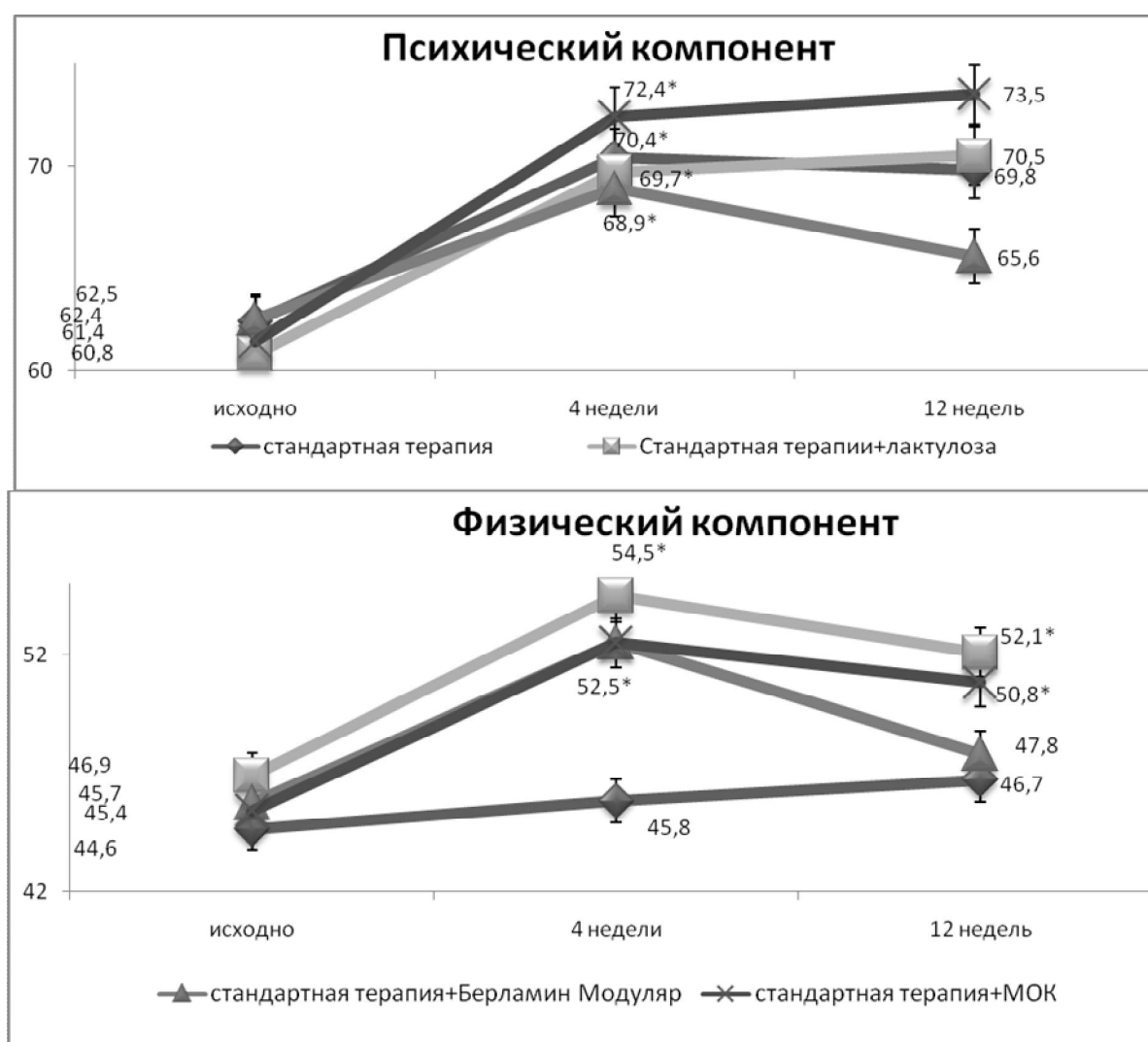


Рис. 32. Динамика средних значений физического и психического компонентов качества жизни у больных вульгарным псориазом в зависимости от схемы терапии

*Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с аналогичной группой в динамике лечения; p_{1-2} – по сравнению с группой, получающей стандартную терапию; критерий Стьюдента.*

Использование методов энтеральной детоксикации приводит к росту как психического, так и физического компонентов качества жизни в течение первых 4 недель терапии. При этом через 12 недель наблюдения сохраняется положительная динамика психического компонента, тогда как физический компонент остается значимо выше исходных значений только при использовании лактулозы и МОК. Максимально выраженный положительный эффект на динамику качества жизни отмечен у пациентов с использованием курса МОК, у данной категории больных психический компонент в течение 4 недель вырос на 17,9 %, через 12 недель рост относительно исходных значений составил 19,7 %.

Через 4 недели наблюдения суммарный уровень ВН и СММ в плазме крови у больных вульгарным псориазом, находящихся на стандартной терапии, составил $22,1 \pm 6,6$ опт. ед., что ниже исходного уровня аналогичного показателя ($p < 0,05$). Кроме того, у данной категории больных отмечена статистически значимая динамика катаболического пула плазмы и его доли от общего количества ВН и СММ, средние значения данных параметров составили $2,9 \pm 1,9$ опт. ед. и $13,2 \pm 2,6$ %.

Данные изменения привели к значимому перераспределению ВН и СММ между белками плазмы крови и гликокаликсом эритроцитов, что характеризуется увеличением K_1 до $0,49 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). По другим параметрам различий установлено не было. Через 90 дней наблюдения средний уровень маркеров ЭИ практически не отличался от исходных значений, за исключением суммарного уровня ВН и СММ (K_0) в плазме крови – $22,2 \pm 7,2$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о недостаточной эффективности стандартной терапии псориаза в среднесрочной перспективе (12 недель) и намечающейся тенденции к прогрессированию процесса.

В группе с включением лактулозы уровень содержания Σ ВН и СММ в плазме достоверно значительно ниже исходных значений ($p < 0,001$) и аналогичного параметра группы сравнения ($p < 0,01$), в то же время доля катаболического пула не изменилась. Среднее содержание Σ ВН и СММ на гликокаликсе эритроцитов также достоверно ниже как исходных значений ($p < 0,05$), так и группы сравнения ($p < 0,05$). Помимо снижения абсолютного количества Σ ВН и СММ, на гликокаликсе эритроцитов уменьшилась доля катаболического пула, что также достоверно ниже исходных значений ($p < 0,01$) и группы сравнения ($p < 0,05$). По содержанию Σ ВН и СММ и доли катаболической составляющей в моче различий не получено, хотя имелась тенденция к снижению содержания катаболического пула ВН и СММ. Следует отметить, что выявленные изменения сохранялись и через 12 недель от начала лечения (табл. 55, 56).

Таблица 55

**Динамика расчетных показателей эндогенной интоксикации у больных вульгарным псориазом
через 4 недели в зависимости от схемы терапии (M±s)**

Показатель	Стандартная терапия		Стандартная терапия + «Дюфалак»		Стандартная терапия + «Берламин Модуляр»		Стандартная терапия + МОК	
	исходно	4 недели	исходно	4 недели	исходно	4 недели	исходно	4 недели
Ко, опт.ед.	24,1±8,2	22,1±6,6*	24,8±5,7	18,2±6,1 ***^^	23,4±6,3	19,56±5,9 **^^	25,8±8,6	21,8±4,2*
Кк, опт.ед.	3,6±1,5	2,9±1,9*	3,7±1,7	2,7±1,1*	3,7±1,7	2,7±1,1*	3,7±1,7	2,7±1,1*
Кк, %	14,4±3,4	13,2±2,6*	14,3±2,9	12,3±3,8*	14,6±3,6	12,9±1,4*^	14,0±3,8	12,3±3,8*
К _{пл}	0,6±0,19	0,54±0,2	0,62±0,19	0,53±0,14	0,61±0,18	0,4±0,13*^	0,62±0,19	0,53±0,14
К ₁	0,44±0,13	0,49±0,1*	0,44±0,17	0,46±0,18	0,39±0,16	0,45±0,2*	0,44±0,17	0,46±0,18
К ₂	3,8±0,28	3,7±0,2	3,9±0,41	3,5±0,5	0,77±0,13	0,98±0,3**^	3,9±0,41	3,5±0,5
К ₃	7,9±2,23	7,7±2,17	8,0±2,6	7,6±2,5	7,8±2,2	7,04±0,61^	8,0±2,6	7,6±2,5

*Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными, ^ – $p < 0,05_2$ по сравнению с группой стандартной терапии; t -критерий Стьюдента..*

Таблица 56

**Динамика расчетных показателей эндогенной интоксикации у больных вульгарным псориазом
через 12 недель в зависимости от схемы терапии (M±s)**

Показатель	Стандартная терапия		Стандартная терапия + «Дюфалак»		Стандартная терапия + «Берламин Модуляр»		Стандартная терапия + МОК	
	исходно	12 недель	исходно	12 недель	исходно	12 недель	исходно	12 недель
Ко, опт.ед.	24,1±8,2	22,2±7,2*	24,8±5,7	19,4±5,8*^	23,6±6,9	22,6±6,1	25,8±8,6	21,7±4,5*
Кк, опт.ед.	3,6±1,5	3,3±1,7	3,7±1,7	2,4±1,2*	3,5±1,9	3,1±2,1	3,7±1,7	2,8±1,0*
Кк, %	14,4±3,4	14,9±3,8	14,3±2,9	13,4±3,9	14,6±3,6	14,9±2,4	14,0±3,8	12,9±3,8 p ₁₋₂ <0,05
К _{пл}	0,6±0,19	0,58±0,21	0,62±0,19	0,59±0,19	0,61±0,18	0,59±0,2	0,62±0,19	0,4±0,1* p ₁₋₂ <0,05
К ₁	0,44±0,13	0,44±0,13	0,44±0,17	0,45±0,17	0,39±0,16	0,45±0,2	0,44±0,17	0,47±0,14
К ₂	3,8±0,28	3,8±0,3	3,9±0,41	3,4±0,7	3,7±0,23	3,6±0,3	3,9±0,41	3,7±0,43
К ₃	7,9±2,23	7,9±2,23	8,0±2,6	7,9±2,3	7,8±2,2	7,7±1,4	8,0±2,6	7,7±2,36

*Примечание. * – p<0,05 по сравнению с исходными данным, p₁₋₂ – по сравнению с группой стандартной терапии; t-критерий Стьюдента.*

В группе с включением в состав комплексной терапии питательной смеси уровень содержания ВН и СММ в плазме снизился с $23,6 \pm 6,9$ опт. ед. до $19,56 \pm 5,9$ опт. ед., что значимо ниже, как исходных значений ($p < 0,01$), так и группы, получавшей стандартное лечение ($p < 0,01$). Аналогичным образом (с $14,6 \pm 3,6$ % до $12,9 \pm 1,4$ %) снизилась удельная доля катаболической составляющей ($p < 0,05$ относительно исходных значений и $p < 0,05$ относительно группы сравнения) и интенсивность катаболических процессов в плазме с $0,61 \pm 0,18$ до $0,4 \pm 0,13$ ($p < 0,05$ относительно исходных значений и $p < 0,05$ относительно группы сравнения). Кроме того, у больных с дополнительным использованием питательной смеси достоверно (относительно исходных значений) уменьшилась концентрация Σ ВН и СММ на гликокаликсе эритроцитов ($p < 0,05$). Средние значения данного параметра составили $42,7 \pm 8,8$ опт. ед., что также ниже группы, получающей стандартную терапию ($p < 0,05$). Концентрация ОП в моче у больных, получающих стандартную терапию, увеличилась с $6,25 \pm 2,5$ опт. ед. до $7,2 \pm 4,4$ опт. ед. ($p < 0,05$), тогда как в группе с использованием Берламина Модуляра их содержание составило $5,2 \pm 2,1$, что значимо ниже группы, получающей стандартное лечение ($p < 0,05$). Динамики по остальным маркерам ЭИ получено не было.

Вышеописанные изменения привели к увеличению показателя распределения ВНСММ между белками плазмы крови и гликокалексом эритроцитов (K_1), характеризующего способность почек к выведению продуктов эндотоксикоза, а также к уменьшению КСЭИ и ПКК плазмы (см. табл. 55) на фоне использования стандартной терапии. Средние значения данных параметров в динамике лечения составили $0,47 \pm 0,14$ ($p < 0,05$), $1,14 \pm 0,38$ ($p < 0,05$) и $1,19 \pm 0,07$ ($p < 0,01$).

Включение в состав комплексной терапии псориаза питательной смеси Берламин Модуляр привело к увеличению относительно исходных данных показателя распределения ВНСММ между белками плазмы крови и гликокалексом эритроцитов (K_1) – $0,45 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), коэффициента элиминации (K_2) – $0,98 \pm 0,3$ ($p < 0,01$). Динамики по остальным маркерам ЭИ получено не было.

В группе с использованием МОК через 4 недели отмечено значимое снижение суммарного уровня ВН и СММ в плазме крови – $21,8 \pm 4,2$ опт. ед. ($p < 0,05$), катаболического пула плазмы –

2,7±1,1 опт. ед. ($p<0,05$) и его доли от общего количества ВН и СММ – 12,3±3,8 %. При этом через 90 дней сохраняется более низкий уровень относительно исходных значений суммарного количества ВН и СММ в плазме крови – 21,7±4,5 опт. ед. ($p<0,05$), катаболического пула плазмы – 2,8±1,0 опт. ед. ($p<0,05$) и интенсивности катаболических процессов в плазме – 0,4±0,1. Следует отметить, что катаболический пул плазмы и интенсивность катаболических процессов у больных, прошедших курс МОК через 12 недель наблюдения были значимо меньше, чем в группе сравнения ($p_{1-4}<0,05$).

Интегральный индекс эндогенной интоксикации у больных вульгарным псориазом в группе, получающей стандартное лечение, через 4 недели снизился на 9,5 %, что значимо не отличается от исходных значений; через 12 недель снижение составило 4,6 %. В группе с дополнительным назначением лактулозы ИИ в течение первых 4 недель снизился на 35,5 % и через 12 недель – на 19,9 %, что значимо ниже группы, находящейся на стандартной терапии. В группе с использованием ПС Берламин Модуляр ИИ снизился на 31, и 9,3 %, при использовании МОК отмечено снижение ИИ на 31 % в течение 4 недель и через 12 недель – на 22,3 % (рис. 33).

Таким образом, через 4 недели лечения ИИ значимо снизился только в группах с использованием энтеральной детоксикационной терапии, в группе с использованием МОК доля уменьшения ИИ в 2 раза больше, чем при использовании стандартного лечения, в группе с назначением лактулозы и ПС – в 3 раза. При этом через 12 недель наблюдения ИИ в группе стандартной терапии и у больных вульгарным псориазом, получавших Берламин Модуляр, практически приблизился к исходным значениям. Полученные данные указывают, что несмотря на сохраняющийся клинический эффект от проведенного лечения, в организме больных накапливаются продукты промежуточного обмена с нарастанием ЭИ, данные изменения будут способствовать прогрессированию процесса. На фоне этого у больных, получавших лактулозу и МОК, через 12 недель наблюдения ИИ значимо ниже как исходных значений ($p<0,05$), так и групп, находящихся на стандартной терапии ($p_{1-2}<0,05$ $p_{1-4}<0,05$) и с дополнительным использованием питательной смеси ($p_{2-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$).

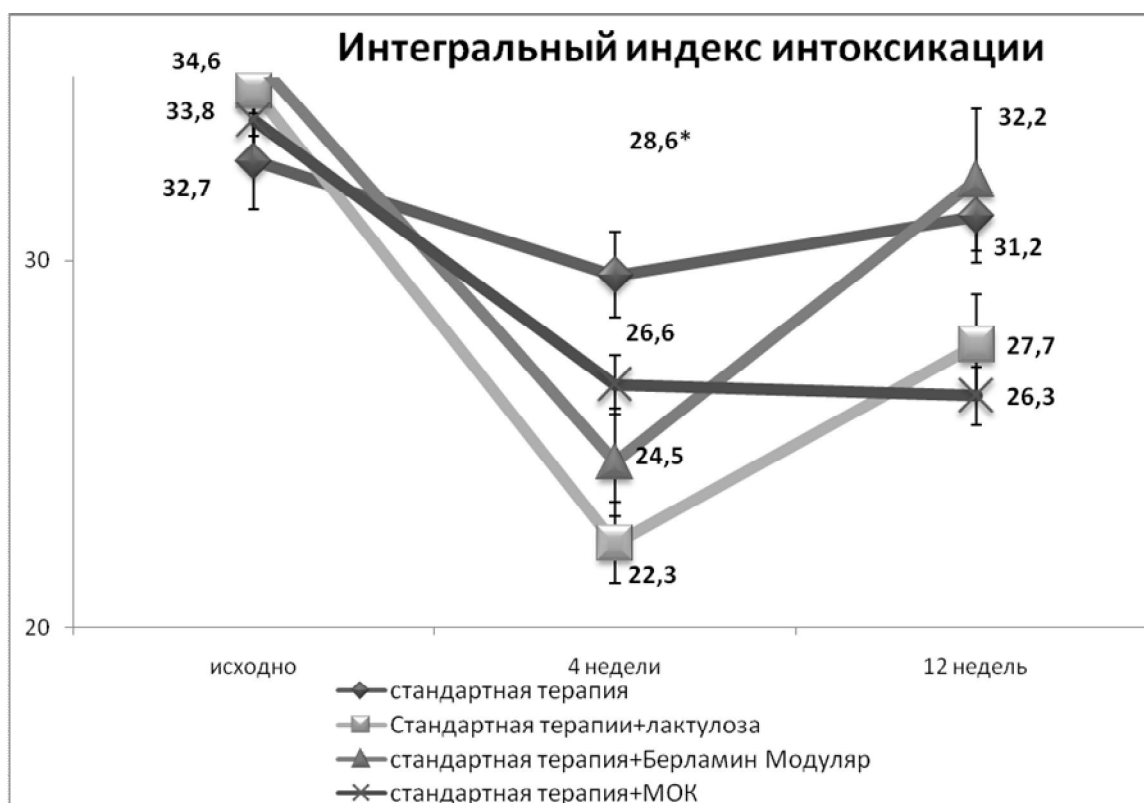


Рис. 33. Динамика средних значений интегрального индекса интоксикации у больных вульгарным псориазом в зависимости от схемы терапии

*Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с аналогичной группой в динамике лечения; p_{1-2} – по сравнению с группой, получающей стандартную терапию; t -критерий Стьюдента.*

Учитывая отсутствие положительного влияния включения ПС на параметры ЭИ через 12 недель лечения, нами проведен анализ динамики интегрального индекса интоксикации в зависимости от исходного наличия нарушений трофического статуса установлено, что на фоне стандартной терапии с дополнительным назначением питательной смеси Берламин Модуляр в группе без нарушений трофического статуса среднее значение ИИ уменьшилось на 28,1 % от исходного уровня, в группе с нарушением ТС легкой степени тяжести – на 39,1 %, в группе с выраженным нарушением ТС – на 37,9 %. Полученные данные свидетельствуют, что использование питательной смеси Берламин Модуляр у пациентов с наличием нарушений трофического статуса легкой степени и средней степени тяжести приводит к более выраженному снижению интегрального индекса интоксикации, чем в группе без нарушений трофического статуса (рис. 34).

Повторный анализ активности процессов липопероксидации показал (табл. 57, 58), что у пациентов всех групп, в сравнении с

исходными данными, на фоне терапии в плазме крови достоверно уменьшается содержание МДА. По концентрации других параметров у пациентов, получавших только стандартную терапию значимых различий с исходными данными обнаружено не было, что свидетельствует о сохранении активации липопероксидации в мембранах клеток и недостаточной активности неферментативного звена антиоксидантной защиты, у данной категории пациентов, несмотря на улучшение клинической картины заболевания, снижение концентрации некоторых маркеров ЭИ и уменьшение интегрального индекса интоксикации.

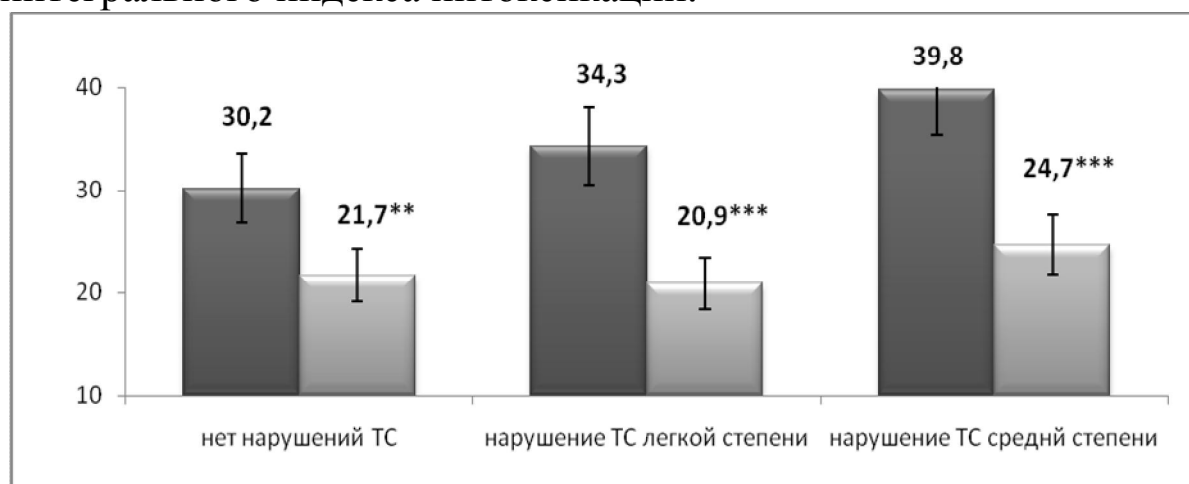


Рис. 34. Динамика интегрального индекса интоксикации у больных вульгарным псориазом в зависимости от наличия нарушений трофического статуса

Примечание. ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,01$ в динамике лечения, *t*-критерий Стьюдента.

Следует отметить, что на фоне клинического улучшения и положительной динамики в концентрации маркеров ЭИ, преимуществ по содержанию продуктов липопероксидации, ретинола и α -ТФ при использовании различных схем энтеральной детоксикационной терапии получено не было. Так, у больных всех групп через 30 дней уменьшилась концентрация в плазме МДА ($p < 0,05$) и ШО ($p < 0,05$), тогда как через 90 дней данные параметры у больных псориазом соответствовали уровню исходных значений.

Таким образом, комплексный анализ клинико-лабораторной эффективности различных методов энтеральной детоксикационной терапии показал, что через 12 недель наблюдения на фоне стандартного лечения средний уровень маркеров ЭИ практически не отличался от исходных значений, что свидетельствует о не-

достаточной эффективности стандартной терапии псориаза в среднесрочной перспективе и намечающейся тенденции к прогрессированию процесса. На фоне этого включение в состав комплексной терапии фазы прогрессирования вульгарного псориаза лактулозы приводит к достоверному увеличению частоты регистрации клинического разрешения псориазического процесса и достоверно более низкому уровню индекса PASI и снижению степени ЭИ. По нашему мнению, полученные результаты связаны с улучшением детоксикационной функции кишечника на фоне назначения лактулозы, подтверждением чему служат результаты повторного анализа субъективных проявлений, характерных для заболеваний органов ЖКТ, и результаты бактериологического исследования копрокультуры.

Использование у аналогичной категории больных питательной смеси Берламин Модуляр (по 100 мл 2 раза в день на протяжении 21 дня) приводит к более значимому снижению индекса PASI относительно группы на стандартной терапии, что сопровождается более частой регистрацией выраженного улучшения на фоне отсутствия достоверных различий при субъективной оценке клинической эффективности лечения, не влияя на частоту и структуру нарушений трофического статуса.

Таблица 57

Динамика содержания продуктов липопероксидации, ретинола и α -ТФ у больных вульгарным псориазом через 4 недели в зависимости от схемы терапии ($M \pm s$)

Показатель	Стандартная терапия		Стандартная терапия + «Дюфалак»		Стандартная терапия + «Берламин Модуляр»		Стандартная терапия + МОК	
	исходно	4 недели	исходно	4 недели	исходно	4 недели	исходно	4 недели
ИДС, опт.ед.	1,6 $\pm$ 0,52	1,55 $\pm$ 0,39	1,6 $\pm$ 0,5	1,47 $\pm$ 0,33	1,5 $\pm$ 0,49	1,49 $\pm$ 0,48	1,52 $\pm$ 0,4	1,49 $\pm$ 0,43
ДК, нмоль/мл	0,55 $\pm$ 0,27	0,58 $\pm$ 0,3	0,65 $\pm$ 0,11	0,32 $\pm$ 0,41*	0,16 $\pm$ 0,32	0,39 $\pm$ 0,3*^	0,61 $\pm$ 0,29	0,5 $\pm$ 0,41
КТ и СТ, опт.ед.	0,37 $\pm$ 0,18	0,33 $\pm$ 0,12	0,38 $\pm$ 0,19	0,41 $\pm$ 0,2	0,36 $\pm$ 0,16	0,4 $\pm$ 0,16	0,34 $\pm$ 0,13	0,4 $\pm$ 0,21
ОШ, у.е.	0,12 $\pm$ 0,08	0,08 $\pm$ 0,06*	0,12 $\pm$ 0,06	0,11 $\pm$ 0,05	0,15 $\pm$ 0,06	0,12 $\pm$ 0,04	0,14 $\pm$ 0,06	0,09 $\pm$ 0,02*
МДА, нмоль/мл	2,6 $\pm$ 0,86	1,8 $\pm$ 0,67*	2,69 $\pm$ 1,2	1,9 $\pm$ 0,62*	2,8 $\pm$ 1,08	1,8 $\pm$ 1,08*	2,69 $\pm$ 1,2	2,0 $\pm$ 0,59*
Ретинол, мкг/мл	0,71 $\pm$ 0,23	0,82 $\pm$ 0,25	0,72 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,22	11,7 $\pm$ 3,4	12,4 $\pm$ 3,5	0,74 $\pm$ 0,2	0,85 $\pm$ 0,27
α -токоферол, мкг/мл	10,1 $\pm$ 2,1	11,2 $\pm$ 2,4	11,7 $\pm$ 2,9	10,2 $\pm$ 1,6	0,7 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,33**^	11,5 $\pm$ 2,8	10,7 $\pm$ 1,9

*Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данным, p_{1-2} – по сравнению с группой стандартной терапии; двусторонний непараметрический U критерий Манна-Уитни.*

Таблица 58

Динамика содержания продуктов липопероксидации, ретинола и α -ТФ у больных вульгарным псориазом через 12 недель в зависимости от схемы терапии ($M \pm s$)

Показатель	Стандартная терапия		Стандартная терапия + «Дюфалак»		Стандартная терапия + «Берламин Модуляр»		Стандартная терапия + МОК	
	исходно	12 недель	исходно	12 недель	исходно	12 недель	исходно	12 недель
ИДС, опт.ед.	1,6 $\pm$ 0,52	1,51 $\pm$ 0,52	1,52 $\pm$ 0,4	1,52 $\pm$ 0,61	1,5 $\pm$ 0,49	1,51 $\pm$ 0,52	1,52 $\pm$ 0,4	1,52 $\pm$ 0,61
ДК, нмоль/мл	0,55 $\pm$ 0,27	0,54 $\pm$ 0,26	0,61 $\pm$ 0,29	0,58 $\pm$ 0,2	0,16 $\pm$ 0,32	0,54 $\pm$ 0,26	0,61 $\pm$ 0,29	0,58 $\pm$ 0,2
КТ и СТ, опт.ед.	0,37 $\pm$ 0,18	0,35 $\pm$ 0,16	0,34 $\pm$ 0,13	0,37 $\pm$ 0,12	0,36 $\pm$ 0,16	0,35 $\pm$ 0,16	0,34 $\pm$ 0,13	0,37 $\pm$ 0,12
ОШ, у.е.	0,12 $\pm$ 0,08	0,11 $\pm$ 0,07	0,14 $\pm$ 0,06	0,11 $\pm$ 0,05	0,15 $\pm$ 0,06	0,11 $\pm$ 0,07	0,14 $\pm$ 0,06	0,11 $\pm$ 0,05
МДА, нмоль/мл	2,6 $\pm$ 0,86	2,4 $\pm$ 1,0	2,69 $\pm$ 1,2	2,3 $\pm$ 0,86	2,8 $\pm$ 1,08	2,4 $\pm$ 1,0	2,69 $\pm$ 1,2	2,3 $\pm$ 0,86
Ретинол, мкг/мл	0,71 $\pm$ 0,23	0,73 $\pm$ 0,16	0,74 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,31	11,7 $\pm$ 3,4	0,73 $\pm$ 0,16	0,74 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,31
α -токоферол, мкг/мл	10,1 $\pm$ 2,1	9,8 $\pm$ 2,3	11,5 $\pm$ 2,8	11,4 $\pm$ 2,0	0,7 $\pm$ 0,2	9,8 $\pm$ 2,3	11,5 $\pm$ 2,8	11,4 $\pm$ 2,0

*Примечание. * – $p < 0,05$, по сравнению с исходными данным, p_{1-2} – по сравнению с группой стандартной терапии; двусторонний непараметрический U критерий Манна-Уитни.*

Данные эффекты питательной смеси в сравнении группой на стандартной терапии проявляются как в группе без нарушений ТС, так и у пациентов с нарушениями ТС легкой и средней степеней тяжести. Кроме того, отмечается более выраженный рост способности почек к выведению продуктов эндотоксикоза и олигопептидов на фоне большего снижения КСЭИ, интегрального индекса интоксикации, концентрации продуктов липопероксидации и увеличения содержания антиоксиданта α -ТФ относительно пациентов, получающих стандартную терапию. При этом использование питательной смеси Берламин Модуляр у пациентов с наличием нарушений трофического статуса легкой и средней степеней тяжести приводит к более выраженному снижению интегрального индекса интоксикации, чем в группе без нарушений трофического статуса.

Использование МОК в сочетании с комплексной стандартной терапией способствует снижению индекса PASI на 91,1 % с сохранением полученного результата в течение 3 месяцев от начала лечения, что характеризуется сохранением динамики индекса PASI на 75 % и более от исходного уровня у 60 % больных. Кроме того, статистически значимо снижается частота жалоб на нарушение частоты опорожнения кишечника, натуживание при дефекации и метеоризм и сохраняется положительная динамика на протяжении 3 месяцев. Вышеуказанные изменения приводят к улучшению физического и психического компонентов качества жизни, тогда как в группе на стандартной терапии улучшается только психическая составляющая.

6.2.2. Клинико-метаболическая эффективность адеметионина у больных псориазом с патологией органов гепатобилиарной системы

При сравнении индекса PASI у больных псориазом до и после стандартной терапии и терапии с адеметионином в комплексе со стандартным лечением выявлено достоверно более значимое снижение индекса PASI ($p=0,00069$) в группе больных псориазом с патологией ГБС, получавших адеметионин (рис. 35), относительно группы, получавшей стандартную терапию. По нашему мнению, данное положительное действие дополнительного использования адеметионина на клинические проявления заболевания связано со способностью купировать проявления синдрома

внутрипеченочного холестаза, развивающегося у больных с патологией ГБС. Подтверждением данному предположению служат результаты повторного исследования процессов липопероксидации, антиоксидантной защиты и маркеров синдрома эндогенной интоксикации.

В группе больных, получавших стандартную базовую терапию, динамики изменения показателей МДА и ТФ не отмечено ($p > 0,05$). В группе с применением адеметионина в составе стандартной терапии наблюдаются статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение МДА и рост содержания α -ТФ относительно исходных значений, данные изменения сохранились и через 12 недель терапии. В группе больных с патологией органов ГБС, сопровождающейся увеличением размеров печени, по данным УЗИ (жировая дистрофия печени, жировая дистрофия печени в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей, дискинезия желчевыводящих путей в сочетании с хроническим гепатитом, хронический гепатит в сочетании с хроническим панкреатитом) на фоне терапии с применением адеметионина к 15-му дню лечения у 5 пациентов из 11 размеры печени соответствовали нормальным значениям.

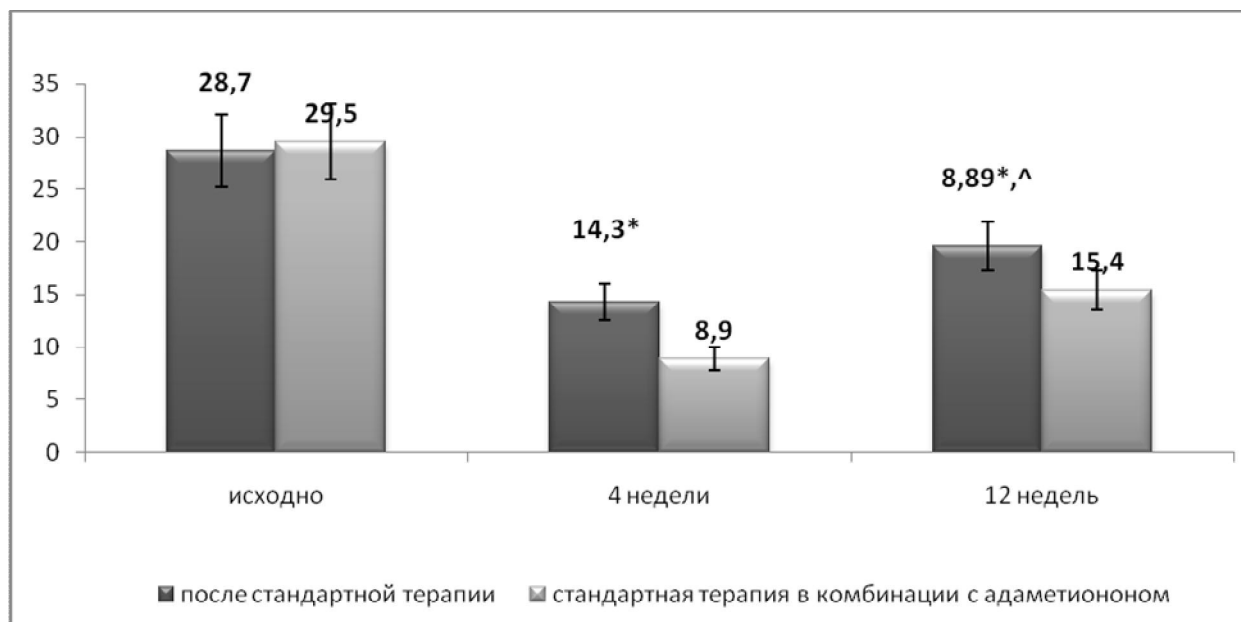


Рис. 35. Динамика индекса PASI у больных псориазом с патологией гепатобилиарной системы после стандартной терапии и терапии с адеметиононом

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с аналогичной группой в динамике лечения; ^ – $p < 0,05$ – по сравнению с группой стандартной терапии; *t*-критерий Стьюдента.

Таблица 59

**Динамика маркеров эндогенной интоксикации у больных
псориазом с патологией гепатобилиарной системы (M±S)**

Показатель	Контрольная группа	Стандартная терапия (n=50)			Стандартная терапия + адеметионин (n=50)		
		исходно	4 недели	12 недель	исходно	4 недели	12 недель
Ко, опт.ед.	20,5±5,1	24,1±8,2	22,1±6,6*	22,2±7,2*	25,8±8,6	21,8±4,2*	21,7±4,5*
Кк, опт.ед.	2,6±0,9	3,6±1,5	2,9±1,9*	3,3±1,7	3,7±1,7	2,7±1,1*	2,8±1,0*
Кк, %	12,3±1,7	14,4±3,4	13,2±2,6*	14,9±3,8	14,0±3,8	12,3±3,8*	12,9±3,8 p ₁₋₂ <0,05
К _{пл}	0,35±0,08	0,6±0,19	0,54±0,2	0,58±0,21	0,62±0,19	0,53±0,14	0,4±0,1* p ₁₋₂ <0,05
К ₁	0,5±0,21	0,44±0,13	0,49±0,1*	0,44±0,13	0,44±0,17	0,46±0,18	0,47±0,14
К ₂	3,5±0,18	3,8±0,28	3,7±0,2	3,8±0,3	3,9±0,41	3,5±0,5	3,7±0,43
К ₃	5,4±1,8	7,9±2,23	7,7±2,17	7,9±2,23	8,0±2,6	7,6±2,5	7,7±2,36

*Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данным, p_{1-2} – по сравнению с группой стандартной терапии; t-критерий Стьюдента Уитни.*

На фоне стабилизации и регресса кожного процесса, снижения МДА и тенденции увеличения ТФ содержание ВНСММ в плазме, эритроцитах достоверно уменьшилось ($p < 0,05$) не только в группах по полу, но и в целом в исследовательской группе. В группе больных псориазом, получивших только базисную терапию, динамики содержания ВНСММ не отмечено как в группах по полу, так и в целом в группе ($p > 0,05$). Содержание ВНСММ в моче (общий пул ВНСММ с $67,6 \pm 6,21$ вырос до $78 \pm 7,25$, $p = 1,38891E-05$) на фоне лечения адеметионином увеличивается. Это связано с активацией выведения продуктов эндотоксикоза почками.

После лечения адеметионином показатель ВНСММ в плазме снизился с $23,6 \pm 0,50$ до $20,6 \pm 0,61$ у. е. ($p < 0,05$), в эритроцитах – с $50,0 \pm 0,60$ до $44,6 \pm 0,59$ у. е. ($p < 0,05$), в моче увеличился с $67,6 \pm 6,21$ до $78,0 \pm 7,25$ ($p < 0,05$) у больных псориазом с патологией гепатобилиарной системы (табл. 59). В условиях снижения содержания эндотоксических компонентов в плазме, эритроцитах, активации выведения эндотоксинов посредством мочи нами отмечено клиническое улучшение течения кожного процесса, выраженное индексом PASI (в баллах).

На фоне лечения адеметионином качество жизни статистически достоверно ($p < 0,05$) улучшилось во всех возрастных группах нашего исследования. Но наиболее адаптивными оказались возрастные группы 30—39 лет (КЖ изменилось с $38,9 \pm 2,5$ балла до $27,4 \pm 2,0$, $p = 0,00040E-08$) и 40—49 лет (КЖ изменилось с $42,3 \pm 1,9$ балла до $30,5 \pm 2,2$, $p = 0,00010E-08$). Этим возрастным группам больных псориазом с патологией ГБС по результатам исследования (на фоне лечения адеметионином) присущи гармоничный, эргопатический и анозогнозический типы отношения к болезни. Оценивая влияние адеметионина на КЖ при сравнении групп больных псориазом в зависимости от давности болезни, нами отмечено, что КЖ статистически достоверно ($p < 0,05$) улучшилось и в группе больных, болеющих менее 5 лет, и в группе больных, болеющих более 5 лет. При этом более адаптивными оказались больные псориазом с патологией ГБС с давностью болезни до 5 лет ($p = 0,000012E-011$), дезадаптивные компоненты отношения к болезни у них в большей степени подвергаются редукции, доля гармонического и эргопатического типов отношения к болезни возрастает.

Наиболее чувствительными оказались критерии КЖ, связанные с психологической сферой. Фактор «психоэмоциональные аспекты», показателями которого явились такие категории, как депрессия, повышенная раздражительность, неуверенность в себе и чувство беспокойства, составил до лечения адеметионином $5,62 \pm 1,56$ балла (14,4 % от общей дисперсии). Психоэмоциональный дискомфорт усугубляет низкие показатели КЖ по другим факторам.

Улучшение клинических и функциональных показателей на фоне комплексной терапии с рациональным использованием гептопротективного и антидепрессивного действия адеметионина положительно влияет на общее состояние больных, способствует психологическому раскрепощению больных, у них появляется вера в успех лечения, переосмысливается самооценка по отношению к своему вкладу в улучшение показателей здоровья. Больные начинают проявлять жизненную активность, адекватно общаться, несмотря на специфические условия, в которые их ставит болезнь. Замкнутость ($2,05 \pm 1,20$; $p=0,050913949$), трудности в общении с друзьями ($0,90 \pm 0,90$; $p=0,025843326$), конфликты в семье ($0,43 \pm 0,64$; $p=1,87779E-06$) показали достоверно значимые положительные изменения в оценке КЖ.

Таким образом, включение в комплексную терапию больных псориазом с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы адеметионина (гептрал, ф. Эббот, перорально) в дозе 800 мг в сутки в течение 21 дня приводит к достоверному снижению выраженности клинических проявлений заболевания оцененных с помощью интегрального индекса PASI, а также к уменьшению концентрации ВН и СММ, МДА и увеличению содержания α -токоферола относительно пациентов, получающих только базисную терапию.

Глава 7

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНТЕРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

7.1. Анализ экономической эффективности курсового использования лактулозы, питательной смеси Берламин Модуляр и мониторинг очистки кишечника в комплексной терапии больных псориазом

Результаты научных исследований отечественных исследователей наглядно свидетельствуют о том, что сегодня проблемы отечественного здравоохранения обусловлены не только нехваткой финансовых средств, но и нерациональным использованием имеющихся ресурсов, несовершенством организации лечебно-диагностического процесса. Несмотря на упоминание в различных программах терапии возможности использования гидроколонотерапии при псориазе и результаты, полученные в ходе проведения нашего исследования, нет научно обоснованных данных о медико-экономической целесообразности данного метода лечения, что особенно актуально в рамках реализации бюджетной политики страны на период 2010—2012 гг., когда запланированы повышение качества медицинских услуг и внедрение современных форм лечения в целях снижения затрат.

Для проведения экономической эффективности различных методов энтеральной детоксикационной терапии и курсового использования мониторинг очистки кишечника в комплексной терапии больных псориазом проведена оценка числа дней временной нетрудоспособности и количества койко-дней в течение 12 недель после начала терапии. Учитывались результаты госпитализации и потери трудоспособности только по поводу прогрессирования псориаза. Установлено, что в течение первых 4 недель значимых различий по числу койко-дней и длительности временной нетрудоспособности между группами получено не было

(табл. 60). Тогда как через 12 недель отмечено значимое снижение данных параметров при использовании МОК, во 2-й и 3-й группе указанные параметры также несколько снизились.

Таблица 60

Сравнительная характеристика данных длительности госпитализации и временной нетрудоспособности у больных вульгарным псориазом при использовании различных схем терапии (M±S)

Показатель		Длительность госпитализации, койко-дней	Длительность временной нетрудоспособности, дн.
Стандартная терапия	4 недели	9,6±2,6	12,5±3,2
	12 недель	15,4±3,7*	19,6±7,6*
Стандартная терапия + лактулоза	4 недели	10,4±2,8	11,4±3,9
	12 недель	14,2±3,2*	16,5±5,3*
Стандартная терапия + Берламин Модуляр	4 недели	9,9±2,3	13,2±3,2
	12 недель	14,9±3,5*	17,5±6,2*
Стандартная терапия + МОК	4 недели	10,1±2,7	13,2±3,7
	12 недель	11,5±3,0 $p_{1-4}<0,05$, $p_{3-4}<0,05$	15,4±3,7* $p_{1-4}<0,05$

Примечание. * – $p<0,05$ по сравнению с данными за 4 недели, p_{1-2} – по сравнению с группой стандартной терапии; t -критерий Стьюдента.

Расчет прямых медицинских затрат проведен с учетом средних розничных цен препаратов в рублях (на 1.06.2010 г.) и стоимости стандартного лечения в отделении дерматологии ТОКВД курс – 10 дней (расчеты проведены по фактическим срокам госпитализации). Установлено, что стоимость стационарного лечения в течение 4 недель наблюдения у больных 1-й группы составила 9117,1 руб., тогда как у больных с использованием методов энтеральной детоксикационной терапии – на 12—15 % выше (с учетом сроков госпитализации и стоимости курса лактулозы, Берламина Модуляра и МОК), что статистически значимо (табл. 61). Через 12 недель наблюдения значимой разницы в прямых расходах на лечение у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп получено не было, тогда как в группе с использованием МОК аналогичные параметры составили 12071,55 руб., что ниже показателя первых трех групп.

Таблица 61

Сравнительная характеристика средних значений прямых и непрямых медицинских затрат у больных вульгарным псориазом при использовании различных схем терапии

Показатель		Прямые медицин- ские затраты, руб.	Непрямые медицин- ские затраты, руб.
Стандартная терапия	4 недели	9117,1±1307,4	8527,3±1012,1
	12 недель	14625,3±2021,6*	13370,9±2306,5*
Стандартная терапия + лактулоза	4 недели	10767,8±945,3	7776,9±1153,4
	12 недель	14376,7±1276,3*	11256,14±1843,2*
Стандартная терапия + Берламин Модуляр	4 недели	10934,6±1087,9	9004,9±1243,1
	12 недель	15683,1±1743,2*	11938,3±1676,3*
Стандартная терапия + МОК	4 недели	10741,9±998,4	9004,9±1087,3
	12 недель	12071,5±1432,6*	10505,7±1203,4*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с данными за 4 недели, p_{1-2} – по сравнению с группой стандартной терапии; t -критерий Стьюдента.

Непрямые затраты учитывались на основании расчета пособия по временной нетрудоспособности, исходя из средней заработной платы по Тюменской области, в соответствии с Федеральным Законом от 29.12.2006 г. № 255-ФЗ «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством». Средний дневной заработок работника составил $416094/365=1139,98$ руб., что больше максимального размера пособия (1136,99 руб.). Данный факт говорит о необходимости использования его (максимально допустимого значения) в дальнейших расчетах, при коэффициенте 0,6, так как у большинства обследованных больных псориазом страховой стаж составлял от 0,5 года до 5 лет. Учитывая данные значения, средняя стоимость одного дня нетрудоспособности составила $1136,99 \text{ руб.} \cdot 60 \% = 682,19 \text{ руб.}$

Расходы на оплату листков временной нетрудоспособности по поводу прогрессирования псориаза в течение первых 4 недель наблюдения между группами значимо не различались и колебались в интервале от 7776,9 до 9004,9 руб. Через 12 недель отмечено снижение этого показателя у пациентов с использованием ПС и МОК. При этом средние значения в группе, получавшей МОК, значимо ниже, чем в группе на стандартной терапии и в группе с

назначением лактулозы, а также больных вульгарным псориазом, получавших Берламин Модуляр.

Суммарные затраты в течение 4 и 12 недель у больных 1-й группы составили $17644,5 \pm 2322,4$ руб. и $27996 \pm 4201,5$ руб., во 2-й группе – $18544,8 \pm 2535,4$ руб. и $25632,9 \pm 3967,3$ руб. соответственно. У пациентов, получавших питательную смесь, – $19939,59 \pm 1987,4$ руб. и $27621,51 \pm 4576,4$ руб., в группе с использованием МОК – $19746,88 \pm 2176,5$ руб. и $22577,28 \pm 4054,7$ руб., что значительно ниже, чем при использовании других схем лечения ($p_{1-4,2-4,3-4} < 0,05$).

Таким образом, экономическая эффективность (CER) лечения в расчете на динамику индекса PASI в течение одного месяца отмечена только в группах, получавших лактулозу и МОК. Через 12 недель наблюдения расходы на 1 единицу снижения индекса PASI в группе с использованием лактулозы ниже в 1,86 раза, чем на стандартной терапии, а при использовании питательной смеси Берламин Модуляр – ниже в 1,32 раза. Максимальный эффект отмечен в группе с назначением МОК – экономическая эффективность в 2,1 раза выше, чем в группе, получающей стандартное лечение (рис. 36).

Анализ экономической эффективности лечения в расчете на динамику интегрального индекса интоксикации (рис. 37) показал, что в группах с назначением методов энтеральной детоксикации расходы ниже, чем в группе, получающей стандартную терапию, как через 4 недели, так и через 12 недель наблюдения. При этом максимально выраженная экономическая эффективность на единицу динамики ИИ в течение 4 недель отмечена при использовании лактулозы и ПС Берламин Модуляр, тогда как через 12 недель у больных псориазом с дополнительным назначением лактулозы, особенно МОК, данные расходы были в 6 раз ниже, чем в группе стандартного лечения.

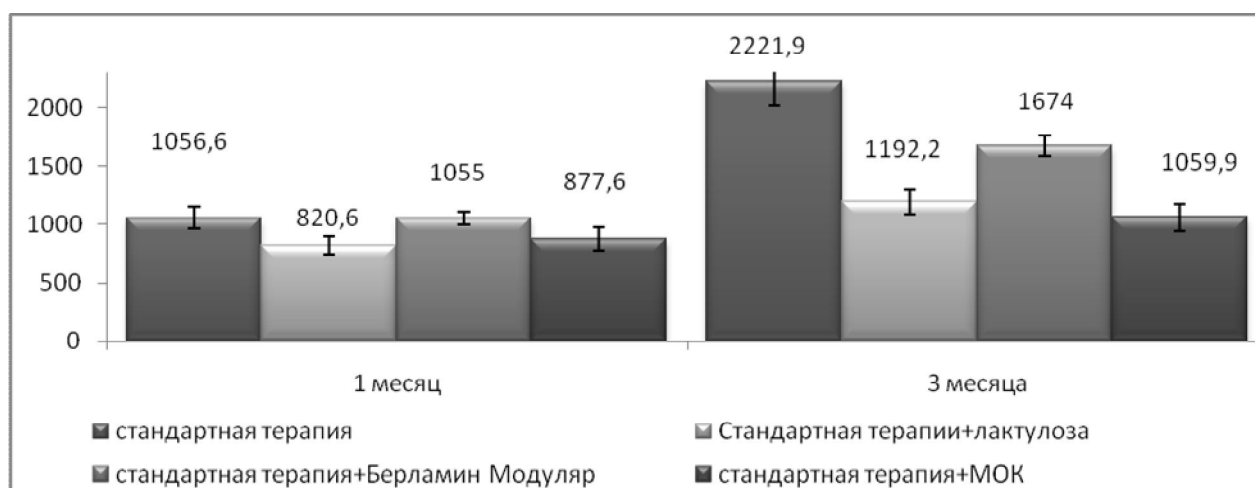


Рис. 36. Расчет «затраты – эффективность» на единицу динамики индекса PASI у больных вульгарным псориазом в зависимости от схемы терапии

Примечание. p_{1-2} – по сравнению с группой, получающей стандартную терапию; t -критерий Стьюдента.

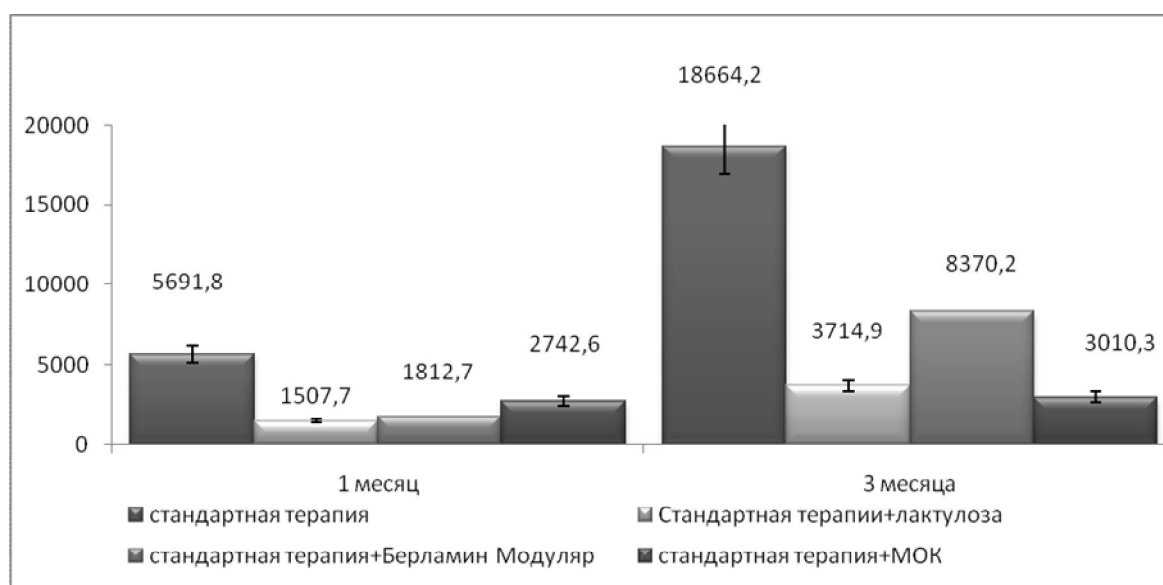


Рис. 37. Расчет «затраты – эффективность» на единицу динамики интегрального индекса интоксикации у больных вульгарным псориазом в зависимости от схемы терапии

Примечание. p_{1-2} – по сравнению с группой, получающей стандартную терапию; t -критерий Стьюдента.

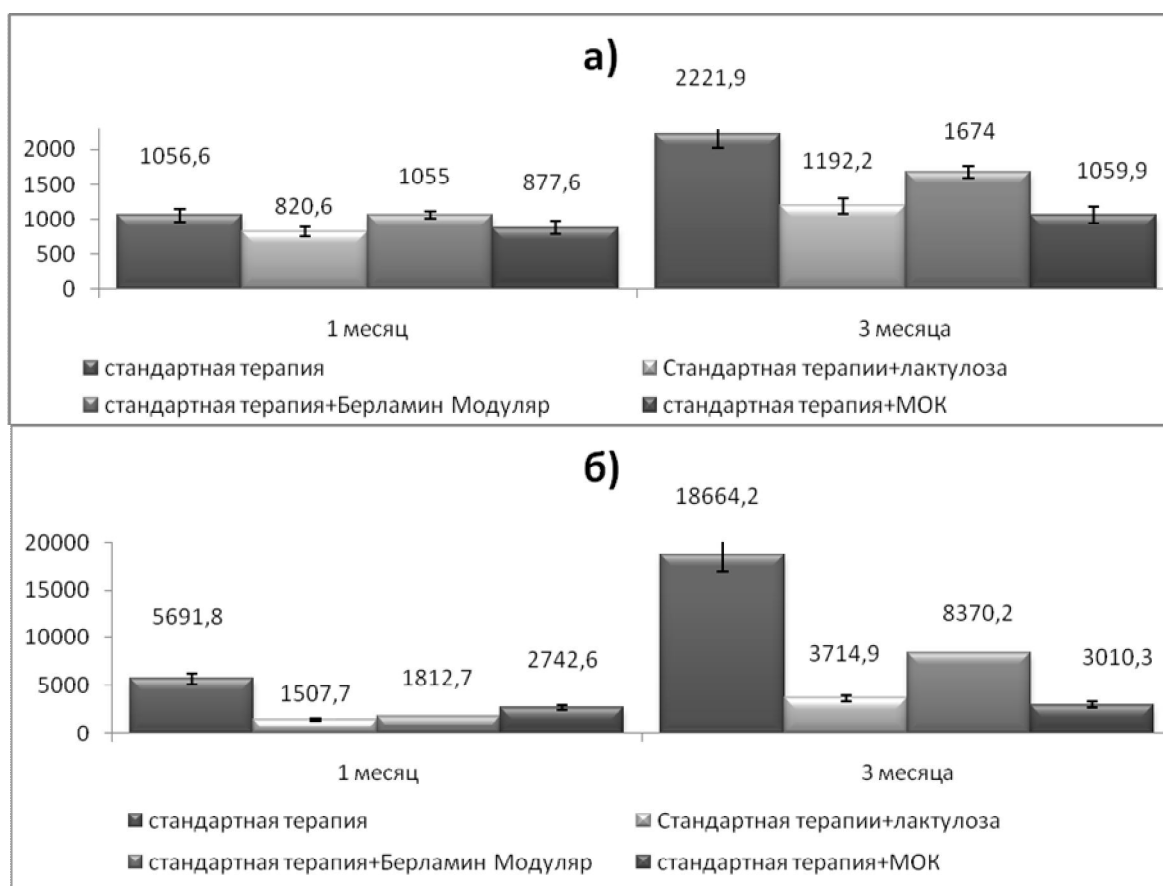


Рис. 38. Расчет «затраты – эффективность» на единицу динамики индекса PASI (а) и интегрального индекса интоксикации (б) у больных вульгарным псориазом в зависимости от схемы терапии

Примечание. p_{1-2} – по сравнению с группой, получающей стандартную терапию; t -критерий Стьюдента.

При анализе «затраты – полезность» в качестве косвенного критерия полезности использованы показатели качества жизни пациентов. Установлено, что затраты на единицу динамики физического компонента качества жизни при использовании методов энтеральной детоксикационной терапии значимо ниже, чем на фоне стандартной терапии через 4 недели. Тогда как в среднесрочной перспективе (12 недель) только во 2-й и 4-й группах отмечено наличие экономической эффективности «затраты – полезность». На фоне этого отмечен рост затрат в расчете на психический компонент качества жизни при использовании ПС Берламин Модуляр через 12 недель. При использовании МОК данный параметр в 2 раза ниже относительно группы, получающей стандартную терапию (рис. 38).

Таким образом, анализ экономической эффективности разных методов энтеральной детоксикационной терапии в комплексной терапии больных вульгарным псориазом показал целе-

сообразность их использования. При этом минимальные значения экономической эффективности (CER) в расчете на динамику индекса PASI и ИИ отмечены при назначении ПС Берламин Модуляр. Тогда как использование лактулозы и МОК сопровождается увеличением в 2 раза экономической эффективности в расчете на динамику индекса PASI и 3-кратным ростом полезности при расчете на динамику психического компонента качества жизни через 12 недель наблюдения.

7.2. Анализ экономической эффективности адеметионина в комплексном лечении больных вульгарным псориазом в сочетании с патологией гепатобилиарной системы

В ходе проспективного наблюдения установлено, что суммарные затраты в течение первых 4 недель наблюдения в группе больных вульгарным псориазом в сочетании с патологией гепатобилиарной системы получающей стандартную терапию (группа 5а), и группе с дополнительным использованием адеметионина (группа 5б) практически не различались. Тогда как уже через 12 недель наблюдения суммарные затраты у больных, получавших адеметионин, на 10 % ниже (табл. 62), чем в группе, получавшей стандартное лечение, что статистически значимо ($p_{1-2} < 0,05$).

Таким образом, экономическая эффективность лечения в расчете на 1 единицу динамики индекса PASI в течение одного месяца на фоне стандартной терапии на 50 % ниже аналогичного параметра в группе, получающей адеметионин. Через 12 недель наблюдения разница в экономической эффективности составила 71 % (рис. 39).

Кроме того, отмечено значимое снижение затрат на 1 единицу динамики ИИ в течение первых 4 недель с сохранением данной тенденции и через 12 недель наблюдения, когда затраты на 1 ед. ИИ снизились на 60 %.

При анализе «затраты–полезность» установлено, что затраты на единицу динамики как физического, так и психического компонента качества жизни при использовании адеметионина значимо ниже, чем при стандартной терапии. Данные результаты обосновывают целесообразность включения адеметионина в схему комплексного лечения больных вульгарным псориазом в сочетании с патологией гепатобилиарной системы в стадии про-

грессирования, что приводит к 2-кратному росту экономической эффективности, рассчитанной на единицу динамики индекса PASI и ИИ в течение 12 недель от начала лечения.

Таблица 62

Сравнительная характеристика данных длительности госпитализации и временной нетрудоспособности у больных вульгарным псориазом с патологией ГБС при использовании различных схем терапии ($M \pm S$)

Показатель	Стандартная терапия.		Стандартная терапия + адеметионин	
	4 недели	12 недель	4 недели	12 недель
Длительность госпитализации, койко-дней	12,8 $\pm$ 3,6	21,4 $\pm$ 3,7*	11,8 $\pm$ 3,6	19,3 $\pm$ 4,9*
Длительность временной нетрудоспособности, дни	17,8 $\pm$ 3,2	26,4 $\pm$ 7,6*	15,4 $\pm$ 3,8	22,1 $\pm$ 57,3*
Прямые медицинские затраты, руб.	13010,9	21473,6	13485,7	20608,4
Непрямые медицинские затраты, руб.	12143,0	18009,8	10505,7	15076,4

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с данными за 4 недели, p_{1-2} – по сравнению с группой стандартной терапии; t -критерий Стьюдента.

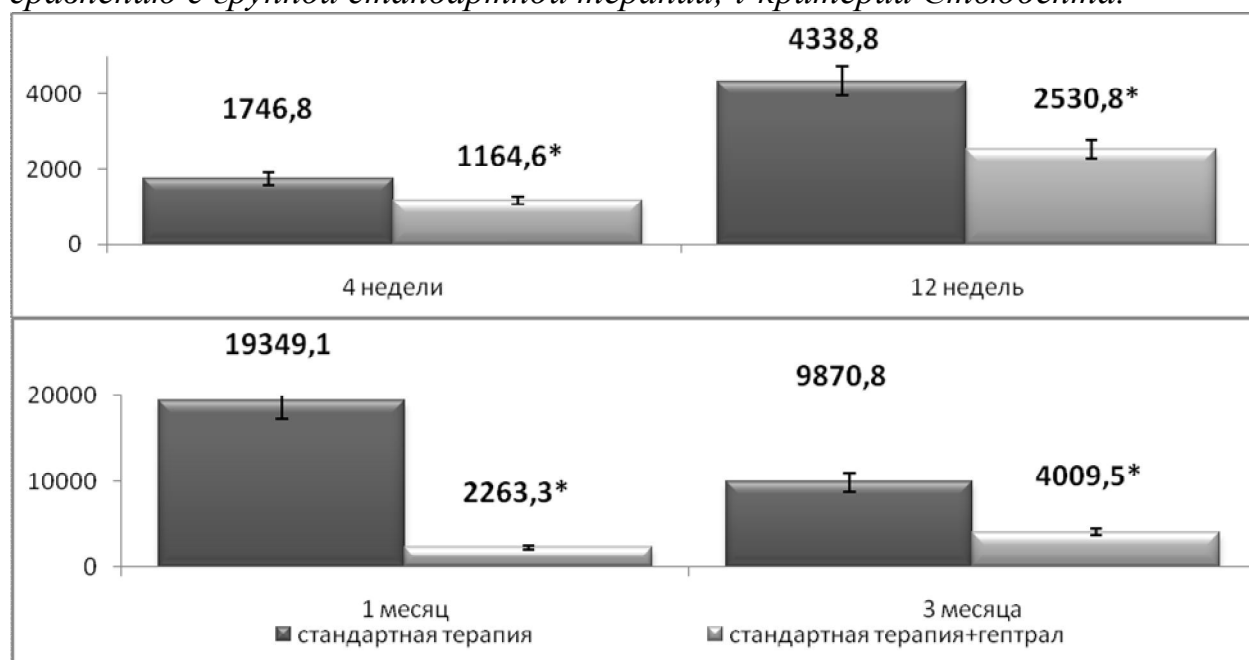


Рис. 39. Расчет «затраты–эффективность» на единицу динамики индекса PASI и ИИ у больных вульгарным псориазом в зависимости от схемы терапии

Примечание. p_{1-2} – по сравнению с группой, получающей стандартную терапию; t -критерий Стьюдента.

Резюмируя в целом полученные данные, можно констатировать, что применение различных способов энтеральной коррекции функциональных нарушений органов естественной детоксикации в комплексной терапии больных вульгарным псориазом в стадии обострения сопровождается статистически значимым ростом клинической эффективности лечения, приводит к снижению степени эндогенной интоксикации и увеличивает экономическую эффективность лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы разработки комплексных технологий для лечения больных псориазом обусловлена тем обстоятельством, что на основании современных воззрений псориаз принято относить к сложным мультифакториальным наследственным заболеваниям, решающую роль в патогенезе псориаза играет формирующийся дисбаланс иммунной системы организма. Обращает на себя внимание частая ассоциация псориаза с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени и желчных путей, частота которой составляет, по некоторым данным, около 30 % от всех больных псориазом и 80 % от всех сопутствующих соматических заболеваний. По данным О. И. Брацхиной (2007), патология желудочно-кишечного тракта отмечается более чем у 81 % больных псориазом, а по данным С. Е. Зеленцова (2007), достигает до 95 % при тяжелых формах заболевания.

Однако до настоящего времени клинико-патогенетическое значение нарушений детоксикационной функции печени, кишечника и роль дисбиоза в данном процессе у больных псориазом изучена недостаточно. Требуется научно обоснованный подход к включению в схему терапии псориаза средств, направленных на повышение функциональной активности органов естественной детоксикации, которые могут включать непосредственную активацию функции гепатоцитов, нормализацию микробиоты кишечника с опосредованным влиянием на печень и коррекцию пищевого рациона, что, кроме влияния на активность иммунной системы, будет способствовать нормализации функции органов естественной детоксикации (печень и кишечник).

Все вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования – разработать и дать научное обоснование системы дифференцированного применения различных способов энтеральной детоксикации в лечении вульгарного псориаза на основе комплексного изучения роли нарушений функциональной активности органов детоксикации и синдрома эндотоксикоза в зависи-

мости от особенностей функционального состояния организма и с учетом экономической целесообразности.

Для решения поставленных задач были проведены исследования у 580 пациентов с диагнозом вульгарного псориаза в стадии прогрессирования процесса, в возрасте от 18 до 59 лет. Средний возраст пациентов составил $39,6 \pm 11,8$ года, мужчин – 63,3 %, женщин – 36,7 %. Длительность заболевания составила $13,8 \pm 10,7$ года, до 5 лет – 18,7 %, от 6 до 10 лет – 24,1 %, от 11 до 15 лет – 27,4 %, от 16 до 20 лет – 16,9 %. Длительность более 20 лет отмечена у 12,9 % больных. Первые клинические проявления заболевания в возрасте до 40 лет регистрировались у 85,7 % мужчин и у 80,3 % женщин. Средний возраст дебюта псориаза составил $24,7 \pm 12,9$ года. Интегральный показатель степени тяжести псориатического Длительность стадии прогрессирования у 56,7 % составляла менее 1 месяца, у 43,3 % – 1—3 месяца, в среднем – $38,6 \pm 12,34$ дней.

В группе пациентов с симптомами кишечной диспепсии индекс PASI достоверно отличался от аналогичного параметра пациентов без вышеуказанных жалоб. Корреляционный анализ показал достоверную взаимосвязь индекса PASI с наличием жалоб на метеоризм и плохую переносимость жирной пищи, в то время как с другими клиническими симптомами поражения ЖКТ достоверной корреляционной взаимосвязи получено не было, что свидетельствует об определенной роли заболеваний органов пищеварения в более тяжелом течении псориаза.

Изучение микропейзажа толстой кишки у пациентов с псориазом выявило снижение содержания представителей нормальной микрофлоры. Следует отметить, что у пациентов с псориазом наблюдается не только увеличение числа случаев выделения представителей *S. aureus*, но и нарастание случаев их ассоциативного роста. Так, наиболее часто ассоциативный рост регистрируется в группе пациентов старше 40 лет. Из двухчленных ассоциаций преобладают сочетания представителей *S. aureus* с представителями рода *Klebsiella* (58,9 %). 3-компонентные ассоциации встречались реже, в 25,72 % случаев они состояли из представителей семейств *S. aureus*, *Klebsiella* spp. *Citrobacter* spp., в 14,4 % случаев – из *S. aureus*, *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp.

При корреляционном анализе значений индекса PASI с особенностями микропейзажа толстой кишки у больных вульгарным

псориазом установлена достоверная слабая отрицательная взаимосвязь с количеством бифидо- и лактобактерий в фекалиях. Также обнаружена положительная взаимосвязь с содержанием условно-патогенных представителей семейств *S. aureus* и *Klebsiella spp.* Отсутствие сильных корреляционных взаимосвязей позволяет предположить, что решающую роль играют не нарушения в количественном или качественном составе определенных представителей облигатной и/или факультативной микрофлоры, а в целом нарушение подвижного равновесия кишечного микробиоценоза.

Анализ частоты регистрации дисбиоза кишечника показал, что у 72,1 % больных вульгарным псориазом в стадии прогрессирования регистрируются нарушения микробиоценоза толстой кишки, дисбиоз I степени (у 23,1 %), дисбиоз II степени (у 32,1 %) и дисбиоз III степени (у 16,9 %). Следует учитывать, что микрофлора кишечника в норме включает две группы – пристеночную и транзиторную, последняя доминирует в фекальной микрофлоре, что заставляет с осторожностью оценивать изменения в различных микробных популяциях, выявляемые при бактериологическом исследовании копрокультуры. Выявленные изменения микробиоценоза кишечника не зависели от длительности заболевания и продолжительности настоящего обострения. Степень тяжести псориаза ассоциировалась с ростом степени дисбиоза, что подтверждается максимальным значением индекса PASI у пациентов с дисбиозом III степени.

По результатам комплексного анализа частоты нарушений функциональной активности органов детоксикации (печень, кишечник) у больных псориазом с учетом жалоб, анамнеза, данных лабораторных (биохимический анализ крови, копрограмма, бактериологическое исследование копрокультуры) и инструментальных (УЗИ органов брюшной полости, ЭФГДС, ректороманоскопия) методов обследования установлено, что у 33,3 % регистрируются заболевания ГБС, у 39,1 % – патология органов ЖКТ. Следует отметить, что сопутствующие соматические заболевания находились вне обострения. Полученные цифры значительно выше распространенности данных заболеваний по данным анамнеза, что позволяет говорить о недостаточном уровне диагностики нарушений функциональной активности органов детоксикации (печень, кишечник) у больных псориазом на амбулаторном и госпи-

тальном этапах лечения в г. Тюмени. Отсутствие патологии ГБС и ЖКТ регистрируется у 41 % больных, патология только органов ГБС отмечена у 19,8 % больных, ЖКТ – у 25,7 %, сочетанная патология ГБС и ЖКТ – у 13,4 % пациентов с псориазом. Наличие сопутствующей патологии органов естественной детоксикации ассоциировалось с ростом степени тяжести псориаза.

Частота регистрации нарушения микробиоты толстой кишки также выше у больных с сопутствующей патологией органов детоксикации. Так, частота дисбиоза в группе с сочетанием патологии ГБИ и ЖКТ составила практически 99 %. Сопутствующие дисбиотические изменения кишечника, достигающие определенного критического уровня, могут становиться фактором агрессии и обуславливать ухудшение клинического течения основного заболевания.

Комплексный анализ трофического статуса больных вульгарным псориазом показал, что наиболее часто регистрируемыми нарушениями ТС у больных вульгарным псориазом являются снижение ОМП, избыточная масса тела и снижение РМТ. Следует отметить, что у большинства больных наблюдалось легкое нарушение ТС оцениваемого по ОМП (снижение до 90—80 %), и только у 6 % имелось нарушение средней степени тяжести (ОМП снижен до 80—70 %).

Анализ биохимического состава крови показал, что снижение концентрации альбумина отмечено у 16,2 % больных, у мужчин данный параметр составил 14,7 %, в группе женщин – 18,8 %. Уменьшение концентрации трансферрина наблюдалось у 21,2 % обследованных, при этом у мужчин практически в 2 раза реже (16,9 %), чем в группе женщин (28,6 %).

Анализ корреляционных взаимосвязей индекса PASI с антропометрическими и лабораторными маркерами трофического статуса у больных вульгарным псориазом показал наличие слабой обратной корреляционной взаимосвязи PASI с ОМП и содержанием трансферрина, а также слабой прямой взаимосвязи с ИМТ. Таким образом, только выраженное снижение антропометрических маркеров ТС сопровождается увеличением индекса PASI, тогда как снижение концентрации альбумина и трансферрина практически не взаимосвязано со степенью выраженности клинических проявлений псориаза в фазе прогрессирования.

Частота избыточного потребления энергии составила 23,1 %, при этом в группе мужчин – 11,7 %, в группе женщин – 42,7 %, что статистически значимо выше, чем частота недостаточного потребления энергии (15,2 %), в группе мужчин – 18,8 %, в группе женщин – 8,9 %. Корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи энергетической ценности рациона и процентного соотношения реального потребления энергии к необходимому количеству с уровнем индекса PASI, а также сильной взаимосвязи процентного соотношения энергии с возрастом пациентов. Таким образом, относительная калорийность суточного рациона взаимосвязана со степенью ожирения, уровнем индекса PASI и возрастом пациентов. Последнее, по нашему мнению, объясняется тем, что с возрастом значительно снижается потребность в энергии. Корреляционная взаимосвязь потребления энергии с уровнем PASI, скорее всего, объясняется увеличением потребления энергии в группе с избыточной массой тела, в свою очередь рост ИМТ ассоциируется с повышением индекса PASI. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых больные с ожирением имели более высокий риск развития тяжелых форм псориаза, что связано с общностью воспалительного ответа при ожирении и псориазе с увеличением концентрации TNF- α и IL-6.

Наиболее распространенными нарушениями питания больных вульгарным псориазом в стадии прогрессирования являются недостаток витаминов и/или микроэлементов в рационе (73,3 %), а также увеличение доли жиров (70,3 %), снижение содержания МНЖК (65,7 %), увеличение потребления холестерина (60 %), увеличение содержания НЖК (34,3 %), снижение ПНЖК (33,3 %) и увеличение энергетической ценности суточного рациона (21,9 %). На фоне этого статистически значимых взаимосвязей содержания отдельных макро- и микронутриентов с уровнем PASI не наблюдается. Однако большинство вышеуказанных нарушений регистрируется в группе с нарушениями ТС.

Суммарный уровень ВН и СММ и доля катаболического пула в плазме крови у больных псориазом в фазе прогрессирования дерматоза были выше практически в 2 раза уровня контрольной группы. Данные изменения привели к увеличению показателя, отражающего интенсивность катаболических процессов в плазме. Полученные результаты свидетельствуют о возрастании количе-

ства метаболитов, сорбированных на гликокаликсе или находящихся внутри эритроцитов, в фазе прогрессирования псориаза, что является компенсаторной реакцией. Однако отмечено относительно большее увеличение количества ВН и СММ в плазме, чем на гликокаликсе эритроцитов. В моче больных псориазом в фазе прогрессирования степень повышения $\sum$ ВН и СММ была как и в эритроцитах, значительно ниже, чем в плазме крови, и составила 1,3 раза. Анализ содержания ОП показал значимое повышение их содержания на эритроцитах и в моче больных псориазом, тогда как концентрация ОП в плазме не отличалась от группы практически здоровых лиц.

По нашим данным, в плазме крови больных псориазом уровень ВН и СММ повышен в среднем на 92 %, а в моче – на 23 %, что свидетельствует о задержке эндотоксинов в организме. Уровень коэффициента элиминации у пациентов с псориазом достоверно выше ($p < 0,01$), что свидетельствует об уменьшении соотношения ВН и СММ в плазме относительно их содержания в моче. Кроме того, в группе больных псориазом коэффициент, характеризующий элиминацию и почечную деградацию ОП (K_3), практически в 2 раза выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе.

При исследовании параметров липопероксидации в плазме пациентов с псориазом отмечается увеличение концентрации ДК. Также у данной группы пациентов достоверно выше, относительно контроля, концентрация МДА. В то время как по содержанию веществ с изолированными двойными связями кетодиенов и сопряженных триенов, а также оснований Шиффа достоверной разницы получено не было, несмотря на тенденцию к повышению концентрации ШО. Отмечено снижение уровня ретинола ($p < 0,05$), по содержанию α -токоферола различий между группами не получено.

Проведенный анализ показал, что у 18,8 % регистрируется отсутствие ЭИ. У 58,1 % – I стадия ЭИ (компенсации), при которой биологические барьеры и системы детоксикации состоятельны, II стадия – субкомпенсации (или накопления токсинов) выявлена у 14,5 % больных псориазом. III стадию (нарушение функционирования органов естественной детоксикации) имели 8,5 % пациентов. Таким образом, большая часть больных вульгарным псориазом поступает в стационар при умеренной ЭИ и наметив-

шейся тенденции к нарушению функционирования систем детоксикации.

Распространенность морфофункциональных изменений на коже и степень тяжести псориазического процесса (PASI) у больных вульгарным псориазом напрямую взаимосвязана с интегральным индексом эндогенной интоксикации, при расчете которого, помимо концентрации ВН и СММ, учитывается содержание ОП в различных биологических жидкостях организма. Данный результат, скорее всего, связан с меньшим объемом образования эндотоксинов при меньшей степени тяжести процесса, когда резервные системы организма компенсируют метаболические сдвиги.

Наиболее значительно содержание молекул средней массы увеличивалось при распространенном и диффузном характере кожного процесса. Таким образом, при псориазе немаловажное значение в дополнительной элиминации эндотоксинов отводится таким органам естественной детоксикации, как печень и кишечник. В условиях усиления транслокации эндотоксинов и микрофлоры из кишечника в кровь сам ЖКТ может рассматриваться как источник молекул с токсическими свойствами.

При наличии клинических проявлений кишечной диспепсии регистрируется достоверно более высокое содержание ВН и СММ в плазме, преимущественно за счет катаболического пула. Также у пациентов, имеющих клинические проявления заболеваний органов ЖКТ и ГБС, достоверно выше КСЭИ и интегральный ИИ.

Методом корреляционного анализа обнаружено наличие достоверной взаимосвязи жалоб на метеоризм с КСЭИ и содержанием ВН и СММ в моче, жалоб на склонность к запорам с КСЭИ и КЭ. С другими клиническими симптомами заболеваний органов ЖКТ достоверных корреляционных взаимосвязей в ходе исследования не получено. Корреляционный анализ данных бактериологического исследования копрокультуры с ИИ показал, что снижение облигатной микрофлоры (преимущественно лактобактерий) на фоне увеличения количества условно-патогенных микроорганизмов у пациентов с псориазом в фазе прогрессирования ассоциируется с увеличением ИИ, отражающего накопление токсических молекул в организме на фоне снижения их элиминации.

Среднее содержание ВН и СММ в плазме у пациентов с наличием дисбиоза толстого кишечника достоверно превышало аналогичный параметр группы с отсутствием изменений микропейзажа, причем независимо от степени дисбиоза. Также дисбиоз сопровождается достоверным увеличением катаболического пула ВН и СММ в плазме и моче. У пациентов с дисбиозом I и II степеней КСЭИ достоверно выше среднего значения группы без дисбиоза. При этом наличие дисбиоза III степени КСЭИ и КЭ достоверно превышает средние значения как в группе без изменений микрофлоры толстого кишечника, так и в группе с дисбиозом I степени. Полученные результаты позволяют предположить определенную роль нарушений детоксикационной функции кишечника в патогенезе синдрома ЭИ у пациентов с псориазом в стадии прогрессирования, что требует коррекции дисбиоза толстого кишечника в комплексной терапии псориаза.

Установлено, что минимальные значения ИИ, сопоставимые с показателями практически здоровых лиц, фиксируются в группе без сопутствующей патологии ЖКТ и ГБС. В группе с изолированной патологией ГБС, в группе с патологией ЖКТ и в группе с сочетанной патологией ЖКТ и ГБС показатели значимо выше, чем в группе без сопутствующих заболеваний. Корреляционный анализ степени тяжести псориатического процесса с некоторыми параметрами, отражающими активность процессов липопероксидации, а также содержание ретинола и α -токоферола, показал, что уровень индекса PASI напрямую взаимосвязан с концентрацией ДК и МДА, а также обратно пропорционален концентрации ретинола и α -токоферола в плазме. Сравнительный анализ уровня ИИ в зависимости от наличия различных нарушений трофического статуса показал, при минимальные значения ИИ отмечены при отсутствии нарушений ТС и в группе со снижением РМТ. На фоне этого максимальная выраженность ЭИ отмечена при наличии снижения ОМП и наличии избыточной массы тела или ожирения.

Полученные данные указывают на то, что у больных псориазом в стадии прогрессирования процесса происходит активация процессов липопероксидации с накоплением маркеров ЭИ в плазме и ростом катаболического пула ВН и СММ, что приводит к достоверному повышению интегрального индекса эндогенной интоксикации, уровень которого напрямую взаимосвязан со степенью тяжести псориатического процесса (PASI) и наличием со-

путствующей патологии (особенно при сочетании заболеваний ЖКТ и ГБС). У данной категории пациентов возрастает количество метаболитов, сорбированных на гликокаликсе или находящихся внутри эритроцитов, что является компенсаторной реакцией и имеет немаловажное значение среди механизмов биотранспорта эндотоксинов. На фоне этого нарушения трофического статуса проводят к значимой динамике ИИ.

Все больные показали хорошую переносимость лечения, из клинических особенностей следует отметить появление или усиление метеоризма после приема лактулозы у 38 % пациентов в первую неделю лечения, позже этот симптом не выявлялся, другие побочные эффекты не зарегистрированы. Повторный анализ антропометрических параметров, с расчетом РМТ, ИМТ, ТКЖП и ОПМ, показал, что через 3—4 недели лечения значимой динамики вышеуказанных параметров ни в одной из групп наблюдения получено не было, выявлена лишь некоторая тенденция к повышению ОМП в группе с дополнительным назначением питательной смеси. Значимой динамики по частоте нарушений трофического статуса также получено не было, хотя частота ОМП в группе с использованием ПС снизилась с 38 до 16 %.

Анализ степени тяжести псориатического процесса показал, что после проведения терапии отмечена статистически значимая динамика индекса PASI как в группе, получающей стандартную терапию, так и у пациентов, дополнительно принимающих лактулозу, Берламин Модуляр и МОК. У пациентов, получающих стандартное лечение, средние значения индекса PASI через 4 недели снизились на 69,9 %, в группе с добавлением лактулозы – на 90,8 %, в группе с использованием питательной смеси – на 81,5 %, в группе с МОК – на 89,3 %.

При анализе выраженности снижения индекса PASI в зависимости от исходного наличия нарушений трофического статуса на фоне использования ПС Берламин Модуляр установлено, что в группе без нарушений ТС индекс PASI уменьшился на $80,2 \pm 15,7$ %, в группе с нарушением ТС легкой степени тяжести – на $82,3 \pm 16,1$ %, в группе с выраженным нарушением ТС – на $79,6 \pm 14,9$ %.

Анализ степени тяжести псориатического процесса через 12 недель показал, что наибольший эффект отмечен на фоне использования лактулозы и МОК, что характеризуется сохранением ди-

намики индекса PASI на 75 % и более от исходного уровня у 60 % больных. В среднем уровень индекса PASI в группе стандартной терапии через 12 недель снизился на 52,7 % от исходного уровня, в группе с использованием ПС Берламин Модуляр – на 71,1 %, тогда как в группах лактулозы и МОК данные параметры составили 86,3 и 84,5 % .

Таким образом, во всех группах с использованием методов энтеральной детоксикации отмечена более высокая клиническая эффективность лечения, что проявляется статистически значимо более низким уровнем индекса PASI через 4 недели терапии. Следствием более значительного снижения индекса PASI у данной категории обследованных явились статистически более высокая частота регистрации выраженного улучшения (методом χ^2), значение которого в группе стандартной терапии составило 26 %, тогда как у больных, дополнительно принимающих лактулозу, – 70 %, в группе, получающей ПС, – 62 %, в группе с использованием МОК частота выраженного улучшения составила 68 %.

Анализ частоты регистрации жалоб, характерных для заболеваний органов ЖКТ и нарушения подвижного равновесия кишечной микрофлоры (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и дисбиоз толстой кишки), показал, что в группе пациентов, находящихся на стандартной терапии, значимой динамики по частоте вышеуказанных симптомов не наблюдалось. На фоне этого в группе с дополнительным включением в состав терапии лактулозы снизилась частота жалоб на склонность к запорам (4 %). Также достоверно реже регистрировались жалобы на отрыжку и метеоризм, частота которых составила 16 и 8 %. Отмечалась тенденция к снижению частоты жалоб на боли в эпигастрии, боли в правом подреберье, изжогу, утомляемость, плохую переносимость жирной пищи и диарею. В группе с назначением лактулозы отмечен недостоверный рост жалоб на сухость во рту – 6 %, горечь во рту – 8 %. Таким образом, на фоне стандартной терапии после завершения курса лечения у 62 % пациентов регистрировались жалобы, характерные для заболеваний органов ЖКТ. В группе с назначением лактулозы частота регистрации указанных симптомов через 4 недели наблюдения составила 36 %, что достоверно ниже. В группе, получающей ПС Берламин Модуляр, динамики по отдельным жалобам получено не было, однако через 4 недели

наблюдения отмечено некоторое снижение жалоб, характерных для патологии ЖКТ и ГБС.

В группе с назначением курса МОК через 4 недели наблюдения значительно снизилась частота таких симптомов, как нарушение частоты опорожнения кишечника, боли в эпигастральной области и натуживание при дефекации. Частота данных жалоб составила 14, 6 и 6 % при исходных значениях 48,32 и 26 %. При этом частота жалоб на нарушение опорожнения кишечника и боли в эпигастральной области ниже, чем в группе больных на стандартной терапии. Кроме того, на фоне использования МОК уменьшилась частота жалоб на метеоризм (с 24 до 6 %). Анализ субъективных симптомов у больных псориазом через 90 дней от начала наблюдения также показал снижение частоты регистрации жалоб на нарушение частоты опорожнения кишечника, натуживание при дефекации и метеоризм относительно исходных значений при использовании лактулозы и МОК.

Полученные данные свидетельствуют, что использование лактулозы, ПС и МОК в составе комплексной терапии больных вульгарным псориазом приводит к статистически значимому снижению частоты жалоб со стороны органов ЖКТ, характерных для функциональных расстройств толстой кишки (нарушение частоты опорожнения кишечника, натуживание при дефекации и метеоризм), уже через 30 дней от начала лечения, с сохранением положительной динамики на протяжении 3 месяцев только в группах с использованием лактулозы и МОК. Данные изменения, скорее всего, связаны с нормализацией тонуса мышц и микрофлоры толстого кишечника, что свидетельствует об активации систем естественной детоксикации. Именно данными эффектами можно объяснить относительно большую клиническую эффективность и сохранение низких значений индекса PASI.

Повторное бактериологическое исследование копрокультуры у пациентов с псориазом в динамике лечения показало, что при использовании лактулозы количественное содержание облигатных микроорганизмов (лактобактерий, бифидобактерий, энтерококков и кишечных палочек) приближалось к аналогичным параметрам контрольной группы, на фоне снижения содержания таких условно-патогенных микроорганизмов, как дрожжеподобные грибы рода *Candida*, клостридии и *S. aureus*, практически в 2 раза. Таким образом, применение лактулозы приводит к досто-

верному снижению частоты регистрации сниженного количества бифидобактерий и лактобактерий при бактериологическом исследовании копрокультуры, что сопровождается уменьшением частоты количественных изменений содержания клостридий и золотистого стафилококка. При использовании ПС Берламин Модуляр значимой динамики получено не было, выявлено лишь некоторое снижение регистрации изменения количества бифидо- и лактобактерий. На фоне этого в группе с курсовым использованием МОК отмечены аналогичные позитивные сдвиги, характерные для группы с использованием лактулозы. Так, обнаружено снижение частоты содержания бифидобактерий и лактобактерий и уменьшение частоты количественных изменений содержания клостридий.

Анализ микробиоты толстой кишки показал, что через 4 недели наблюдения дисбиоз различной степени тяжести регистрируется у 64 % больных, тогда как при использовании лактулозы – у 26 %, в группе с использованием МОК – у 32 %. В группе, получающей Берламин Модуляр, значимой динамики не получено, но заметна тенденция к снижению частоты и степени тяжести изменений, регистрируемых при бактериологическом исследовании копрокультуры.

Через 4 недели наблюдения суммарный уровень ВН и СММ в плазме крови у больных вульгарным псориазом, находящихся на стандартной терапии, был ниже исходного уровня аналогичного показателя. Кроме того, у данной категории больных отмечена статистически значимая динамика катаболического пула плазмы и его доли от общего количества ВН и СММ. Данные изменения привели к значимому перераспределению ВН и СММ между белками плазмы крови и гликокаликсом эритроцитов, что характеризуется увеличением K_1 . По другим параметрам различий установлено не было. Через 90 дней наблюдения средний уровень маркеров ЭИ практически не отличался от исходных значений, за исключением суммарного уровня ВН и СММ в плазме крови, что свидетельствует о недостаточной эффективности стандартной терапии псориаза в среднесрочной перспективе (12 недель) и намечающейся тенденции к прогрессированию процесса.

В группе с включением лактулозы уровень содержания Σ ВН и СММ в плазме был достоверно значительно ниже исходных значений и аналогичного параметра группы сравнения, в то же

время доля катаболического пула не изменилась. Среднее содержание ВН и СММ на гликокаликсе эритроцитов также достоверно ниже как исходных значений, так и таковых в группе сравнения. Помимо снижения абсолютного количества ВН и СММ, на гликокаликсе эритроцитов уменьшилась доля катаболического пула, что также достоверно ниже исходных значений и группы сравнения. По содержанию ВН и СММ и доли катаболической составляющей в моче различий не получено, хотя имелась тенденция к снижению содержания катаболического пула ВН и СММ. Следует отметить, что выявленные изменения сохранялись и через 12 недель от начала лечения.

В группе с включением в состав комплексной терапии питательной смеси уровень содержания ВН и СММ в плазме значительно ниже, как исходных значений, так и показателей в группе, получавшей стандартное лечение. Аналогичным образом снизились удельная доля катаболической составляющей и интенсивность катаболических процессов в плазме. Кроме того, у больных с дополнительным использованием питательной смеси достоверно (относительно исходных значений) уменьшилась концентрация ВН и СММ на гликокаликсе эритроцитов, что также ниже, чем в группе, получающей стандартную терапию. Концентрация ОП в моче у больных получающих стандартную терапию увеличилась, тогда как в группе с использованием Берламина Модуляра их содержание значительно ниже группы, получающей стандартное лечение. Динамики по остальным маркерам ЭИ получено не было.

В группе с использованием МОК через 30 дней отмечено значимое снижение суммарного уровня ВН и СММ в плазме крови, катаболического пула плазмы и его доли от общего количества ВН и СММ. При этом через 90 дней сохраняется более низкий уровень (относительно исходных значений) суммарного количества ВН и СММ в плазме крови, катаболического пула плазмы и интенсивности катаболических процессов в плазме. Следует отметить, что катаболический пул плазмы и интенсивность катаболических процессов у больных прошедших курс МОК, через 12 недель наблюдения были значительно меньше, чем в группе сравнения.

Интегральный индекс эндогенной интоксикации у больных вульгарным псориазом в группе, получающей стандартное лечение, через 4 недели снизился на 9,5 %, что значительно не отличается

от исходных значений, через 12 недель снижение составило 4,6 %. В группе с дополнительным назначением лактулозы ИИ в течение первых 4 недель снизился на 35,5 %, через 12 недель – на 19,9 %, что значимо ниже, чем в группе на стандартной терапии. В группе с использованием ПС Берламин Модуляр ИИ снизился на 31, и 9,3 % соответственно, при использовании МОК отмечено снижение ИИ на 31 % в течение 4 недель и через 12 недель – на 22,3 %.

Таким образом, через 4 недели лечения ИИ значимо снизился только в группах с использованием энтеральной детоксикационной терапии, в группе с использованием МОК доля уменьшения ИИ в 2 раза больше, чем при использовании стандартного лечения, а в группе с назначением лактулозы и ПС – в 3 раза. При этом через 12 недель наблюдения ИИ в группе стандартной терапии и у больных вульгарным псориазом, получавших Берламин Модуляр, практически приблизился к исходным значениям. Полученные данные указывают, что несмотря на сохраняющийся клинический эффект от проведенного лечения, в организме больных накапливаются продукты промежуточного обмена с нарастанием ЭИ, данные изменения будут способствовать прогрессированию процесса. На фоне этого у больных, получавших лактулозу и МОК, через 12 недель наблюдения ИИ значимо ниже как исходных значений ($p < 0,05$), так и групп больных на стандартной терапии и с дополнительным использованием питательной смеси.

Учитывая отсутствие положительного влияния включения ПС на параметры ЭИ через 12 недель лечения, нами проведен анализ динамики интегрального индекса интоксикации в зависимости от исходного наличия нарушений трофического статуса. Установлено, что на фоне стандартной терапии с дополнительным назначением питательной смеси Берламин Модуляр в группе без нарушений трофического статуса среднее значение ИИ уменьшилось на 28,1 % от исходного уровня, в группе с нарушением ТС легкой степени тяжести – на 39,1 %, в группе с выраженным нарушением ТС – на 37,9 %. Полученные данные свидетельствуют, что использование питательной смеси Берламин Модуляр у пациентов с наличием нарушений трофического статуса легкой и средней степеней тяжести приводит к более выраженному снижению интегрального индекса интоксикации, чем в группе без нарушений трофического статуса.

Повторный анализ активности процессов липопероксидации показал, что у пациентов всех групп в сравнении с исходными данными на фоне терапии в плазме крови достоверно уменьшается содержание МДА. По концентрации других параметров у пациентов, получавших только стандартную терапию, значимых различий с исходными данными получено не было. Это свидетельствует о сохранении активации липопероксидации в мембранах клеток и недостаточной активности неферментативного звена антиоксидантной защиты у данной категории пациентов, несмотря на улучшение клинической картины заболевания, снижение концентрации некоторых маркеров ЭИ и уменьшение интегрального индекса интоксикации. Следует отметить, что на фоне клинического улучшения и положительной динамики в концентрации маркеров ЭИ преимуществ по содержанию продуктов липопероксидации, ретинола и α -ТФ при использовании различных схем энтеральной детоксикационной терапии получено не было. Так, у больных всех групп через 4 недели уменьшилась концентрация в плазме МДА и ШО, тогда как через 12 недель данные параметры у больных псориазом соответствовали уровню исходных значений.

При оценке динамики качества жизни у больных вульгарным псориазом установлено, что на фоне проведения стандартной терапии значимо увеличивается психический компонент качества жизни, как через 4 недели после лечения (12,8 %), так и через 12 недель (11,9 %). Динамики по физическому компоненту получено не было (2,7 и 4,7 % соответственно относительно исходных значений). Использование методов энтеральной детоксикации приводит к росту как психического, так и физического компонента качества жизни в течение первых 4 недель терапии. При этом через 12 недель наблюдения сохраняется положительная динамика психического компонента, тогда как физический компонент остается значимо выше исходных значений только при использовании лактулозы и МОК. Максимально выраженный положительный эффект на динамику качества жизни отмечен у пациентов с использованием курса МОК. У данной категории больных психический компонент в течение 4 недель вырос на 17,9 %, через 12 недель рост относительно исходных значений составил 19,7 %.

Таким образом, комплексный анализ клинико-лабораторной эффективности различных методов энтеральной детоксикационной терапии показал, что через 12 недель наблюдения на фоне стандартного лечения средний уровень маркеров ЭИ практически не отличался от исходных значений, что свидетельствует о недостаточной эффективности стандартной терапии псориаза в среднесрочной перспективе и намечающейся тенденции к прогрессированию процесса. На фоне этого включение в состав комплексной терапии в фазу прогрессирования вульгарного псориаза лактулозы приводит к достоверному увеличению частоты регистрации клинического разрешения псориатического процесса, достоверно более низкому уровню индекса PASI и снижению степени ЭИ. По нашему мнению, полученные результаты связаны с улучшением детоксикационной функции кишечника на фоне назначения лактулозы. Подтверждением этому служат результаты повторного анализа субъективных проявлений, характерных для заболеваний органов ЖКТ, и результаты бактериологического исследования копрокультуры.

Использование у аналогичной категории больных питательной смеси Берламин Модуляр, по 100 мл 2 раза в день на протяжении 21 дня, приводит к более значимому снижению индекса PASI относительно группы стандартной терапии, что сопровождается более частой регистрацией выраженного улучшения, отсутствием достоверных различий при субъективной оценке клинической эффективности лечения, не влияя на частоту и структуру нарушений трофического статуса. Данные эффекты питательной смеси в сравнении группой стандартной терапии проявляются как в группе без нарушений ТС, так и у пациентов с нарушениями ТС легкой и средней степеней тяжести. Кроме того, отмечается более выраженный рост способности почек к выведению продуктов эндотоксикоза и олигопептидов, большее снижение КСЭИ, интегрального индекса интоксикации, концентрации продуктов липопероксидации и увеличение содержания антиоксиданта α -ТФ относительно пациентов, получающих стандартную терапию. При этом использование питательной смеси Берламин Модуляр у пациентов с наличием нарушений трофического статуса легкой и средней степеней тяжести приводит к более выраженному снижению интегрального индекса интоксикации, чем в группе без нарушений трофического статуса.

Использование МОК в сочетании с комплексной стандартной терапией способствует снижению индекса PASI на 91,1 %, сохранению полученного результата в течение 3 месяцев от начала лечения, что характеризуется сохранением динамика индекса PASI на 75 % и более от исходного уровня у 60 % больных. Кроме того, статистически значимо снижается частота жалоб на нарушение частоты опорожнения кишечника, натуживание при дефекации и метеоризм, положительная динамика сохраняется на протяжении 3 месяцев. Вышеуказанные изменения приводят к улучшению физического и психического компонентов качества жизни, тогда как в группе на стандартной терапии улучшается только психическая составляющая.

При сравнении индекса PASI у больных псориазом до и после стандартной терапии и терапии с адеметионином в комплексе со стандартным лечением выявлено достоверное более значимое снижение индекса PASI в группе больных псориазом с патологией ГБС, получавших адеметионин, относительно группы, получавшей стандартную терапию. В группе больных, получавших стандартную базовую терапию, динамики изменения показателей МДА и ТФ не отмечено. В группе с применением адеметионина наблюдаются статистически достоверное снижение МДА и рост содержания α -ТФ относительно исходных значений. Данные изменения сохранились и через 12 недель терапии. В группе больных с патологией органов ГБС, сопровождающейся увеличением размеров печени, по данным УЗИ (жировая дистрофия печени, жировая дистрофия печени в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей, дискинезия желчевыводящих путей в сочетании с хроническим гепатитом, хронический гепатит в сочетании с хроническим панкреатитом), на фоне терапии с применением адеметионина к 15-му дню лечения у 5 пациентов из 11 размеры печени соответствовали нормальным значениям.

На фоне стабилизации и регресса кожного процесса, снижения МДА и тенденции увеличения ТФ содержание ВНСММ в плазме, эритроцитах достоверно уменьшилось не только в группах по полу, но и в целом в исследовательской группе. В группе больных псориазом, получавших только стандартную терапию, динамики содержания ВНСММ не отмечено как в группах по полу, так и в целом в группе. Содержание ВНСММ в моче на фоне

лечения адеметионином увеличивается, что связано с активацией выведения продуктов эндотоксикоза почками.

После лечения адеметионином у больных вульгарным псориазом с патологией гепатобилиарной системы отмечено клиническое улучшение течения кожного процесса, выраженное индексом PASI (в баллах). Кроме того, во всех возрастных группах статистически достоверно улучшилось качество жизни. Наиболее адаптивными оказались возрастные группы 30—39 лет и 40—49 лет. Этим возрастным группам больных псориазом с патологией ГБС по результатам исследования (на фоне лечения адеметионином) присущи гармоничный, эргопатический и анозогнозический типы отношения к болезни. Оценивая влияние адеметионина на КЖ при сравнении групп больных псориазом в зависимости от давности болезни, нами отмечено, что КЖ статистически достоверно улучшилось в группе больных, болеющих менее 5 лет, и в группе больных, болеющих более 5 лет. При этом более адаптивными оказались больные псориазом с патологией ГБС с давностью болезни до 5 лет, дезадаптивные компоненты отношения к болезни у них в большей степени подвергаются редукции, доля гармонического и эргопатического типов отношения возрастает. Наиболее чувствительными оказались критерии КЖ, связанные с психологической сферой – депрессия, повышенная раздражительность, неуверенность в себе, чувство беспокойства.

Улучшение клинических и функциональных показателей на фоне комплексной терапии с рациональным использованием гепатопротективного и антидепрессивного действия адеметионина положительно влияет на общее состояние больных, способствует психологическому раскрепощению больных, у них появляется вера в успех лечения, переосмысливается самооценка по отношению к своему вкладу в улучшение показателей здоровья. Больные начинают проявлять жизненную активность, адекватно общаться, несмотря на специфические условия, в которые их ставит болезнь.

Таким образом, включение в комплексную терапию больных псориазом с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы адеметионина в дозе 800 мг в сутки в течение 21 дня приводит к достоверному снижению выраженности клинических проявлений заболевания, оцененных с помощью интегрального индекса PASI, а также к уменьшению концентрации ВН и СММ,

МДА и увеличению содержания α -токоферола относительно пациентов, получающих только базисную терапию.

Для определения экономической эффективности различных методов энтеральной детоксикационной терапии и курсового использования мониторной очистки кишечника в комплексной терапии больных псориазом проведена оценка числа дней временной нетрудоспособности и количества койко-дней в течение 12 недель после начала терапии. При этом учитывались результаты госпитализации и потери трудоспособности только по поводу прогрессирования псориаза. Установлено, что в течение первых 4 недель значимых различий по числу койко-дней и длительности временной нетрудоспособности между группами получено не было. Тогда как через 12 недель отмечено значимое снижение данных параметров при использовании МОК, во 2-й и 3-й группах указанные параметры также несколько снизились.

Расчет прямых медицинских затрат проведен с учетом средних розничных цен препаратов в рублях на 1.06.2010 г. и стоимости стандартного лечения в отделении дерматологии ТОКВД. Установлено, что стоимость стационарного лечения в течение 4 недель наблюдения у больных с использованием методов энтеральной детоксикационной терапии на 12—15 % выше (с учетом сроков госпитализации и стоимости курса лактулозы, Берламина Модуляра и МОК), что статистически значимо. Через 12 недель наблюдения значимой разницы в прямых расходах на лечение у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп получено не было, тогда как в группе с использованием МОК аналогичные параметры ниже показателя первых трех групп.

Непрямые затраты учитывались на основании расчета пособия по временной нетрудоспособности, исходя из средней заработной платы по Тюменской области, в соответствии с Федеральным Законом от 29.12.2006 г. № 255-ФЗ «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством». Расходы на оплату листков временной нетрудоспособности по поводу прогрессирования псориаза в течение первых 4 недель наблюдения между группами значимо не различались и колебались в интервале от 7776,9 до 9004,9 руб. Через 12 недель наблюдения отмечено снижение данного показателя у пациентов с использованием ПС и МОК. При этом средние значения в группе, получавшей МОК, значимо ни-

же группы стандартной терапии и группы с назначением лактулозы и у больных вульгарным псориазом, получавших Берламин Модуляр. Суммарные затраты в течение 4 и 12 недель в группе с использованием МОК значимо ниже, чем при использовании других схем лечения.

Таким образом, экономическая эффективность (CER) лечения в расчете на динамику индекса PASI в течение одного месяца отмечена только в группах получавших лактулозу и МОК. Через 12 недель наблюдения расходы на 1 единицу снижения PASI в группе с использованием лактулозы ниже в 1,86 раза, чем на стандартной терапии, при использовании питательной смеси Берламин Модуляр – ниже в 1,32 раза. Максимальный эффект отмечен в группе с назначением МОК – экономическая эффективность в 2,1 раза выше, чем в группе, получающей стандартное лечение.

Анализ экономической эффективности лечения в расчете на динамику интегрального индекса интоксикации показал, что в группах с назначением методов энтеральной детоксикации расходы ниже, чем в группе, получающей стандартную терапию, как через 4 недели, так и через 12 недель наблюдения. При этом максимально выраженная экономическая эффективность на единицу динамики ИИ в течение 4 недель отмечена при использовании лактулозы и ПС Берламин Модуляр. Через 12 недель у больных псориазом с дополнительным назначением лактулозы, особенно МОК, данные расходы в 6 раз ниже, чем в группе стандартного лечения.

При анализе «затраты–полезность» в качестве косвенного критерия полезности использованы показатели качества жизни пациентов. Установлено, что затраты на единицу динамики физического компонента качества жизни при использовании методов энтеральной детоксикационной терапии значимо ниже, чем на фоне стандартной терапии через 4 недели, тогда как в среднесрочной перспективе – через 12 недель, только во 2-й и 4-й группах отмечено наличие экономической эффективности «затраты – полезность». На фоне этого отмечен рост затрат в расчете на психический компонент качества жизни при использовании ПС Берламин Модуляр через 12 недель. При использовании МОК данный параметр 2 раза ниже, чем в группе, получающей стандартную терапию.

Таким образом, анализ экономической эффективности различных методов энтеральной детоксикационной терапии в комплексном лечении больных вульгарным псориазом показал целесообразность использования данных методов. При этом минимальные значения экономической эффективности в расчете на динамику индекса PASI и ИИ отмечены при назначении ПС Берламин Модуляр, тогда как использование лактулозы и МОК сопровождается увеличением в 2 раза экономической эффективности в расчете на динамику индекса PASI и 3-кратным ростом полезности, при расчете на динамику психического компонента качества жизни через 12 недель наблюдения.

В ходе проспективного наблюдения установлено, что суммарные затраты в течение первых 4 недель наблюдения у больных вульгарным псориазом в сочетании с патологией гепатобилиарной системы, получавших стандартную терапию (группа 5а), и в группе с дополнительным использованием адеметионина (группа 5б) практически не различались. Через 12 недель наблюдения суммарные затраты у больных, получавших адеметионин на 10 % ниже, чем в группе, получавшей стандартное лечение, что статистически значимо ($p_{1-2} < 0,05$). Таким образом, экономическая эффективность лечения в расчете на 1 единицу динамики индекса PASI в течение одного месяца на фоне стандартной терапии на 50 % ниже аналогичного параметра группы, получающей адеметионин, через 12 недель наблюдения разница в экономической эффективности составила 71 % (рис. 40). Кроме того, отмечено значимое снижение затрат на 1 единицу динамики ИИ в течение первых 4 недель с сохранением данной тенденции и через 12 недель наблюдения, когда затраты на 1 единицу ИИ снизились на 60 %.



Рис. 40. Алгоритм дифференцированного применения различных способов энтеральной коррекции у больных вульгарным псориазом

При анализе «затраты – полезность» установлено, что затраты на единицу динамики как физического, так и психического компонента качества жизни при использовании адеметионина значимо ниже, чем стандартная терапия. Данные результаты обосновывают целесообразность включению адеметионина в схему комплексного лечения больных вульгарным псориазом в сочетании с патологией гепатобилиарной системы в стадии прогрессирования, что приводит к 2-кратному росту экономической эффективности, рассчитанной на 1 единицу динамики индекса PASI и ИИ в течение 12 недель от начала лечения.

Резюмируя в целом полученные данные, можно констатировать, что применение различных способов энтеральной коррекции функциональных нарушений органов естественной детоксикации в комплексной терапии больных вульгарным псориазом в стадии обострения сопровождается статистически значимым рос-

том клинической эффективности лечения, приводит к снижению степени эндогенной интоксикации и увеличивает экономическую эффективность лечения. Алгоритм дифференцированного применения различных способов энтеральной коррекции представлен на рисунке 40.

Рекомендации по лечению псориаза

- При составлении программы комплексного лечения больных псориазом следует учитывать частоту встречаемости заболеваний кишечника, гепатобилиарной системы, дисбиоза и распространенность нарушений пищевого статуса (пониженное потребление пищевых волокон) у данной категории больных.
- В качестве дополнительного критерия оценки тяжести обострения и эффективности лечения больных псориазом рекомендуется использовать индикаторы выраженности эндогенной интоксикации (коэффициент степени эндогенной интоксикации, коэффициент элиминации) и пероксидации липидов (малоновый диальдегид и α -токоферол).
- С целью коррекции дисбиоза, купирования проявлений эндогенной интоксикации, улучшения моторной функции кишечника и повышения экономической эффективности комплексного лечения больных вульгарным псориазом в прогрессирующей стадии при наличии сопутствующей желудочной и/или кишечной диспепсии рекомендуется использовать лактулозу по 25 мл/сут 3 недели или мониторную очистку кишечника в режиме 3 процедуры через 2—3 дня.
- Для снижения выраженности эндогенной интоксикации и повышения клинической эффективности лечения больных вульгарным псориазом в состав комплексной терапии рекомендуется включать питательную смесь Берламин Модуляр по 100 мл 2 раза в день на протяжении 3 недель, независимо от наличия исходных нарушений трофического статуса.
- Адеметионин в дозе 800 мг в сутки курсом 3 недели рекомендуется к использованию в лечении больных псориазом с сопутствующей патологией органов гепатобилиарной системы не только с целью улучшения клинических проявлений, характеризующих тяжесть псориазического процесса, но и для повышения экономической эффективности и качества жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев А. Х., Каримов М. М., Ходжиматова Д. А. Пребиотическая роль дюфалака у больных с синдромом раздраженного кишечника. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2007. – Т. 4. - № 1-2. Материалы 9-го Международного Славяно-Балтийского научного форума “Санкт-Петербург – Гастро-2007” – М.2.
2. Аверянова Л. П., Лелюхина Е. В., Кленина И. А., Ратчик В. М. Оценка степени тяжести печеночной недостаточности// Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2007. – Т. 4. - № 1-2. Материалы 9-го Международного Славяно-Балтийского научного форума “Санкт-Петербург – Гастро-2007” – М.4.
3. Адаскевич В. П. Псориаз. – М. : Изд-во «Медицинская литература», 2008. – 234 с.
4. Адаскевич В. П., Козин В. М. Кожные и венерические болезни. – М. : Медицинская литература, 2006. – 360 с.
5. Амбарцумян А. Дз. Дисбактериозы и пробиотики. – Ереван, 2004. – 156 с.
6. Арифуллина К. В. Влияние функционального питания на состояние микробиоценоза и микроэлементного статуса детей // Вопросы детской диетологии. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 22—23.
7. Артюнов Г. А., Кафарская Л. И., Власенко В. К. и др. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 5, № 5. – С. 224—229.
8. Аруин Л. И., Исаков В. А., Капуллер Л. Л.,. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М. : Изд-во «Триада – Х». 1998. – 496 с.
9. Астафьев В. И., Сякерский А. Г. Информативная ценность электрогастроэнтерографии в изучении моторно-эвакуационной функции желудка и тонкой кишки // Современные вопросы электрогастрографии : материалы 1-й Всесоюзной конф. по ЭЭГ. – Новосибирск, 1975. – С. 24—26.
10. Афанасьева А. Н. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разных возрастных групп // Клинико-лаб. диагностика. – 2004. – № 6. – С. 11—13.
11. Афанасьева А. С. К вопросу о морфологическом изменении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом описторхозе // Вопросы педиатрии. – Кемерово, 1974. – С. 37—39.
12. Афанасьева А. С., Дроздов В. Н. Сочетанность поражения органов пищеварения при хроническом описторхозе // Описторхоз человека : материалы межобл. научно-практ. конф. – Томск, 1979. – С. 8—10.
13. Бабин В. Н. Домарадский И. В., Дубинин А. В. Кондракова О. А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры // Российский химический журнал. – 1994. – Т. 38. - № 6. – С.66—68.

14. Бабинов Б. Н. Гастродуоденофиброскопия у больных хроническим описторхозом // Описторхоз человека : материалы межобл. научно-практ. конф. – Томск, 1979. – С. 10—12.
15. Бадочкин В. В. Место и значение инфликсимаба в комплексной терапии псориаза и псориатического артрита // Трудный пациент. – 2006. – № 10. – С. 13—17.
16. Балтабаев М. К., Хамидов Ш. А., Валиханов У. А., Хамидов Ф. Ш. Псориаз и метаболизм желчных кислот // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – Т. 4. – С. 25—28.
17. Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – СПб. : Питер, 2000. – 224 с.
18. Белимготов М. Б. Секреторная функция желудка больных псориазом // Вопросы теоретической и клинической медицины. – Нальчик, 1975. – Вып. 5. – С. 24—26.
19. Белобородова Э. И., Калюжина М. И. Всасывательная функция тонкой кишки при хроническом описторхозе // Клиническая медицина. – 1986. – Т. 64, № 11. – С. 95—97.
20. Белобородова Э. И., Калюжина М. И., Солдатова Л. П. Клинико-функциональное состояние тонкой кишки у больных хроническим описторхозом // Тер. архив. – 1989. – № 2. – С. 64—66.
21. Белобородова Э. И., Тун М. А., Калюжина М. И., Колосовская Т. А. и др. Изменения функционально-морфологического состояния кишечника при хроническом описторхозе // Хронический описторхоз и пищеварительная система. – Томск, 1996. – С. 28—61.
22. Белозеров Е. С., Шувалова Е. П. Описторхоз. – Л., 1981. – 128 с.
23. Бельмер С. В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 12. – С. 18—23.
24. Беляков Н. А. Альтернативная медицина. – СПб., 1994. – 226 с.
25. Беляков Н. А., Мирошниченко А. Г., Малахова М. Я., Изотова О. Г. // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1. – № 2. – С. 14—19.
26. Белялова И. Г. Клинико-микробиологическая характеристика кишечного дисбактериоза у больных псориазом // Сибирский журн. гастроэнтерологии и гепатологии. – 1997. – № 1 – С. 206.
27. Белялова И. Г. Особенности течения псориаза, состояние желудка и желчевыделительной системы при сочетании с хроническим описторхозом : автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Томск, 1999. – 21 с.
28. Биргеле Э. Л., Линар Е. Ю. Оценка характера дуодено-гастрального рефлюкса и его связь с морфофункциональным состоянием желудка // Физиология и патология сфинктерных аппаратов пищеварительной системы : тез. докладов Всесоюзного симпозиума. – Томск, 1984. – С. 102—104.
29. Бифилиз в комплексном лечении и профилактике дисбактериоза кишечника : пособие для врачей / А. А. Баранов, Н. А. Коровина, Э. Г. Щербакова и др. – М., 2002. – 22 с.

30. Богатырева А. В. Состояние секреторной функции желудка у больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 1972. – № 4. – С. 13—17.
31. Большаков В. М. Поражение двенадцатиперстной кишки при описторхозе // Некоторые аспекты физиологии и патологии органов пищеварения. – Новосибирск, 1983. – С. 63—67.
32. Бондаренко В. М. Пребиотическое и противоинфекционное действие лактулозосодержащих препаратов // Фарматека. – 2004. – № 11. – С. 1—5.
33. Бондаренко В. М., Воробьев А. А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // Журн. микробиологии. – 2004. – № 1. – С. 84—92.
34. Бондаренко В. М., Грачева Н. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. – М., 2003. – 300 с.
35. Бондаренко В. М. Дисбиоз. – М., 1995. – 189 с.
36. Борисенко К. К. Псориаз. Нейрогуморальные механизмы патогенеза псориаза, новые методы лечения, направленные на их коррекцию : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1983. – 31 с.
37. Бражникова Н. А. Дуодениты и папиллиты при осложненном описторхозе // Сибирский журн. гастроэнтерологии и гепатологии. – 1996. – Т. 1, № 2. – С. 114.
38. Брацихина Н. Г. Особенности иммуно-воспалительного статуса при псориазе и псориатической артропатии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2007. – 20 с.
39. Буйкин В. Ф. Клиника последствий перенесенного описторхоза критерии гельминтологического выздоровления : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1990. – 20 с.
40. Буйкин В. Ф., Кузнецова В. Г., Боголепова М. Б. Микрофлора испражнений у больных хроническим описторхозом и лиц его перенесших // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1986. – № 5. – С. 21—23.
41. Буйкин В. Ф., Шурыгин В. П. Клиническая характеристика резидуальных форм описторхоза // Акт. проблемы описторхоза. – Томск, 1986. – С. 82—83.
42. Буторова Л. И., Калинин А. В. Возможности коррекции нарушений кишечного микробиоценоза лактулозой // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2001. – Т. XI, № 1. – С. 80—83.
43. Бычкова Л. С. Клинико-морфологическая характеристика изменений слизистой оболочки желудка при описторхозе и восстановительные процессы в ней после дегельминтизации : автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Омск, 1983. – 20 с.
44. Бычкова Н. К., Балашова И. И. Побочные эффекты бильтрицида при лечении описторхоза у детей // Акт. вопросы гастроэнтерологии : материалы научно-практ. конф. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 1993. – С. 32.
45. Бычкова Н. К. Противоописторхозные свойства экстракта коры осины (экспериментально-клиническое исследование) : дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1990. – 97 с.

46. Бычкова Н. К., Сапугольцева О. Б., Фесенко А. И., Глазычева О. В. Функциональные и органические изменения желудка у детей в хроническую фазу описторхоза // Сибирский журн. гастроэнтерологии и гепатологии. – 1998. – № 6—7. – С. 319—320.
47. Владимиров В. В., Меньшикова Л. В. Современные представления о псориазе и методы его лечения // Рус. мед. журн. – 1998. – № 20. – С. 1318—1323.
48. Владимиров В. В., Владимирова Е. В. Псориаз: этиопатогенез, клиника, лечение и профилактика. Качество жизни // Медицина. Болезни кожи. – 2006. – Т. 6 (17). – С. 38—44.
49. Воробьев А. А., Несвижский Ю. В., Липницкий Е. М. и др. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно-кишечного тракта у человека в норме и при патологии // Вестник РАМН. – 2004. – № 2. – С. 43—47.
50. Воробьев А. А., Несвижский Ю. В., Липницкий Е. М., Алленов М. Н., Корнеев М. Л. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно-кишечного тракта у человека в норме и при патологии // Вестник РАМН. – 2004. – № 2. – С. 43—47.
51. Вретлинд А., Суджян А. Клиническое питание // Стокгольм – Москва. – 1990. – 30 с.
52. Габриэлян Н. И., Липатова В. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138—140.
53. Гараева З. Ш. Клиническое значение показателей антиэндотоксического и антибактериального иммунитета при псориазе : дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 2005. – 142 с.
54. Герасимов А. М., Посисеева Л. В., Гришанкова М. А. Молекулы средней массы у больных наружным генитальным эндометритом // Клини. лаб. диагностика. – 2003. – № 12. – С. 16—19.
55. Гирш А. О., Долгих В. Т., Мальков О. А., Лукач В. Н. Иммунореактивность у больных сахарным диабетом с разлитым гнойным перитонитом // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 1 (119).
56. Гирш А. О., Малков О. А., В. Н. Лукач О сопряженности показателей эндотоксикоза, иммунореактивности, центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных сахарным диабетом с разлитым гнойным перитонитом // Интенсивная терапия. – 2005. – № 3. – С. 34—38.
57. Глухенький Т. Г. К вопросу о неврогенной этиологии псориаза // Вестник дерматологии. – 1976. – № 5. – С. 74—75.
58. Глыбочко Г. Х. Оптимизация фармакотерапии больных псориазом, ассоциированным с эндогенным токсикозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2007. – 26 с.
59. Глыбочко Г. Х., Свистунов А. А. Некоторые клиничко-биохимические и иммунологические аспекты эндогенного токсикоза при псориазе // Акт. вопросы дерматовенерологии. – Кемерово, 2006. – С. 65—67.

60. Головченко Д. А. Изучение функционального состояния ЖКТ при псориазе // Патогенез и терапия дерматозов. – 1967. – Вып. 5. – С. 58—62.
61. Гольцов С. В. Клинико-иммунологические особенности псориаза у часто и длительно болеющих : дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2002. – 139 с.
62. Гомеостаз малых молекул микробного происхождения и его роль во взаимоотношениях микроорганизмов с хозяином. – М., 2006. – 40 с.
63. Гончар-Зайкин А. П., Гончар-Зайкина Г. М. К вопросу о мониторинге экстракорпоральной детоксикации // Актуальные вопросы военной и практической медицины : сб. тезисов научно-практ. конф. врачей Приволжского военного округа. – Оренбург, 2000. – С. 157—159.
64. Гончарова Г. И., Козлова Э. П., Лянная А. М., Чистякова В. И. Значение бифидофлоры для организма человека и необходимость её нормализации // Экспресс-информация ВНИИМИ. Новые лекарственные препараты. – М., 1987. – 120 с.
65. Госкомстат РФ. – М., 2007. – www.gks.ru
66. Григорьев П. Я., Жуковичский В. Г., Яковенко Э. П., Яковенко А. В. Методы диагностики пилорического геликобактериоза и ассоциированных с ним болезней // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 4. – С. 6—9.
67. Григорьев П. Я., Исаков В. А., Агафонова Н. А. Новая классификация хронических гастритов // Проблемы гастроэнтерологии. – 1991. – № 2 (4). – С. 22—27.
68. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Лактулоза в терапии заболеваний органов пищеварения // Рос. гастроэнтерологический. журн. – 2000. – № 2. – С. 63—68
69. Гриневич В. Б., Успенский Ю. П., Першко А. М. и др. Теоретическое и практическое обоснование использования питательной смеси «Берламин Модуляр» при заболеваниях органов пищеварения. – СПб., 2002. – 30 с.
70. Дерябина М. С. Динамика функционально-морфологических изменений желудка у больных поздней фазой описторхоза под влиянием лечения хлорсиклом // Описторхоз человека : материалы межобластной научно-практической конференции. – Томск, 1979. – С. 48—49.
71. Дерябина М. С. Пристеночное пищеварение и морфологическое состояние слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и их динамика под влиянием лечения хлорсиклом у больных поздней фазой описторхоза // Проблемы описторхоза в Западной Сибири. – Л., 1977. – С. 142—144.
72. Дибиров М. Д., Манушарова Р. А., Черкезов Д. И. Лечение эндотоксикоза и вторичного иммунодефицита у больных с диабетической макроангиопатией // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 9. – С. 19—23.
73. Дидковский Н. А., Малащенко И. К. Принципы иммунокорректирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической вирусно-бактериальной инфекцией // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 17.

74. Дикова О. В. Ультраструктура кожи, метаболические и иммунологические показатели у больных псориазом на фоне применения димефосфона и аэроионов кислорода : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 1997.
75. Добротина Н. А. Детоксикация организма как важнейшая стратегия современной комплексной терапии // Вестник Нижегородского отделения Российской академии естественных наук. – 2000. – С. 71—75.
76. Добротина Н. А., Анненкова А. Б., Т. В. Копытова, Химкина Л. Н. Методические и методологические подходы к оценке эндоинтоксикационного синдрома в норме и при некоторых видах патологии // Вестник Нижегородского Государственного университета. – 2005. – Т. 2 (10). – С. 247—252.
77. Добротина Н. А., Химкина Л. Н., Копытова Т. В., Анненкова А. Б. Синдром эндогенной интоксикации при дерматозах, осложненных инфекцией // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней : тез. 7-го российского съезда инфекционистов. – Н. Новгород, 2006. – С. 246.
78. Довжанский С. И., Утц С. Р. Псориаз или псориатическая болезнь : в 2-х ч. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та. – 1992. – Ч. 1. – 176 с.
79. Довжанский С. И. и др. Ремиссия как показатель эффективности лечения псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 1989. – № 1. – С. 40—42.
80. Довжанский С. И., Пинсон И. Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 1. – С. 14—18.
81. Дроговоз С. М., Щекина Е. Г. и др. Псориаз // Провизор. – 2008. – № 8. – С. 34—37.
82. Дронова Т. Г. Метод оптимизации терапии алкогольного абстинентного синдрома с использованием фотоаутогемотерапии и гидроколонтотерапии // Актуальные вопросы биологической, клинической и профилактической наркологии : материалы научно-практической конференции с международным участием (Москва, 14—15 мая 2007 г.). – М. : ННЦ МЗ СР РФ, 2007. – С. 36—37.
83. Дронова Т. Г., Колесникова Л. Ю., Дронов О. Е. Применение фотогемотерапии и гидроколонтотерапии в комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 64—67.
84. Дунаев П. В. Описторхоз как системное заболевание // Клиника, диагностика и лечение описторхоза в сочетании с другими заболеваниями. – Свердловск, 1977. – С. 4—7.
85. Дунаев П. В., Дунаева Е. В. Поражение желудочно-кишечного тракта при описторхозе // Вопросы патогенеза, клиники и диагностики описторхоза : сборник научных трудов. – Л., 1982. – С. 16—21.
86. Дунаева Е. В., Бычкова Л. С., Молчанова Е. Г. Морфофункциональная характеристика изменений в желудке при описторхозе в эксперимен-

- тальных и клинических условиях // Эпителий и соединительная ткань в нормальных, экспериментальных и патологических условиях. – Тюмень, 1983. – С. 208.
87. Дьяченко П. К., Желваков Н. М. Эндотоксикоз в хирургии // Вестник хирургии. – 1987. – № 7. – С. 129—135.
88. Жуков Н. А., Климова С. К. Аллергический дегельминтизационный синдром при описторхозе // Тер. архив. – 1993. – Т. 65, № 11. – С. 49—53.
89. Жуков Н. А., Смирнова Л. М. К патогенезу поражения толстой кишки при описторхозе // Акт. вопросы описторхоза. – Томск, 1986. – С. 64—65.
90. Жуков Н. А., Смирнова Л. М. Описторхозный колит // Акт. вопросы терапии. – Томск, 1992. – С. 80—84.
91. Жуков Н. А., Смирнова Л. М. Функциональное состояние толстой кишки при описторхозе // Акт. вопросы гастроэнтерологической патологии в различных географических зонах. – Якутск, 1983. – С. 94—96.
92. Жуков Н. А., Татаринцев А. Н. Описторхозный панкреатит // Акт. вопросы терапии. – Томск, 1992. – С. 85—88.
93. Жуков Н. А., Турилова Н. С. Механизм развития дуоденогастральной регургитации и формирование рефлюкс-гастрита у больных хроническим описторхозом // Сб. науч. работ врачей, посвящ. 100-летию Отделенческой больницы на станции Омск. – Омск, 1996. – С. 22—23.
94. Задорожная Н. А. Функционально-морфологическое состояние двенадцатиперстной кишки у больных хроническим описторхозом и эффективность дегельминтизации : дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1995. – 161 с.
95. Задорожная Н. А., Белобородова Э. И., Кривова Н. А., Камнева Т. Г. Функционально-морфологическое состояние двенадцатиперстной кишки у больных хроническим описторхозом и эффективность дегельминтизации // Сибирский журн. гастроэнтерологии и гепатологии. – 1996. – № 2. – С. 94.
96. Заерко В. В., Парфенов А. И. О роли заболеваний кишечника в патогенезе некоторых дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии. – 1979. – № 4. – С. 47—53.
97. Запруднов А. М., Мазанкова Л. Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. – М., 1999. – 220 с.
98. Заречнова Н. В. Экспериментально-клиническое обоснование комплексного применения раннего энтерального питания и реамберина при панкреатодуоденальной резекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 24 с.
99. Зверев Л. И., Мамин В. В., Копытов И. И. и др. Секреторная деятельность желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы у больных хроническим описторхозом // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1989. – № 5. – С. 17—21.
100. Звягинцева Т. Д., Шаргород И. И., Мирзоев Л. А., Чернобай А. И.,

- Сергиенко Е. И. Дисбактериоз тонкой и толстой кишки его патогенетическое лечение : методическое пособие. – Харьков, 2000. – 24 с.
101. Зеленцова С. Е. Комплексная фармакотерапия тяжелых форм псориаза с учетом биохимических и иммунологических показателей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
102. Зубарева Н. А., Сандаков П. Я., Карпунина Т. И. О возможном механизме инфицирования желчных путей при холелитиазе // Анналы хирургии. – 1998. – № 1. – С. 55—57.
103. Иванова И. Н., Мансуров Р. А. Психосоматическое состояние больных красным плоским лишаем // Вестник дерматологии. – 2003. – № 5. – С. 28—30.
104. Иванова И. П. Комплексная терапия псориаза с учетом патогенетической роли нарушений обмена липидов, их перекисного окисления и функционального состояния лизосом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1988.
105. Ивашкин В. Т., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. – М., 2001. – 457 с.
106. Игошин Ю. М. Ранние нарушения липидного обмена и энергетических процессов при псориазе и новые методы его лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1980. – 21 с.
107. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология. – М. : Медицина, 1990. – 410 с.
108. Иммамкулиев К. Д. Внешняя секреция поджелудочной железы при описторхозе // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1971. – № 6. – С. 63—67.
109. Исаева Н. П., Шахмарданов М. З., Земскова М. Н. и др. Механизмы воздействия пробиотиков на функциональное состояние лимфоцитов при остром шигеллезе // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1994. – № 6. – С. 107—108.
110. Калюжина М. И. Состояние органов пищеварения у больных в резидуальный период хронического описторхоза : дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2000. – 281 с.
111. Калюжина М. И., Калюжин О. В., Калюжин В. В., Шкалев М. В. Резидуальный описторхоз. – М. : Изд-во РАМН, 2004. – 216 с.
112. Калюжина М. И., Колосовская Т. А., Тиличенко Ю. А., Тун М. А. Состояние пищеварительной системы в резидуальную фазу описторхоза // Акт. вопросы гастроэнтерологии : материалы 1-й научно-практ. конф. / под ред. Э. И. Белобородовой. – Томск, 1993. – С. 77.
113. Карзин В. В. Клинико-морфологическая характеристика поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при описторхозе и стронгилоидозе : автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 1971. – 25 с.
114. Карпищенко А. И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). – СПб. : «Интермедика», 1997. – С. 246—265.
115. Карякина Е. В., Белова С. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). // Кли-

- ническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3-8.
116. Кафарская Л. И., Гладько И. А., Ефимов Б. А., Тарабрина Н. П., Скворцов В. М., Коршунов В. М. Изучение влияния кисломолочного бифидумбактерина на микрофлору кишечника у летчиков-испытателей // Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 1992. – № 4. – С. 12—14.
117. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры // Рус. мед. журн. – 2000. – № 13—14. – С. 572—575.
118. Кириченко А. А. Дисбактериозы в клинике внутренних болезней. – М., 1993. – 200 с.
119. Климовицкая Е. Г., Киселев В. П., Ситников И. Г., Власенко О. Е. Этиотропная терапия острых кишечных инфекций различной этиологии и тяжести у детей с использованием пробиотика бифидумбактерин-форте // Фармакотерапия инфекционных болезней у детей : материалы научно-практической конференции педиатров России. – М., 2001. – С. 36.
120. Ковалев Г. И. Взаимосвязь эндогенной интоксикации и иммунодепрессии в патогенезе черепно-мозговой травмы // Журн. неврологии и психиатрии. – 1995. – Вып. 6. – С. 4—5.
121. Колосовская Т. А. О механизмах развития хронического гастрита при описторхозе // Хроническое воспаление и заболевания органов пищеварения : тезисы докладов научно-практической конференции. – Харьков, 1991. – Ч. 1. – С. 87.
122. Колосовская Т. А. Функционально-морфологическое состояние желудка, уровень некоторых регуляторных пептидов в сыворотке крови у больных хроническим описторхозом и эффективность их лечения на этапах реабилитации : дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1992. – 156 с.
123. Константинова И. В. Влияние взаимосвязи фибробластов и кератиноцитов на секрецию интерлейкина-8 при псориазе : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995. – 20 с.
124. Копытова Т. В. Механизмы эндогенной интоксикации и детоксикации организма в норме и при морфофункциональных изменениях в коже : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Н. Новгород, 2007. – 40 с.
125. Копытова Т. В. Методы коррекции эндотоксемии при лечении больных псориазом метотрексатом // Новая медицинская технология. – Н. Новгород, 2007. – 12 с.
126. Копытова Т. В. Молекулы средней массы как субстрат эндогенной интоксикации при тяжелых дерматозах // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 9. – С. 7—10.
127. Коркоташвили Л. В., Переслегина И. А., Шабунина Е. И. Биохимические показатели крови детей с гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori* // Особенности гастроэнтерологических заболеваний у детей и взрослых : материалы Всероссийской научно-практической конференции. – 2006. – С. 39—41.

128. Король В. Н., Василишин А. А. Состояние иммунной системы при псориазе // Тезисы докладов научной конференции молодых ученых и специалистов. – Донецк, 1990. – С. 222.
129. Короткий Н. Г., Песляк М. Ю. Псориаз как следствие включения beta-стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза) // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – Т. 1. – С. 9—18.
130. Корсунская И. М., Василевская Е. А., Агафонова Е. Е., Захарова А. Б., Зеленцова С. Е. Элоком С в терапии псориаза // Клиническая дерматология и венерология. – 2007. – № 3. – С. 83—87.
131. Корсунская И. М., Пирузян Е. В., Олейник С. С., Зеленцова С. Е. Изменения иммунологического статуса у больных псориазом и его коррекция // Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация) : тезисы докладов научно-практ. конф. – 2006. – С. 25.
132. Костюченко А. Л., Железный О. Г., Шведов А. К. Энтеральное искусственное питание в клинической медицине. – Петрозаводск, 2001. – 202 с.
133. Кочергин Н. Г. и др. Выбор наружного стероидного средства – где истина? // Клин. дерматология и венерология. – 2003. – Т. 3. – С. 74—80.
134. Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М. Эффективность инфликсимаба у больных псориазом // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13 (16). – С. 1069—73.
135. Кубанова А. А., Матушевская Ю. И. Новые аспекты патогенеза псориаза. – М., 2005. – 34 с.
136. Кулемин Л. М., Кузнецов В. Ф., Уланова Т. С., Землянова М. А. Клинико-лабораторное обоснование использования Рекицена-РД при интоксикации металлами и ароматическими углеводородами // Здоровье и образование : материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции. – Пермь : ГОУ ВПО ПГМА Минздрава России, 2004. – С. 158—160.
137. Курников Г. Ю., Клеменова И. А., Жукова Г. И., Воронова Н. Ю. Состояние микрофлоры толстой кишки у больных хроническими дерматозами // Российский журн. кожных и венерических болезней. – 2002. – № 3. – С. 38—39.
138. Лебедев В. П. Роль описторхоза в развитии гастроудоденальной патологии молодых людей. Профилактика и реабилитация // Тер. архив. – 1990. – № 11. – С. 46—49.
139. Левин М. М., Чернышев И. С., Шубик В. М. Характеристика аутоиммунных процессов при псориазе. // Вестник дерматологии и венерологии. – 1995. – № 3. – С. 29—32.
140. Лизько Н. Н., Фролов В. Н., Скорина Л. В., Макарычева Е. А., Постникова А. А., Кривова С. Г., Еращенко П. П. Бифидофлора у человека в экстремальных условиях и пути ее коррекции // Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском

- хозяйстве : сб. тр. – М. : МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, 1986. – С. 20—25.
141. Литвицкий П. Ф. Патолофизиология : учебник. – В 2-х т. – М. : Геотар – Мед, 2002. – Т. 1. – 725 с.
142. Лобзин Ю. В., Захаренко С. М., Иванов Г. А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 200—232.
143. Лыкова С. Г., Немчанинова О. Б. Дерматология. Интегральный подход к вопросам патогенеза псориаза // Сибирский журн. дерматологии и венерологии. – 2001. – № 1. – С. 7—9.
144. Лыкова С. Г., Немчанинова О. Б., Петренко О. С. Некоторые аспекты взаимосвязи псориаза и метаболического синдрома // Российский журн. кожных и венерических болезней. – 2003. – № 4. – С. 34—37.
145. Лылова З. В. Функционально-морфологическая характеристика хронических дуоденитов при описторхозе : дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 1974.
146. Лылова З. В., Татаринцев Н. М. Диагностика хронических дуоденитов при описторхозе // Редкие и труднодиагностируемые заболевания органов пищеварения : материалы пленума ВНОГ. – Душанбе, 1977. – С. 93—95.
147. Лященко Ю. Н. Энтеральное питание: история, современное состояние и перспективы развития. Часть 1. История энтерального питания // Клиническое питание. – 2004. – № 3. – С. 20—25.
148. Лященко Ю. Н., Петухов А. Б. Основы энтерального питания. – М., 2001. – 343 с.
149. Маарос Х.-И. Г. *Campylobacter pylori* при хроническом гастрите // Тер. архив. – 1989. – № 2. – С. 35—37.
150. Магомедова А. М., Мосин В. И., Пугренко Л. С. Гормональные механизмы морфофункциональных изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите // Тер. архив. – 1988. – № 2. – С. 22—26.
151. Маев И. В., Черемушкин С. В., Лебедева Е. Г. Синдром раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 5. – С. 70—75.
152. Макаренко Е. В., Козловский И. В. Антиоксидантная система эритроцитов при хронических заболеваниях печени // Тер. архив. – 1989. – № 9. – С. 115—117.
153. Макарова Н. П., Коничева И. Н. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 6. – С. 4.
154. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека / пер. с англ. – М. : Мир, 1980. – 280 с.
155. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3—14.
156. Малахова М. Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации : по-

- собие для врачей. – СПб. : СПбМАПО, 1995. – 33 с.
157. Малишевская И. В. Значение мембранных и иммунологических нарушений в патогенезе и клинике хронических холециститов (коррекция лактулозой): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2002. – 22 с.
158. Малов В. А., Гюлазян Н. М. Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта: современное состояние проблемы // Лечащий врач. – 2007. – № 6. – С. 10—14.
159. Мартынов А. А. Особенности эпидемиологии болезней кожи в Российской Федерации. – М., 2007. – 180 с.
160. Мартынова Е. А., Морозов И. А. Питание и иммунитет: роль питания в поддержании функциональной активности иммунной системы и развитии полноценного иммунного ответа // Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения : материалы XVI сессии Академической школы-семинара имени А. М. Уголева. Приложение № 14 к Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. 9, № 4. – С. 28—38.
161. Марьясис Е. Д., Беляева А. А., Чеботарев В. В. К вопросу о роли патологии пищеварительного тракта в патогенезе некоторых хронических дерматозов // Материалы 1-й научно-практ. конф. дерматовенерологов Кубани. – Краснодар, 1972. – С. 29—32.
162. Матусевич С. Л. Клинико-иммунологические особенности псориаза у больных хроническим описторхозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – 20 с.
163. Матусевич С. Л., Кунгуров И. В., Филимонкова Н. Н., Герасимова Н. М. Псориаз и описторхоз. – Тюмень : Изд-во «Вектор Бук», 2000. – 232 с.
164. Махнева А. В. Эндозкологическая реабилитация в комплексном санаторно-курортном лечении больных ИБС пожилого возраста. / Л. П. Свиридкина, А. В. Махнева, Е. П. Боровая, С. Г. Топорова // Альманах геронтология и гериатрия. – 2009. – Вып. 8. – С. 112—115.
165. Машков О. А., Шарапова Г. Я. Современное комплексное лечение псориатической болезни // Тер. архив. – 1995. – Т. 67, № 10. – С. 82—84.
166. Машков О. А., Шарапова Г. Я., Воронцова Е. М. Энтеросорбция в комплексной терапии больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 1989. – № 12. – С. 27—31.
167. Медведев В. Н., Кнышов Ю. Ф., Орловский В. Ф. Взаимосвязь пилорических хеликобактерий с активностью антрального гастрита, гастродуоденита // Клиническая медицина. – 1991. – № 10. – С. 67—70.
168. Мельников В. И. Функционально-морфологические изменения слизистой оболочки желудка и основные желудочные синдромы в различные фазы описторхоза : автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Тюмень, 1974. – 16 с.
169. Методические рекомендации по микробиологической диагностике дисбактериозов кишечника в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота : утв. нач. ГВМУ МО РФ. – СПб., 1999. – 35 с.

170. Методология применения парентерального и энтерального питания в комплексном лечении стационарных больных : метод. письмо. — М. : Министерство здравоохранения РФ, 2003. — 45 с.
171. Милютин Ю. Я. Функциональное состояние желудка у больных псориазом // Врачебное дело. — 1970. — № 7. — С. 10—13.
172. Миняйло Е. К. Функциональное состояние желудка, поджелудочной железы и тонкого кишечника при описторхозе детей : автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — Омск, 1973. — 39 с.
173. Мирошниченко В. П., Громашевская Л. Л., Касаткина М. Г. и др. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лаб. дело. — 1978. — № 3. — С. 149—152.
174. Моисеенко А. В., Гиновкер А. Г., Агарков В. А. Иммунологический анализ поражения толстого отдела кишечника в клинике и эксперименте при описторхозе // IV Всесоюз. конф. по кишечной биохимии, морфологии и иммунологии инфекционных болезней : тез. докл. — Рига, 1983. — С. 120—122.
175. Молочков В. А., В. В. Бадюкин, В. И. Альбанова, В. А. Волнухин. Псориаз и псориазический артрит. — М., 2007. — 300 с.
176. Монахов К. Н., Панов А. В., Соколовский Е. В. Применение препаратов глюкокортикостероидных гормонов в дерматологии // Журн. дерматовенерологии и косметологии. — 1997. — № 1. — С. 63—68.
177. Мордовцев В. Н. Псориаз // Кожные и венерические болезни : руководство для врачей в 2-х т. — 2-е изд., доп. — М. : Медицина, 1999. — Т. 2. — С. 116—156.
178. Мордовцев В. Н., Мушет Г. В., Альбанова В. И. Псориаз. — Кишинев : Штиница, 1991. — 187 с.
179. Мухина Ю. Г., Нетребенко О. К., Шумилов П. В. Вопросы выбора адекватного питания для больного ребенка // Лечащий врач. — 2004. — № 4. — С. 24—26.
180. Насонов Е. Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях. — М., 2005. — 56 с.
181. Нестеренко Ю. А., Ступин В. А., Федоров А. Ф. и др. Дуоденогастральный рефлюкс при патологии желудка и двенадцатиперстной кишки // Третий Всесоюзный съезд гастроэнтерологов : материалы съезда. — М.; Л., 1984. — Т. 2. — С. 77—78.
182. Никитин И. Г., Сторожаков, И. Г. Дюфалак (лактолоза) в лечении дисбиоза кишечника при неалкогольном стеатогепатите // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. — 2002. — № 1. — С. 24—29.
183. Никитина Л. С., Петров Н. М. К вопросу о состоянии всасывательной функции тонкого кишечника у больных псориазом // Вопросы патогенеза и лечения некоторых кожных болезней. — Свердловск, 1975. — Вып. 10. — С. 126—132.

184. Никулин Н. К., Химкина Л. Н., Копытова Т. В., Пантелеева Г. А. О механизмах развития эндоинтоксикации при псориазе и методах ее коррекции // Нижегородский мед. журнал. – 2006. – № 1. – С. 60—64.
185. Оболенский С. В., Малахова М. Я., Ершов А. Л. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии // Вестник хирургии. – 1991. – № 3. – С. 95—100.
186. Овчаренко Л. С., Ахтомова Л. А., Медведев В. П. Дисбактериоз у детей : учебно-методическое пособие. – Запорожье, 2003. – 28 с.
187. Олейник С. С., Тогоева Л. Т., Сюч Н. И., Зеленцова С. Е., Корсунская И. М. Характеристика цитокинового баланса у больных псориазом // Организация оказания дерматовенерологической помощи в современных условиях : тезисы докладов научных работ X Всероссийской конференции дерматовенерологов. – М., 2006 – С. 54.
188. Организация лечебно-профилактического питания в лечебно-профилактических учреждениях : метод. рекомендации. – М. : Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2005. – 40 с.
189. Осипов Г. А., Парфенов А. И., Верховцева Н. В. и др. Клиническое значение исследование микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально биохимическим и хромато-масс-спектрометрическим методами // Экспериментальная и клин. гастроэнтерология. – 2004. – № 4. – С. 123—126.
190. Осипов Г. А., Демина А. М. Хроматомасс-спектрометрическое обнаружение микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах // Вестник РАМН. – 1996. – Т. 13, № 2. – С. 52—59.
191. Основы клинического питания под ред. Л. Сobotки / пер. с англ. – Петрозаводск, 2003. – 412 с.
192. Палий В. П. Применение детоксиканта Энтеросгель для лечения заболеваний органов желудочно-кишечного тракта // Актуальные проблемы научно-практической дерматовенерологии. – Днепропетровск, 1994. – Вып. 5. – С. 103-106.
193. Пальцев А. И. Диагностика и патогенетическое значение дискинезии желчных путей при хроническом описторхозе // Акт. вопросы гастроэнтерологии : материалы 1-й научно-практ. конф. / под ред. Э. И. Белобородовой. – Томск, 1993. – С. 144.
194. Пальцев А. И. Заболевания органов пищеварения при хроническом описторхозе. – Новосибирск, 1996. – 171 с.
195. Пальцев А. И. Клиника, диагностика, лечение поражений панкреатодуоденальной зоны при хроническом описторхозе : автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Новосибирск, 1983. – 19 с.
196. Пальцев А. И. Патология органов пищеварения при хроническом описторхозе: патоморфоз, клиника, диагностика, лечение и профилактика : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1995. – 51 с.
197. Пальцев А. И., Мигуськина Е. И. Болезни органов пищеварения при хроническом описторхозе // Практикующий врач. – 1999. – № 3. – С. 23—26.

198. Пальцев А. И., Непомнящих Д. Л. Клинико-лабораторные и патоморфологические исследования печени у больных хроническим описторхозом // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1998. – № 4. – С. 28—31.
199. Панасюк Н. Н. Поражение почек при псориазе (клинико-морфологическое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990.
200. Папонов В. Д., Сунцова И. Г., Байдакова Г. В., Мордовцев В. Н. Аномальные проявления генетического аппарата человека при псориазе на уровне белковых продуктов генов лейкоцитов. // Бюллетень экспериментальной биологии. – 2001. – Т. 131 (3). – С. 310—313.
201. Парфенов А. И. Энтерология на рубеже XX и XXI веков // РЖГГК. – 2004. – № 3. – С. 41—44.
202. Парфенов А. Л., Маю В. К., Сафонова С. А. Дисбактериоз кишечника. // Терапевтический архив – 2000. – № 2. – С. 64—66.
203. Песляк М. Ю. Модель патогенеза псориаза. Часть 1. Системный псориазный процесс. – М., 2009. – 80 с.
204. Петровская В. Г., Марко О. П. Микрофлора человека в норме и патологии. – М., 1976. – С. 104—111.
205. Петухов В. А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 77—89.
206. Подченко П. И., Васильев С. К. О термографической диагностике хронического бескаменного холецистита // Взгляд в прошлое, оценка настоящего и проблемы будущего медикаментозной терапии в гастроэнтерологии : труды конференции / под ред. Е. И. Зайцевой. – Смоленск, 1994. – С. 302—304.
207. Полканов В. С. Функциональное состояние поджелудочной железы у больных псориазом // Материалы конференции «Актуальные вопросы дерматологии» – Свердловск, 1991. – С. 9—13.
208. Попова Т. С., Тамазашвили Т. Ш., Шестопапов А. Е. Парентеральное и энтеральное питание в хирургии. – М., 1996. – 221 с.
209. Попова Т. С., Шестопапов А. Е., Тамазашвили Т. Ш. и др. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. – М., 2002. – 319 с.
210. Постникова Т. Ф. Клеточный и гуморальный иммунитет при описторхозе // Вопросы патогенеза, клиники и диагностики описторхоза. – Л., 1982. – С. 56—58.
211. Прокопчук А. Я., Корсун В. Ф., Еременко С. А., Пыжик И. М. Энтерокиназная активность кишечника при некоторых кожных заболеваниях // Вестник дерматологии и венерологии. – 1971. – № 2. – С. 19—22.
212. Радев Д. Патогенез рефлюкс-гастрита // Тер. архив. – 1992. – № 2. – С. 141—145.
213. Рахимбекова Ш. М., Вересов В. И., Лисочкин Б. Г. Значение гастроскопии и аспирационной биопсии у больных псориазом // Здравоохранение Казахстана. – 1975. – № 2. – С. 69—71.

214. Рахматов А. Б. Причины клинического полиморфизма и факторы риска псориаза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990. – 30 с.
215. Рахматов А. Б., Аляви Ф. Л. Биохимические показатели гепатобилиарной системы и поджелудочной железы у больных псориазом // Мед. журн. Узбекистана. – 1991. – № 2. – С. 31—34.
216. Рахматов А. Б., Мирахмедов У. М. Лечение больных псориазом с сопутствующей неврологической симптоматикой // Вестник дерматологии. – 1989. – № 12. – С. 43—45.
217. Рахматов А. Б., Школьник Р. Г. Психозомоциональный статус больных псориазом // Вестник дерматологии. – 1987. – № 7. – С. 66—68.
218. Ремикейд. Монография по препарату. // Шеринг-Плау Централ Ист АГ. – 2005. – 55 с.
219. Репникова Р. В., Начева Л. В., Рубис И. Р. Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки при остром и хроническом описторхозе // Сибирский журн. гастроэнтерологии и гепатологии. – 1999. – № 8, 9. – С. 134.
220. Ричардс Д., Меин Э., Мак Миллин Д., Нельсон К. Системные аспекты псориаза: интегральная модель, основанная на кишечной этиологии // Integrative Medicine. - 2000. – Т. 2, № 2. – С. 105—113.
221. Рогов И. А., Титов Е. И., Ганина В. И., Нефедова Н. В., Семенов Г. В., Рогов С. И. Синбиотики в технологии продуктов питания. – М. : МГУПБ, 2006. – 218 с.
222. Родионов А. Н. Кальципотриол – новое патогенетическое направление в терапии псориаза // Вестник дерматологии. – 1998. – № 5. – С. 14—22.
223. Рудковская Ж. В. Клинико-лабораторный мониторинг эффективности применения метода интервальной нормобарической гипоксии в комплексном лечении псориаза у детей : дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 137 с.
224. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию / под ред. И. Е. Хорошилова. – СПб., 2000. – 376 с.
225. Рустамова С. Т., Исмаилова Ш. Пребиотическая роль дюфалака у больных с синдромом раздраженного кишечника. – М., 2004. – 30 с.
226. Савина П. Н., Агиенко В. Д. Некоторые показатели секреторной функции желудка у больных описторхозом // Описторхоз человека : материалы межобл. научно-практ. конф. – Томск, 1979. – С. 164—165.
227. Садкова Т. Н. Клинико-морфологическое состояние тонкой кишки у больных поздней фазой описторхоза // Описторхоз человека : материалы межобл. научно-практ. конф. – Томск, 1979. – С. 166—168.
228. Сапего А. В. Эффект энтеросорбции при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся дисбактериозом (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1994. – 18 с.
229. Свистунов А. А., Глыбочко Г. Х. О биологических механизмах эндогенного токсикоза при псориазе // Новые лекарственные препараты

- и средства в дерматологии и косметологии. – М., 2006. – С. 112—113.
230. Семин С. Г., Вартопетова Е. Е. Опыт коррекции дисбактериоза кишечника врачами разных специальностей // Индивидуальные подходы к проблеме дисбактериоза : тезисы докладов научно-практического семинара. – М., 2003. – С. 29—34.
231. Сенькин В. И. Об особенностях терапии пораженных псориазом лиц, имеющих патологию желудочно-кишечного тракта // Патогенез и терапия псориаза : сб. науч. трудов. – Л., 1981. – С. 39—45.
232. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: практическое руководство. – М. : Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2004. – 130 с.
233. Сергеева Е. В., Кринцына Ю. М. Патогистологическая картина псориаза в пожилом возрасте при коррекции псориаза // Тезисы науч. работ VIII съезда дерматовенерологов. – М., 2001. – С. 208—209.
234. Сердюков А. Е. Клинико-функциональная и морфологическая характеристика форм гастродуоденальной патологии у больных описторхозом и их связь с *Helicobacter pylori* : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1992. – 23 с.
235. Сердюкова Е. А., Родин А. Ю. Вариационная пульсометрия как метод оценки состояния вегетативной нервной системы при дерматозах // Российский журн. кожных и венерических болезней. – 2002. – № 6. – С. 36—39.
236. Сердюкова Е. А., Родин А. Ю. Оценка клинического течения и качества жизни у больных псориазом с различными типами вегетативных регуляций организма // Акт. вопросы дерматовенерологии : материалы конференции, посвященной 110-летию кафедры дерматовенерологии СГМУ. – Томск, 2002. – С. 122—124.
237. Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Мордовцев В. Н. и др. Современные методы терапии псориаза : метод. рекомендации. – М., 1995. – 16 с.
238. Скрипкин Ю. К., Чистякова И. А. Современные методы лечения псориаза // Тез. докл. 1 съезда дерматовенерологов Республики Казахстан (Алматы, 12—13 сентября 1996 г.). – Алматы, 1996. – С. 139—140.
239. Скрипкин Ю. К. Кожные и венерические болезни : в 2-х т. – М. : Изд-во «Медицина», 1999.
240. Скрипкин Ю. К. Кожные и венерические болезни : в 2-х т. – М. : Изд-во «Медицина», 2006.
241. Смагин А. Ю. Пробиотики и пребиотики у новорожденных и детей грудного возраста (обзор литературы) // Интенсивная терапия. – 2007. – № 2. – С. 86—90.
242. Смирнова Л. М., Ларкина Ф. Т., Бикбавова Р. К., Ларионова Л. И. Особенности кишечного дисбактериоза у больных описторхозом // Клинико-иммунологические аспекты внутренней и инфекционной патологии в эндемическом очаге описторхоза. – Омск, 1987. – С. 45—47.

243. Соловьев М. М. Нарушение тонуса и моторной функции двенадцатиперстной кишки при описторхозе // Акт. вопросы диагностики и хирургии печени и поджелудочной железы : сб. науч. трудов. – Томск, 1987. – С. 9—12.
244. Стандарты обследования больного с ХСН со сниженной массой // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 23—27.
245. Стенина М. А., Зернов А. А. Иммунорегуляторные процессы при псориазе. Проблема связи состояния иммунной системы с патогенезом кожного поражения // Тер. архив. – 1990. – № 12. – С. 98—102.
246. Стенина М. А., Кулагин В. И., Рудковская Ж. В., Воеводин Д. А., Мазо В. К., Гмошинский И. В., Шекрота А. Г. Роль нарушений барьерной функции кишечника в патогенезе псориаза у детей // Российский журн. кожных и венерических болезней. – 2003. – № 2. – С. 20—23.
247. Суколин Г. И., Шекари-Язды М. Значение питироспоральной и кандидозной инфекции в возникновении себорейного дерматита, акне и псориаза // Российский журн. кожных и венерических болезней. – 1998. – № 4. – С. 45—47.
248. Сучасні погляди на проблему дисбіозу кишечника та терапевтичні аспекти відновлення еубіозу : посібник для лікарів / за ред. Г. В. Дзяка, І. І. Гриценко, Л. Р. Шостакович-Корецької. – Киев, 2004. – 40 с.
249. Татаринцев А. Н. Клинико-иммунологическая характеристика хронического панкреатита у больных описторхозом : дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 1984. – 167 с.
250. Тиличенко Ю. А. Клинико-функциональная характеристика изменений желчевыводящей системы у больных хроническим описторхозом и их этапно-восстановительное лечение : автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Томск, 1991. – 22 с.
251. Тиличенко Ю. А., Колосовская Т. А., Калюжина М. И. Взаимосвязь поражения билиарной системы и желудка у больных хроническим описторхозом // Акт. вопросы гастроэнтерологии : материалы 2-ой научно-практической конференции / под ред. Э. И. Белобородовой. – Томск, 1994. – С. 105—106.
252. Титов В. Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы как причина воспаления // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 5. – С. 3—10.
253. Тогайбаев А. А., Кургузкин А. В., Рикун И. В. Гемосорбция при неотложных состояниях. // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22—24.
254. Торопова Н. П., Химкина Л. К., Пухова И. В. и др. Псориаз у детей : информационно-методическое письмо. – Свердловск, 1991. – 17 с.
255. Тропина И. В. Клинико-патофизиологические аспекты в диагностике и лечении больных с постнекротическими псевдокистами поджелудочной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2007. – 24 с.
256. Трутнев Д. Б., Дрыжаков А. И. Кожная патология у пациентов гастроэнтерологического отделения // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 3. – С. 32—33.
257. Урсова Н. И. Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного

- тракта у детей // Руководство для практикующих врачей / под ред. Г. В. Римарчук. – М., 2005. – С. 141—142.
258. Утц С. Р. Псориаз в Саратовском регионе Нижнего Поволжья : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1989. – 22 с.
259. Федоров С. М. Псориаз: клинические и терапевтические аспекты // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 11 (130). – С. 447—450.
260. Физиология человека / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. – М. : Мир, 1996. – Т. 2. – С. 414—430.
261. Филимонкова Н. Н., Кащеева Я. В., Чуверова К. А. Клинический эффект последовательного назначения препаратов Дайвобет и Дайвонекс в комплексной терапии больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 6. – С. 18—21.
262. Фитцпатрик Т. и др. Дерматология : атлас-справочник / пер. с англ. – М. : Практика, 1999.
263. Хавкин А. И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 17—21.
264. Хайтов Р. М., Пинегин Б. В. Основные представления об иммуно-троп-ных лекарственных средствах // Иммунология. – 1996. – № 6. – С. 4—9.
265. Хардикова С. А., Айдагулова С. В., Лапий Г. А., Непомнящих Д. Л. Псориаз в сочетании с хроническим описторхозом: Ультраструктурные изменения клеточных популяций слизистой оболочки желудка и тонкой кишки // Бюллетень экспериментальной биологии. – 2002. – Т. 134, № 12. – С. 679—684.
266. Хардикова С. А., Белобородова Э. И., Пестерев П. Н. Псориаз, кишечное всасывание (особенности при сочетании с описторхозом). – Томск : Изд-во НТЛ, 2000. – 120 с.
267. Хардикова С. А., Непомнящих Г. И., Айдагулова С. В., Лапий Г. А. Ультраструктурная характеристика клеточных популяций слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при псориазе // Бюллетень экспериментальной биологии. – 2002. – Т. 134, № 11. – С. 568—573.
268. Харченко Н. В., Черненко В. В. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника : методические рекомендации. – Киев, 2000. – 28 с.
269. Хачатрян А. П., Чернова Н. А., Сипачева М. В. Влияние кишечного дисбактериоза на течение хронического описторхоза // Сибирский журн. гастроэнтерологии и гепатологии. – 1996. – Т. 1, № 3. – С. 155.
270. Химкина Л. Н., Копытова Т. В., Пантелеева Г. А. Совершенствование методов патогенетической терапии псориаза // Материалы 1-го Российского конгресса дерматовенерологов. – СПб., 2003. – Т. 1. – С. 136.
271. Хорошилов И. Е. Энтеральное питание как метод профилактики и лечения недостаточности питания // Гастроэнтерология. – 2008. – № 2. – С. 123—130.
272. Хорошилов И. Е. Недостаточное питание у пациента: диагностика и лечение // Лечащий врач. – 2003. – № 6. – С. 62—66.

273. Хорошилов И. Е., Тиканадзе А. Д. Современные возможности энтерального питания в медицине и спорте. – Петрозаводск, 2002. – 16 с.
274. Чистякова И. А. Современные проблемы терапии и профилактики псориаза // Рус. мед. журн. – 1997. – Т. 5, № 11. – С. 709—712.
275. Чурин Б. В. Пищеварительная моторика желудка и тонкой кишки при хроническом описторхозе // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 4. – С. 37—41.
276. Шарапова Г. Я., Короткий Н. Г., Молоденков М. Н. Псориаз. – М. : Медицина, 1989. – 223 с.
277. Шевляков Л. В., Кравченко С. Н., Романчик О. И. О нарушении всасывательной функции кишечника у больных псориазом и экземой // Вестник дерматологии и венерологии. – 1980. – № 7. – С. 10—13.
278. Шевченко Ю. Л., Новик А. А., Федотов Ю. Н., Иванова Т. И., Киштович А. В. Информационная система исследования качества жизни в медицине // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. – 2005. – № 5—6. – С. 4—9.
279. Шендеров Б. А. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных // Медицинская микробная экология и функциональное питание : в 3-х т. – М. : Грантъ, 1998. – С. 416.
280. Яблоков Д. Д. Описторхоз человека. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 1979. – 238 с.
281. Яблоков Д. Д., Сваровская Т. П., Чебуранова В. М. К проблеме «Описторхоз внутренние болезни» // Клиническая медицина. – 1983. – № 12. – С. 11—15.
282. Яковенко Э. П. Неалкогольные стеатогепатиты как результат нарушения процессов пищеварения и баланса кишечной микрофлоры // Consilium Medicum. – 2005. – Приложение 1. – С. 2—6.
283. Яковлева А. Н. Обоснование раннего назначения энтерального питания у больных ишемическим инсультом : автореф. дис. ... канд. мед. наук – Иваново, 2007 – 24 с.
284. Якубович А.И. Измененная реактивность организма в патогенезе и лечении урогенитальных инфекций: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2000. – 20 с.
285. 16th Congress European Academy of Dermatology & Venereology. – Vienna, Austria, 2007. – Abstracts on CD-ROM.
286. Abbott W. O., Rawson A. J. A tube for use in postoperative care of gastroenterostomy patients // JAMA. – 1939. – V. 112. – P. 2114.
287. Amigó M., Schalkwijk J., Olthuis D., De Rosa S., Paya M., Terencio M. C., Lamme E. Identification of avarol derivatives as potential antipsoriatic drugs using an in vitro model for keratinocyte growth and differentiation // Life Sci. – 2006. – V. 79. – P. 2395—2404.
288. Anand P., Springall D. R., Blank M. A. et al. Neuropeptides in skin disease: increased VIP in eczema and psoriasis but not axillary hyperhidrosis // Br. J. Dermatol. – 1991. – V. 124 (6), № 6. – P. 547—549.

289. Austin L. M., Ozawa M., Kikuchi T., Walters I. B., Krueger J. G. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients // *J. Invest. Dermatol.* – 1999. – V. 113 (5). – P. 752—759.
290. Ballara S., Taylor P.C., Reusch P. et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2001. – V. 4 (20). – P. 55—64.
291. Ballongue J., Crociani J., Grill G. P. In vitro study of the effect of lactulose and lactitol on growth and metabolism of intestinal bacteria // *Gut.* – 1995. – V. 37 (2). – P. 48.
292. Ballongue J., Shumann C., Quignon P. Effect of Lactulose and Lactitol on Colonic Microflora and Enzymatic Activity // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – V. 32. (222). – P. 41—44.
293. Barker J. N. W. N. Psoriasis genetick // *JEADV. Abstracts VI Congress of the European Academy of Dermatol. and Vener.* (Sept. 14—15, 1997). – Dublin, 1997. – V. 9. – Suppl. 1. – P. 27
294. Bartlett J. G. Antibiotic-associated diarrhea // *N Engl J Med.* – 2002. – V. 346. – P. 334—339.
295. Basaranoglu M., Sonsuz A., Senturk P. et al. The low incidence of primary liver disease in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatology.* – 2001. – V. 35, № 5. – P. 684—685.
296. Benhamou P. H., Berlier P., Danjou G. et al. Antibiotic associated diarrhoea in children: A computer monitored double blind outpatients trial comparing a protective and a probiotic agent // *Med. Chir. Dig.* – 1999. – V. 28 (4). – P. 163—168.
297. Bistrian B. R. et al. Prevalence of malnutrition in general medical patients // *JAMA.* – 1976. – V. 235. – P. 1567—1570.
298. Blackburn G. L., Bistrian B. R. Nutritional care of the injured and/or septic patient // *Surg. Clin. North. Am.* – 1976. – V. 56 (5). – P. 1195—224.
299. Boelsma E., Hendriks H. F., Roza L. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids // *Am. J. Clin Nutr.* – 2001. – V. 73. – P. 853—864.
300. Bone R. S. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and not know about cytokine regulation // *Crit. Care. Med.* – 1996. – № 241. – P. – 163—172.
301. Bonish B., Jullien D., Dutronc Y., Huang B. B. et al. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN-gamma production by NK-T cells // *J. Immunol.* – 2000. – V. 165. – P. 76—85.
302. Bonsmann M., Hardt W., Lober C. G. The historical development of artificial enteral alimentation // *Anaesthesiol. Intensivmed.* – 1993. – V. 34. – P. 207—210.
303. Bowcock A., Cookson W. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis // *Human Molecular Genetics.* – 2004. – V. 13. – P. 43—55.

304. Bowcock A. M., Barker J. N. Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies // *J. Am Acad Dermatol.* – 2003. – V. 49. – P. 51—56.
305. Braun J., Baraliakos X., Brand J. et al. Persistent clinical response to the anti TNF alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 year // *Rheumatology.* – 2005. – V. 64. – P. 670—676.
306. Brunser O., Gotteland M., Cruchet S. et al. Effect of a milk formula with prebiotics on the intestinal microbiota of infants after an antibiotic treatment // *Pediatr. Res.* – 2006. – V. 59 (3). – P. 451—456.
307. Buddington K. K., Donahoo J. B., Buddington R. K. Dietary oligofructose and inulin protected mice from enteric and systemic pathogens and tumor inducers // *J. Nutr.* – 2002. – V. 132. – P. 472—477.
308. Buzby G. P., Mullen J. L., Matthews D. C. et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery // *Am. J. Surg.* – 1980. – V. 139 (1). – P. 160—166.
309. Capon F., Di Meglio P., Szaub J. et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis // *Hum. Genet.* – 2007. – V. 122. – P. 201—206.
310. Capon F., Novelli G., Semprini S., Clementi M., Nudo M., Vultaggio P. et al. Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: genome scan and evidence for a new locus on chromosome 1 // *J. Invest Dermatol.* – 1999. – V. 112. – P. 32—35.
311. Cargill M., Schrodi S. J., Chang M. et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes // *Am. J. Hum Genet.* – 2007. – V. 80. – P. 273—290. – http://content.nejm.org/cgi/external_ref?access_num=10.1086%2F511051&link_type=DOI
312. Casanueva F. E. Viteri Iron and Oxidative Stress in Pregnancy // *J. Nutr.* – 2003. – V. 133. – N. 5. – P. 1700—1708.
313. Field C. J., Johnson I. R., Schley P. D. Nutrients and their role in host resistance to infection // *J. Leukocyte Biology.* – 2002. – V. 71. – P. 16—32.
314. Caudi A., Porri G., Vacca A., Mameli A., Ibba V., Mura V., Piga M., Mathieu A. IFN-alpha – induced psoriatic arthritis and HCV-related liver cirrhosis. Therapeutic options and patients opinion // *Reumatismo.* – 2008. – V. 60 (1). – P. 57—60.
315. Chamian F., Lowes M. A., Lin S. L. et al. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2005. – V. 102. – P. 2075—2080.
316. Chandran V., Raychaudhuri S. P. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis // *J. Autoimmun.* – 2010. – V. 34 (3). – P. 314—321.
317. Chaundhari U., Romano P., Mulcahy L. D. et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque type psoriasis: a randomized trial // *Lancet* 2001. – V. 357. – P. 1842—1847.

318. Chodorowska G. Plasma concentrations of IFN-gamma and TNF-alpha in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 1998. – V. 10 (2). – P. 147—151.
319. Choi J., Koo J. Y. Quality of life issues in psoriasis // J. Am Acad Dermatol. – 2003. – V. 49. – P. 57—61.
320. Christensen T. E., Callis K. P., Papenfuss J. et al. Observations of psoriasis in the absence of therapeutic intervention identifies two unappreciated morphologic variants, thin-plaque and thick-plaque psoriasis, and their associated phenotypes // J. Invest Dermatol. – 2006. – V. 126. – P. 2397—2403.
321. Christopher E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1996. – V. 110. – P. 199—206.
322. Christophers E. Phenotypical characterization of psoriasis // Australian J. Of Dermatol. – 1997. – V. 38. (2). – P. 13.
323. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum // Clin. Exp. Dermatol. – 2001. – V. 26. – P. 314—320.
324. Clausen M. R., Mortensen P. B. Lactulose, Dissacharides and colonic flora. Clinical consequences // Drugs. – 1997. – V. 53. – P. 930—942.
325. Cohen A. D., Gilutz H., Henkin Y. et al. Psoriasis and the metabolic syndrome // Acta Derm. Venereol. – 2007. – V. 87 (6). – P. 506—509.
326. Conn H. O., Bircher J. Adverse reactions and side effects of lactulose and related agents / eds. H. O. Conn, J. Bircher // Hepatic Encephalopathy. Syndromes and Therapies. – Bloomington, Illinois : Medi-Ed Press, 1994. – P. 399—412.
327. Conraads V. M., Jorens P. G., De Clerck L. S. et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure a pilot study // Europ. J. Heart. Fail. – 2004. – V. 6. – P. 483—491.
328. Huerta C., Rivero E., García Rodríguez L. A. Incidence and Risk Factors for Psoriasis in the General Population // Arch. Dermatol. – 2007. – V. 143 (12). – P. 1559—1565.
329. Cordiali-fei P., Trento E. Effective Therapy with Anti-TNF- α in Patients with Psoriatic Arthritis Is Associated with Decreased Levels of Metalloproteinases and Angiogenic Cytokines in the Sera and Skin Lesions // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2007. – V. 1110. – P. 578—589.
330. Cuchacovich R. S., Japa S., Aris A. et al. Cytokine profile in psoriatic arthritis: predominance of Th1 derived proinflammatory cytokines // Arthritis Rheum. – 2000. – V. 43 (9). – P. 102.
331. Cummings I. H., MacFarlane G. T. Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism // Clinical nutrition. – 1997. – V. 16, № 1. – P. 3—11.
332. Davidson A., Diamond B. Autoimmune diseases // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 345. – P. 340—350.
333. de Jong D. M., Pate J. L., Kirklang T. N. et al. Lipopolysaccharide – like immunological properties of cell wall glycoproteins isolated from *Cytophage johsonae* // Infect. Immunol. – 1991. – V. 59. – P. 2631—2637.

334. Dhindsa S., Tripathy D., Mohanty P., Ghanim H., Syed T., Aljada A., Dandona P. Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear factor-kappaB in mononuclear cells // *Metabolism*. – 2004. – V. 53. – P. 330—334.
335. Dika E., Varotti C., Bardazzi F., Maibach H. I. Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score // *Cutan. Ocul. Toxicol.* – 2006. – V. 25. – P. 1—11.
336. Dubertret L. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey. // *Br. J. Derma.* – 2006. – V. 155. – P. 729—736.
337. Duhra P., Hodgson C., Martin J. A., Stableforth P. J. Intestinal folate absorption in methotrexate treated psoriatic patients // *Br. J. Dermatol.* – 1988. – V. 119 (3), № 9. – P. 327—332.
338. Eds H. H., Roenigk H. I. Psoriasis. – New York; Basel; Hong Kong : Marcel Dekker, INC, 1991. – 961 p.
339. Eedy D. J., Johnston C. F., Shaw C., Buchanan K. D. Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study // *J. Invest. Dermatol.* – 1991. – V. 96 (4), № 4. – P. 434—438.
340. Eghlileb A. M., Davies E. E. G., Finlay A. Y. Psoriasis has a major secondary impact on the lives of family members and partners // *Brit. J. Dermatol.* – 2007. – V. 156 (6). – P. 1245—1250.
341. Elder J. T., Nair R. P., Voorhees J. J. Epidemiology and the Genetics of Psoriasis // *Ibid.* – 1994. – № 1. – P. 24—27.
342. Elder J. T., Tavakkol A., Klein S. B., Zeigleretal M. E. Protooncogene expression in normal and psoriatic skin // *J. Invest. Dermatol.* – 1990. – V. 94, № 1. – P. 19—25.
343. el-Ghalbzouri A., Gibbs S., Lamme E., Van Blitterswijk C. A., Ponc M. Effect of fibroblasts on epidermal regeneration // *Br. J. Dermatol.* – 2002. – V. 147. – P. 230—243.
344. Enerhack C., Martinsson T., Inerot A. et al. Evidence that HLA-Cw6 determines early onset of psoriasis, obtained using sequence-specific primers (PCR-SSP) // *Acta Derm. Venereol.* – 1997. – V. 77 (4). – P. 273—276.
345. Enlund F., Samuelsson L., Enerback C., Inerot A., Wahlstrom J., Yhr M. et al. Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden // *Eur. J. Hum. Genet.* – 1999. – V. 7. – P. 783—790.
346. Ewe K., Ueberschaer B., Press A. G. et al. Effect of lactose, lactulose and bysacodyl on gastrointestinal transit studied by metal detector // *Aliment Pharmacolther.* – 1995. – V. 9 (1). – P. 69—73.
347. Fallis L. S., Barron J. Gastric and jejunal alimentation with fine polyethylene tubes // *Arch. Surg.* – 1952. – V. 65. – P. 373—381.
348. Farber E. M., Nall M. L. Epidemiology: natural history and genetics / eds. H. H. Roenigk, H. I. Maibach // *Psoriasis*. – New York : Marcel Dekker, 1998. – P. 107—158.

349. Farber E. M., Nall M. L. The natural history of psoriasis in 5,600 patients // *Dermatologica*. – 1974. – V. 148. – P. 1—18.
350. Ferenczi K., Burack L., Pope M., Krueger J. G., Austin L. M. CD69, HLA-DR and the IL-2R identify persistently activated T cells in psoriasis vulgaris lesional skin: blood and skin comparisons by flow cytometry // *J. Autoimmun.* – 2000. – V. 14. – P. 63—78.
351. Finlay A. Y., Coles E. C. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients // *Br. J. Dermatol.* – 1995. – V. 132. – P. 236—244.
352. Finlay A. Y., Kelly S. E. Psoriasis – an index of disability // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1987. – V. 12. – P. 8—11.
353. Fortune D. G., Richards H. L., Kirby B. et al. Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy // *Arch. Dermatol.* – 2003. – V. 139. – P. 752—756.
354. Nestle F. O., Kaplan D. H., Barker J. Psoriasis // *NEJM*. – 2009. – V. 361. – P. 496—509.
355. Franks W. A., Limb G. A., Stanford M. R. Cytokines in human intraocular inflammation // *Curr. Eye Res.* – 1992. – V. 1. – P. 187—191.
356. Fratino P., Bellomo G., Pelfini C. et al. Insulin receptors in psoriasis // *Acta Derm. Venerol. Suppl. (Stockh.)*. – 1979. – V. 87. – P. 38—40.
357. Fry L., Baker B. S. Triggering psoriasis: the role of infections and medications // *Clin. Dermatol.* – 2007. – V. 25. – P. 606—615.
358. Gardiner K. R., Erwin P. J., Anderson N. H., McCaigue M. D., Halliday M. L., Rowlands B. J. Lactulose as an antiendotoxin in experimental colitis // *Br. J. Surg.* – 1995. – V. 82. – P. 469—472.
359. Gelfand J. M., Feldman S. R., Stern R. S., Thomas J., Rolstad T., Margolis D. J. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population // *J. Am Acad Dermatol.* – 2004. – V. 51. – P. 704—708. – http://content.nejm.org/cgi/external_ref?access_num=10.1016%2Fj.jaad.2007.07.023&link_type=DOI
360. Gelfand J. M., Neimann A. L., Shin D. B., Wang X., Margolis D. J., Troxel A. B. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis // *JAMA*. – 2006. – V. 296. – P. 1735—1741.
361. Genovese S., Riccardi G., Rivellese A. A. Lactulose improves blood glucose response to an oral glucose test in non insulin dependent diabetic patients // *DNM*. – 1993. – V. 5 (4). – P. 295—297.
362. Krueger G. G., Langle R. G., Leonardi Y. C. A Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody for the Treatment of Psoriasis // *NEJM*. – 2007. – V. 356. – P. 580—592.
363. Gerdes S., Zahl V. A., Weichenthal M., Mrowietz U. Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany // *Dermatology*. – 2010. – V. 220 (1). – P. 38—43.
364. Ghisolfi J. Dietary fibre and prebiotics in infant formulas // *Proc. Nutr. Soc.* – 2003. – V. 62 (1). – P. 183—185.
365. Gibson G. R., Fuller R. Aspects of in vitro and In vivo research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use

- // J. Nut. – 2000. – V. 130 (2). – P. 391—395.
366. Gibson J. R., Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // J. Nutr. – 1995. – V. 125. – P. 1401—1412.
367. Gisondi P., Girolomoni G. Biologic therapies in psoriasis: A new therapeutic approach // Autoimmun Rev. – 2007. – V. 6 (8). – P. 515—519.
368. Gladman D. D. Psoriatic arthritis / eds. P. J. Maddison, D. A. Isenberg, P. Woo, D. N. Glass // Oxford textbook of rheumatology. – New York : Oxford University Press, 1998. – P. 1071—1084.
369. Gladman D. D., Rahman P., Krueger G. G. et al. Clinical and genetic registries in psoriatic disease // J. Rheumatol. – 2008. – V. 35. – P. 1458—1463.
370. Gorbach S. L. Probiotics and gastrointestinal health // Am. G. Gastroenterol. – 2000. – V. 95 (1). – P. 2—4.
371. Goris J. Sepsis and multiple organ failure // Surg. Res. Comm. – 1994. – V. 15. – P. 121—131.
372. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial // Lancet. – 2009. – V. 373. – P. 633—640.
373. Gottlieb A. B. Infliximab for psoriasis // J. Am Acad Dermatol. – 2003. – V. 49 (2). – P. 112—117.
374. Gottlieb S. L., Gilleaudeau P., Johnson R., Estes L., Woodworth T. G., Gottlieb A. B. et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis // Nat. Med. – 1995. – V. 1. – P. 442—447.
375. Green A. C. Australian Aborigines and psoriasis // Australas J. Dermatol. – 1984 – V. 25. – P. 18—24.
376. Green C. J. Existence, causes and consequences of disease-related malnutrition in the hospital and the community, and clinical and financial benefits of nutritional intervention // Clin. Nutrit. – 1999. – V. 18 (2). – P. 3—28.
377. Greene E. L. et al. 5-HT_{2A} receptors stimulate mitogen-activated protein kinase via H₂O₂ generation in rat renal mesangial cells // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2000. – V. 278. – P. 650—658.
378. Griffiths C. E. M. Selective immunotherapy for psoriasis : Abstr. 7th Cohgress of European Academy of Dermatol. and Venerol. // JEADV. – 1998. – V. 11 (2). – P. 61.
379. Griffiths C. E., Barker J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // Lancet. – 2007. – V. 370. – P. 263—271.
380. Grzybowski G., Fafara J., Zaba R. Evaluation of glucose, insulin, C-peptide uric. acid serum levels in patients with psoriasis // Pol. Merkurusz. Lek. – 2001. – Dec. – V. 11 (66). – P. 495—498.
381. Gudjonsson J. E., Johnston A., Sigmundsdottir H., Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis // Clin. Exp. Immunol. – 2004. – V. 135 (1). – P. 1—8.

382. Guitart W. On the Trail of a New Killer // *Arch Dermatol.* – 2009. – V. 145. – P. 811—813.
383. Gulliver W. P. Psoriasis – gene to clinic // 1th World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference. – Stockholm, 2006. – № 1.
384. Gupta M. A., Schork N. J., Gupta A. K. Suicidal ideation in psoriasis // *Int. J. Dermatol.* – 1993. – V. 32. – P. 188—190.
385. Gyuresovics K., Bertok L. Pathophysiology of psoriasis: coping endotoxins with bile acid therapy // *Pathophysiology.* – 2003. – V. 10 (1). – P. 57—61.
386. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives // *Med. Sci. Monit.* – 2000. – V. 6, № 3. – P. 618—628.
387. Hanel H., Menzel I., Holzmann H. High phospholipase A-activity of *Candida albicans* isolated from the intestines of psoriatic patients // *Mycoses.* – 1988. – V. 31 (9), № 9. – P. 451—453.
388. Harris B. H., Gelfand J. A. The immune response to trauma // *Pediatr. Surg.* – 1995. – V. 4 (2). – P. 77—82.
389. Hartmann K., Nekarda H., Menge H., Riecken E. O. Gastrointestinal disorders in psoriatic arthritis // *Z. Gastroenterol.* – 1986. – V. 24 (10), № 10. – P. 618—626.
390. Harvima I. T., Viinamaki H., Naukkarinen A. et al. Association of cutaneous mast cells and sensory nerves with psychic stress in psoriasis // *Psychother. Psychosom.* – 1993. – V. 60 (3—4). – P. 168—176.
391. Hassan A. S., Simon D., Simon H.-U., Braathen L. R., Yawalkar N. Efalizumab-Associated Papular Psoriasis // *Arch. Dermatol.* – 2007. – V. 143 (7). – P. 900—906.
392. Hauschildt S., Hoffman P., Beuscher H.-U. et al. Activation of bone marrow-derived mouse macrophages by bacterial lipopeptide: cytokine production, phagocytosis and Ia expression // *Eur. J. Immunol.* – 1996. – V. 20. – P. 63—68.
393. Hedges S. R., Svanborg C. Urinary infection: microbiology, pathogenesis and host response // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 1995. – V. 8. – P. 39—42.
394. Helms C., Cao L., Krueger J. G., Wijsman E. M., Chamian F. et al. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis // *Nat. Genet.* – 2003. – V. 35. – P. 49—56.
395. Henderson B., Poole S., Wilson M. Bacterial Modulines: a Novel Class of Virulence Factors which cause Host Tissue Pathology by Inducing Cytokine Synthesis // *Rob. Rew.* – 1996. – V. 60. – P. 316—341.
396. Henseler T., Christophers E. Disease concomitance in psoriasis // *J. Am Acad. Dermatol.* – 1995. – V. 32 (6). – P. 982—986.
397. Henseler T., Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris // *J. Am Acad Dermatol.* – 1985. – V. 13. – P. 450—456.

398. Herron M. D., Hinckley M., Hoffman M. S. et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management // *Arch. Dermatol.* – 2005. – V. 141. (12). – P. 1527—1534.
399. Heumann D., Barras C., Severin A. et al. Gram-positive cell walls stimulate synthesis of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by human monocytes // *Infect. Immunol.* – 1994. – V. 62. – P. 2715—2721.
400. Heydendael V. M. R., Spuls P. I., Opmeer B. C. et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – V. 349. – P. 658—665.
401. Hoffmann K., Mossel D. et al. Untersuchungen über die Wirkungsweise der Lactulose // *Klin. Wochenschr.* – 1964. – V. 142. – P. 126—130.
402. Hogan M. N., Vogel S. N. Lipid A-associated proteins provide an alternative «second-signal» in the activation of recombinant interferon- γ -primed, C3H/HeJ macrophages to a fully tumoricidal state // *J. Immunol.* – 1987. – V. 139. – P. 3697—3702.
403. Hollox E. J., Huffmeier U., Zeeuwen P. L., Palla R., Lascorz J., Rodijk-Olthuis D., van de Kerkhof P. C., Traupe H., de Jongh G., Heijer M. D., Reis A., Armour J. A., Schalkwijk J. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number // *Nat. Genet.* – 2008. – V. 40. – P. 23—25.
404. Horiuchi N., Aiba S., Ozawa H., Sugawara S. et al. Peripheral blood lymphocytes from psoriatic patients are hyporesponsive to beta-streptococcal super-antigens // *Br. J. Dermatol.* – 1998. – V. 138 (2). – P. 229—235.
405. Horn E. J., Fox K. M., Patel V., Chiou C. F., Dann F., Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – V. 57. – P. 963—971.
406. Hueber A. J., McInnes I. B. Immune regulation in psoriasis and psoriatic arthritis-Recent developments // *Immunol. Lett.* – 2007. – V. 9. – P. 1254—1255.
407. Humbert P., Bidet A., Treffel P. et al. Intestinal permeability in patients with psoriasis // *J. Dermatol. Sci.* – 1991. – V. 2 (4), № 7. – P. 324—326.
408. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y., Moilanen E. Probiotics in the management of atopic eczema // *Clin. Exp. Allergy.* – 2000. – V. 30 (11). P. – 1604—1610.
409. Itoh S., Kono M., Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2007. – V. 32 (4). – P. 398—400.
410. Jackson M., Howie S. E., Weller R., Sabin E., Hunter J. A., McKenzie R. C. Psoriatic keratinocytes show reduced IRF-1 and STAT-1-alpha activation in response to gamma-IFN // *FASEB-J.* – 1999. – V. 13 (3). – P. 495—502.
411. Gelfand J. M. D., Troxe A. B. L. The Risk of Mortality in Patients With Psoriasis // *Arch. Dermatol.* – 2007. – V. 143 (12). – P. 1493—1499.
412. Johansson O., Hilliges M., Talme T. et al. Speculations around the mechanism behind the action of peptide T in the healing of psoriasis: a mini-review // *Acta. Derm. Venereol.* – 1993. – V. 73 (6), № 12. – P. 401—403.

413. Johansson O., Olsson A., Enhamre A. et al. Phenylethanolamine N-methyltransferase-like immunoreactivity in psoriasis. An immunohistochemical study on catecholamine synthesizing enzymes and neuropeptides of the skin // *Acta Derm. Venereol.* – 1987. – V. 67 (1). – P. 1—7.
414. Jucci A., Vignini M., Pelfini C. Psoriasis and insulin secretion Preliminary results // *Arch. Dermatol. Res.* – 1977. – V. 257 (3). – P. 239—246.
415. Kajander K. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* – 2005.
416. Katugampola R. P., Lewis V. J., Finlay A. Y. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis // *Brit. J. Dermatol.* – 2007. – V. 156 (5). – P. 945—950.
417. Kawashima T. Analysis of immunological mechanisms in the pathogenesis of generalized pustular psoriasis // *Spine.* – 1999. – V. 24 (4). – P. 373—377.
418. Kimball A. B., Gordon K. B., Langley R. G., Menter A., Chartash E. K., Valdes J. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial // *Arch. Dermatol.* – 2008. – V. 144. – P. 200—207.
419. Kirby B., Richards H. L., Woo P., Hindle E., Main C. J., Griffiths C. E. Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity // *J. Am Acad Dermatol.* – 2001. – V. 45. – P. 72—76.
420. Kist M. Salmonellen-Enteritis. Lactulose bescienight die Pathogene-Elimination // *Selecta.* – 1980. – V. 46. – P. 4050—4051.
421. Korbe J. Stress and psoriasis: A psychological point of view // *JEADV : Abstr. VI Congress of the European Academy of Dermatol. and Vener.* – Dublin, 1997. – V. 9. – Suppl. 1. – P. 52.
422. Krueger J. G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2005. – V. 64. – P. 30—36.
423. Kruger S., Kunz D., Graf J. et al. Endotoxin sensitivity and immune competence in chronic heart failure // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – V. 343 (1—2). – P. 135—139.
424. Kullen M. J., Bettler J. The delivery of probiotics and prebiotics to infants // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – V. 11 (1). – P. 55—74.
425. Langley R. G. B., Krueger G. G., Griffiths C. E. M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2005. – V. 64. – P. 18—23.
426. Langley R. G., Gupta A. K., Cherman A. M., Inniss K. A. Biologic therapeutics in the treatment of psoriasis. Part 2: practical considerations // *J. Cutan Med Surg.* – 2007. – V. 11 (4). – P. 145—149.
427. Kien L. C., Blauwiekel R., Williams C. H., Bunn J. Y., Buddington R. K. Lactulose Feeding Lowers Cecal Densities of Clostridia in Piglets // *J. Parenteral and Enteral Nutrition.* – 2007. – V. 31, № 3. – P. 941—1198.

428. Lebwohl M. Psoriasis // *Lancet*. – 2003. – V. 361. – P. 1197—1204.
429. Lee Y. A., Ruschendorf F., Windemuth C., Schmitt-Egenolf M., Stadelmann A., Nurnberg G. et al. Genomewide scan in german families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13 // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – V. 67. – P. 1020—1024.
430. Leung D. Y., Hauk P., Strickland L., Trovers J. B., Norris D. A. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases // *Br. J. Dermatol.* – 1998. – V. 139 (53). – P. 17—29.
431. Liehr H., Englisch G., Rasenack U. Lactulose – a drag with antiendotoxin effect // *Hepato-Gastroenterology*. – 1980. – V. 27. – P. 356—360.
432. Loffeld R. J. L. F., Potters H. V. P., Arends J. W. et al. Campylobacter associated gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia // *J. Clin. Pathol.* – 1988. – V. 41, № 1. – P. 85—88.
433. Skov L., Kragballe K., Zachariae C. A Fully Human Monoclonal Anti-CD4 Antibody for the Treatment of Psoriasis Vulgaris // *Arch. Dermatol.* – 2003. – V. 139. – P. 1433—1439.
434. Lowes M. A., Bowcock A. M., Krueger J. G. Pathogenesis and therapy of psoriasis // *Nature*. – 2007. – V. 445. – P. 866—873.
435. Lowes M. A., Chamian F., Abello M. V. et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a) // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2005. – V. 102. – P. 19057—19062.
436. Mac Farlane, Cummings I. H. Probiotics and prebiotics. Can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health? // *Br. Med. J.* – 1999. – V. 318. – P. 999—1003.
437. Macgillivray P. C., Finlay H. V. L., Binnst B. Use of lactulose to create a preponderance of lactobacilli in the intestine of bottle-fed infants // *Scott. Med. J.* – 1959. – V. 4. – P. 182—189.
438. Mack D. J., Smart L., Girdwood A., Scott P. J. W., Fulton J. D., Erwin L. Infection prophylaxis with Lactulose // *Age & Ageing*. – 1993. – V. 22, № 2. – P. 8—18.
439. MacNeil S. Progress and opportunities for tissue-engineered skin // *Nature*. – 2007. – V. 445. – P. 874—880.
440. Madariaga M. G., Naldi L., Chatenoud L., Khan S., Schon M. P., Boehncke W. H. Psoriasis // *NEJM*. – 2005. – V. 353. – P. 848—850.
441. Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1997. – V. 99 (2). – P. 179—185.
442. Mallon E., Bunce M., Wojnarowska F., Welsh K. HLA-CW*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriatics // *J. Invest. Dermatol.* – 1997. – V. 109 (2). – P. 183—186.
443. Manthey C. L., Vogel S. N. Interactions of lipopolysaccharide with macrophages // *Immunol.* – 1994. – V. 60. – P. 63—81.
444. Mari D., Di Berardino F., Cugno M. Chronic heart failure and the immune

- system // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2002. – V. 23 (3). – P. 325—340.
445. Marks J., Shuster S. // Arch. of Derm. – 1971. – V. 106, № 6. – P. 676.
 446. Marks J., Shuster S. // Gut. – 1970. – V. 11. – P. 292—298.
 447. Marteau P., Seksik P. Tolerance of probiotics and prebiotics // J. Clin Gastroenterol. – 2004. – V. 38 (6). – P. 67—69.
 448. Matthews D., Powles A. V., Fry L. Conformation of genetic heterogeneity in familial psoriasis // J. Invest. Dermatol. – 1995. – V. 105. – P. 457—461.
 449. McDonald C. J. Cardiovascular disease in psoriasis // J. Invest Dermatol. – 1989. – V. 92 (4). – P. 646—647.
 450. Mehta N. N et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database // Eur. Heart. – 2010. – V. 31 (8). – P. 1000—1006.
 451. Mein E. et al. Systemic aspects of psoriasis: an integrative model based on intestinal etiology // Integrative Medicine. – 2000. – V. 2 (2). – P. 105—113.
 452. Meinhof W. Intestinal colonization with *Candida albicans* and its effect on chronic inflammatory dermatoses // Hautarzt. – 1995. – V. 46, № 8. – P. 525—527.
 453. Michaelsson G., Gerden B., Hagforsen E. et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet // Br. J. Dermatol. – 2000. – Vol. 142 (1). – P. 44—51.
 454. Michaelsson G., Kraaz W., Gerden B. et al. Increased lymphocyte infiltration in duodenal mucosa from patients with psoriasis and serum IgA antibodies to gliadin // Br. J. Dermatol. – 1995. – V. 133 (6), № 12. – P. 896—904.
 455. Michaelsson G., Kraaz W., Gerden B. et al. Patients with psoriasis have elevated levels of serum eosinophil cationic protein and increased numbers of EG2 positive eosinophils in the duodenal stroma // Br. J. Dermatol. – 1996. – V. 135 (3), № 9. – P. 371—378.
 456. Michaelsson G., Kraaz W., Hagforsen E. et al. Psoriasis patients have highly increased numbers of tryptase-positive mast cells in the duodenal stroma // Br. J. Dermatol. – 1997. – V. 136, № 6. – P. 866—870.
 457. Michaelsson G., Kraaz W., Hagforsen E. et al. The skin and the gut in psoriasis: the number of mast cells and CD3 lymphocytes is increased in non-involved skin and correlated to the number of intraepithelial lymphocytes and mast cells in the duodenum // Acta Derm. Venereol. – 1997. – V. 77 (5). – P. 343—346.
 458. Michel G., Mirmohammadsadegh A., Olsasz E. et al. Demonstration and functional analysis of IL-10 receptors in human epidermal cells: decreased expression in psoriatic skin, down-modulation by IL-8, and up-regulation by an anti-psoriatic glucocorticosteroid in normal cultured keratinocytes // J. Immunol. – 1997. – V. – 159 (12). – P. 6291—6297.
 459. Misery L. Neuroimmunocutaneous system (NICS) // Pathol. Biol. (Paris). – 1996. – V. 44 (10), № 12. – P. 867—874.
 460. Mohanty P., Ghanim H., Hamouda W., Aljada A., Garg R., Dandona P. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells // Am.

- J. Clin Nutr. – 2002. – V. 75. – P. 767—772.
461. Mohanty P., Hamouda W., Garg R., Aljada A., Ghanim H., Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes // J. Clin Endocrinol Metab. – 2000. – V. 85. – P. 2970—2973.
 462. Mortenson P. B., Holtug K., Bonnen H., Clausen M. R. The degradation of amino acids, proteins, and blood to short chain fatty acids in colon is prevented by lactulose // Gastroenterology. – 1990. – V. 98. – P. 353—360.
 463. Mrowietz U., Elder J. T., Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients // Arch. Dermatol. Res. – 2006. – V. 298, № 7. – P. 309—319.
 464. Nair R. P., Duffin K. C., Helms C. et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways // Nat. Genet. – 2009. – V. 41. – P. 199—204.
 465. Nair R. P., Stuart P. E., Nistor I. et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene // Am. J. Hum Genet. – 2006. – V. 78. – P. 827—851.
 466. Naldi L., Chatenoud L., Linder D. et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study // J. Invest Dermatol. – 2005. – V. 125 (1). – P. 61—67.
 467. Naldi L., Svensson A., Diepgen T. et al. Randomized clinical trials for psoriasis 1977—2000: the EDEN survey // J. Invest Dermatol. – 2003. – V. 120. – P. 738—741.
 468. Naldi L. Chronic plaque psoriasis // Clinical Evidens. – 2000. – V. 4. – P. 961—974.
 469. Naukkari A., Harvima I. T. et al. Mast cell tryptase and chymase are potential regulators of neurogenic inflammation in psoriatic skin // Int. J. Dermatol. – 1994. – V. 33 (5). – P. 361—365.
 470. Naukkari A., Harvima I., Paukkonen K. et al. Immunohistochemical analysis of sensory nerves and neuropeptides, and their contacts with mast cells in developing and mature psoriatic lesions // Arch. Dermatol. Res. – 1993. – V. 285 (6). – P. 341—346.
 471. Naukkari A., Jarvikallio A., Lakkakorpi J. et al. Quantitative histochemical analysis of mast cells and sensory nerves in psoriatic skin // J. Pathol. – 1996. – V. 180 (2), № 10. – P. 200—205.
 472. Neimann A. L., Shin D. B., Wang X., Margolis D. J., Troxel A. B., Gelfand J. M. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // J. Am Acad Dermatol. – 2006. – V. 55 (5). – P. 829—835.
 473. Netzloff F., Lehr C. M., Wertz P. W., Schaefer U. F. The human epidermis models EpiSkin, SkinEthic and EpiDerm: an evaluation of morphology and their suitability for testing phototoxicity, irritancy, corrosivity and substance transport // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2005. – V. 60. – P. 167—178.
 474. Nielsen M. B., Odum N., Gerwien J., Svejgaard A. et al. Staphylococcal enterotoxin directly stimulates signal transduction and interferon-gamma production in psoriatic T-cell lines // Tissue-Antigens. – 1998. – V. 52

- (6). – P. 530—538.
475. Nikoloff B. J., Karabin G. D., Barker J. H. Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor- α in psoriasis // *Am. J. Dermatol.* – 1991. – V. 138. – P. 129—140.
476. Oppmann B., Lesley R., Blom B., Timans J. C. et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12 // *Immunity.* – 2000. – V. 13. – P. 715—725.
477. Ortonne J. P., Ojetti V., De Simone C., Aguilar Sanchez J. et al. Malabsorption in psoriatic patients: cause or consequence? // *Scand J Gastroenterol.* – 2006. – V. 41 (11). – P. 1267—1271.
478. Pessi T., Sutas Y., Hurme M., Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG // *Clin. Exp. Allergy.* – 2000. – V. 30 (12). – P. 1804—1808.
479. Pietzak A., Lecewicz-Torun B., Kadziela-Wypyska G. Changes in the digestive system in patients suffering from psoriasis // *Annales Universitatis Marie Curie-Sclodowska (Med).* – 1998. – Vol. 53. – P. 187—194.
480. Pincelli C., Fantini F., Magnoni C. et al. Psoriasis and the nervous system // *Acta. Derma. Venerol. Suppl. (Stockh).* – 1994. – V. 186. – P. 60—61.
481. Pincelli C., Fantini F., Romualdi P. et al. Substance P is diminished and vasoactive intestinal peptide is augmented in psoriatic lesions and these peptides exert disparate effects on the proliferation of cultured human keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* – 1992. – V. 98, № 4. – P. 421—427.
482. Poikolainen K., Karvonen J., Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis // *Arch. Dermatol.* 1999. – V. 135 (12). – P. 1490—1493.
483. Preger L. et al. // *Arch. of Derm.* – 1970. – V. 102, № 2. – P. 151.
484. Prodanovich et al. Cytokine Milieu in Psoriasis and Cardiovascular Disease May Explain the Epidemiological Findings Relating These 2 Diseases // *Arch. Dermatol.* – 2008. – V. 144. – P. 1518—1519.
485. Prodanovich S. N., Kirsner R., Kravetz S. et al. Association of Psoriasis With Coronary Artery, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Diseases and Mortality // *Arch. Dermatol.* – 2009. – V. 145 (6). – P. 700—703.
486. Psoriasis Triggers at Psoriasis Net // *Amer. Academy of Dermatology.* – 2008. – 320 p.
487. Pyrtek L. G., Burtus S. A. Reflux gastritis // *Amer. J. Surg.* – 1973. – V. 125, № 4. – P. 408—412.
488. Rabier M. J., Farber E. M., Wilkinson D. I. Neuropeptides modulate leukotriene B₄ mitogenicity toward cultured human keratinocytes // *J. Invest Dermatol.* – 1993. – V. 100 (2), № 2. – P. 132—136.
489. Rahman P., Elder J. T. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – V. 64 (2). – P. 37—39.
490. Rappersberger K., Komar M., Ebelin M. E., Scott G. et al. Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated // *J. Invest Dermatol.* – 2002. – V.

- 119 (4). – P. 876—887.
491. Raychaudhuri S. K., Raychaudhuri S. P., Farber E. M. Anti-chemotactic activities of peptide-T: a possible mechanism of actions for its therapeutic effects on psoriasis // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1998. – V. 20 (11). – P. 661—667.
492. Richards H. L., Fortune D. G., Weidmann A., Sweeney S. K., Griffiths C. E. Detection of psychological distress in patients with psoriasis: low consensus between dermatologist and patient // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – V. 151. – P. 1227—1233.
493. Rietschel E. T., Kirikae T., Schade U. et al. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function // *FAZEB J.* – 1994. – V. 8. – P. 217—225.
494. Ritchlin C., Tauska F. Medical conundrum: onset of psoriasis in patients receiving anti-tumour necrosis factor agents // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – V. 65 (12). – P. 1541—1544.
495. Ritchlin C. T. The pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. New applications for TNF inhibition // *Immunex.* – Philadelphia, 2000. – P. 9—20.
496. Roberfroid M. B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – V. 71 (6). – P. 1682—1687.
497. Roenigk H. H., Maibach H. I. Psoriasis. – N. Y. : Marcel Dekker Inc., 1991. – 961 p.
498. Roenigk H. H., Maibach H. I. Psoriasis. – New York; Basel; Hong Kong. – 1991. – 992 p.
499. Rottman J. B., Smith T. L., Ganley K. G., Kikuchi T. Potential role of the chemokine receptors CXCR3, CCR4, and the integrin α E β 7 in the pathogenesis of psoriasis vulgaris // *Lab. Invest.* – 2001. – V. 81. – P. 335—347.
500. Rowland I. R., Tanaka R. The effects of transgalactosylated oligosaccharides on gut flora metabolism in rats associated with a human faecal microflora // *J. appl. Bacteriol.* – 1993. – V. 74. – P. 667—674.
501. Saint-Mezard P., Chavagnac C., Bosset S. et al. Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell functions in vivo // *J. Immunol.* – 2003. – V. 171. – P. 4073—4080.
502. Salem C. B., Hmouda H., Bouraoui K., Nestle F. O., Kaplan D., Barker J. Psoriasis. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – V. 361. – P. 1710.
503. Salminen S., Bouly C., Boutron-Ruault M. C., Cummings J. H., Franck A., Gibson G. R., Isolauri E., Moreau M. C., Roberfroid M., Rowland I. Functional food science and gastro-intestinal physiology and function // *Br. J. Nutr.* – 1998. – V. 80 (1). – P. 147—171.
504. Salvarani C., Lo Scoeco G., Macchioni P. Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients // *J. Rheumatol.* – 1995. – V. 22. – P. 1499—1503.
505. Sanchez-Carpintero I., Espana-Alonso A. Role of neuropeptides in dermatology // *Rev. Neurol.* – 1997. – V. 25. – P. 222—231.

506. Savin J. A. Patients' beliefs about psoriasis. *Trans St Johns Hosp // Dermatol. Soc.* – 1970. – V. 56. – P. 139—142.
507. Scanlon J. V., Exter B. P., Steinberg M., Jarvis C. I. Ustekinumab: Treatment of Adult Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis // *The Annals of Pharmacotherapy.* – 2009. – V. 43. – P. 1456—1465.
508. Schmid-Ott G., Jacobs R., Jager B. et al. Stress-induced endocrine and immunological changes in psoriasis patients and healthy controls. A preliminary study // *Psychother. Psychosom.* – 1998. – V. 67 (1). – P. 37—42.
509. Schon M. P., Detmar M., Parker C. M. Murine psoriasis-like disorder induced by naive CD4⁺ T-cells. // *Nat. Med.* – 1997. – V. 3 (2). – P. 183—188.
510. Schultink W., Merzenich M., Gross R., Shrimpton R., Dillon D. Effects of iron-zinc supplementation on the iron, zinc, and vitamin A status of anaemic pre-school children // *Food. Nutr. Bull.* – 1997. – V. 18. – P. 311—316.
511. Schumann C. Lactulose / eds. G. Gibson // *Ingredients Handbook: Prebiotics and Probiotics.* – Leatherhead : Leatherhead Publ., 2000. – P. 47—67.
512. Seifert M., Ampofo C., Mehraein Y. et al. Expression analysis of human intersectin 2 gene (ITSN2) minor splice variants showing differential expression in normal human brain // *Oncol. Rep.* – 2007. – V. 17 (5). – P. 1207—1211.
513. Seville R. H. Psoriasis and stress // *Br. J. Dermatol.* – 1977. – V. 97. – P. 297—302.
514. Shaoul R., Bamberger E. An update on probiotics and prebiotics in children // *Harefuah.* – 2004. – V. 143 (5). – P. 377—381, 389.
515. Sharma R., Anker S. D. Immune and neurohormonal pathways in chronic heart failure // *Congest. Heart Fail.* – 2002. – V. 8 (1). – P. 23—28.
516. Sharma R., Bolger A. P., Li W. et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – V. 15, № 92 (2). – P. 188—193.
517. Sies H., Stahl W. Nutritional protection against skin damage from sunlight // *Ann. Rev. Nutr.* – 2004. – V. 24. – P. 173—200.
518. Sigmundsdottir H., Sigurgeirsson B., Troye-Blomberg M. et al. Circulating T cells of patients with active psoriasis respond to streptococcal M-peptides sharing sequences with human epidermal keratins // *Scand. J. Immunol.* – 1997. – V. 45 (6). – P. 688—697.
519. Simes R. J., Gebisi V., Coates A. S., Forbes J. F. Quality of life on single agent mitoxantrone vs. cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, prednisone for advanced breast cancer (abstract) // *Proc. Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1994. – V. 13. – 73 p.
520. Sommer D. M., Jenisch S., Suchan M., Christophers E., Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis // *Arch. Dermatol. Res.* – 2006. – V. 298 (7). – P. 321—328.
521. Soyuer U., Kilic H., Alpan O. Anti-Candida antibody levels in psoriasis vulgaris // *Cent. Afr. J. Med.* – 1990. – V. 36 (8), № 8. – P. 190—192.
522. Stark P. L., Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life // *J. Med. Microbiol.* –

1982. – V. 15 (2). – P. 189—203.
523. Stenderup K. et al. Interleukin-20 as a target in psoriasis treatment // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – V. 1110. – P. 368—381.
524. Stern R. S. A promising step forward in psoriasis therapy // *JAMA.* – 2003. – V. 290. – P. 3133—3135.
525. Sterry W., Barker J., Boehncke W. H. et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – V. 151 (69). – P. 3—17.
526. Sterry W., Strober B. E., Menter A. International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications: report of an interdisciplinary conference and review // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – V. 157 (4). – P. 649—655.
527. Stoof T. J., Flier J., Sampat S., Nieboer C., Tensen C. P., Boorsma D. M. The antipsoriatic drug dimethylfumarate strongly suppresses chemokine production in human keratinocytes and peripheral blood mononuclear cells // *Br. J. Dermatol.* – 2001. – V. 144 (6). – P. 114—120.
528. Struzik T., Brzewski M., Caban M. Studies of carbohydrate metabolism in psoriasis. Insulin and growth hormone levels in tolbutamide test // *Pzeg. Derm.* – 1982. – № 5—6. – P. 353—359.
529. Sugano M., Koga T., Yamada K. Lipids and immunology, Asia Pacific // *J. Clin. Nutr.* – 2000. – V. 9, № 2. – P. 146—152.
530. Sullivan A., Edlund C., Nord C. E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // *Lancet Infect. Dis.* – 2001. – V. 1 (2). – P. 101—114.
531. Sung J. Y., Costerton J. W., Shaffer E. A. Diseases of the Liver and Biliary System and hypercholesterolemia // *Dig. Dis. Sci.* – 1992. – V. 37, № 5. – P. 689—696.
532. Szodoray P., Alex P., Centola M. Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system // *Rheumatology.* – 2007. – V. 46 (3). – P. 417—425.
533. Taylor M., Ajayi F., Almond M. Enterocolitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Lancet.* – 1993. – V. 342. – P. 804.
534. The Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock: background, recommendation and discussion from an evidence-based review // *Crit. Care Med.* – 2004. – V. 32 (11).
535. Themans H., Preston P. E., Roberts D. M., Knust F. S. // *Klin. exp. Derm.* – 1970. – V. 238. – P. 323.
536. Tomfohrde J., Silverman A., Barnes R. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q // *Science.* – 1994. – V. 264. – P. 1141—1145.
537. Tominaga K., Yoshimoto T., Torigoe K., Kurimoto M., Matsui K., Hada T. et al. IL-12 synergizes with IL-18 or IL-1β for IFN-γ production from human T cells // *Int Immunol.* – 2000. – V. 12. – P. 151—116.
538. Traupe H. The genetics of psoriasis: Where are we now? // *Abstr. VI Congress of the European Academy of Dermatol and Venerol.* – Dublin, Ire-

- land, 1997. – P. 211.
539. Trayhurn P. The biology of obesity // *Proc. Nutr. Soc.* – 2005. – V. 64 (1). – P. 31—38.
 540. Tsankov N., Angelova I., Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis: recognition and management // *Am. J. Clin Dermatol.* – 2000. – V. 1. – P. 159—165.
 541. Tsunooka N., Hamada Y., Imagawa H. et al. Ischemia of the intestinal mucosa during cardiopulmonary bypass // *Artif. Organs.* – 2003. – V. 6 (2). – P. 149—151.
 542. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J. G., Walle T. T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V., Uusitupa M. Finnish Diabetes Study: prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *Engl. J. Med.* – 2001. – V. 344. – P. 1343—1350.
 543. Valdimarsson H., Sigmundsdottir H., Jonsdottir I. Is psoriasis induced by streptococcal superantigens and maintained by M-protein-specific T cells that cross-react with keratin? // *Clin. Exp. Immunol.* – 1997. – V. 107. – P. 21—24.
 544. van Beelen A. J. et al. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – V. 7 (5). – P. 374—381.
 545. Van der Waaij D. Evidence of immunoregulation of composition of intestinal microflora and its practical consequences // *Eur. J. Clin. Microbiol.* – 1988. – V. 7 (1). – P. 101—106.
 546. Van Oostrom A. J., Sijmonsma T. P., Verseyden C., Jansen E. H., de Koning E. J., Rabelink T. J., Castro C. M. Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction // *J. Lipid Res.* – 2003. – V. 44. – P. 576—583.
 547. Veal C. D., Clough R. L., Barber R. C., Mason S., Tillman D., Ferry B. et al. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci // *J. Med Genet.* – 2001. – V. 38. – P. 7—13.
<http://ard.bmj.com/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=jmedgenet&resid=38/1/7>
 548. Verma I. M., Stevenson J. K., Schwarz E. M., Van Antwerp D., Miyamoto S. Rel/NF-kappa B/I kappa B family: intimate tales of association and dissociation // *Genes Dev.* – 1995. – V. 9. – P. 2723—2735.
 549. Vetta F., Ronzoni S., Taglieri G., Bollea M. R. The impact of malnutrition on the quality of life in the elderly // *Clin. Nutrition.* – 1999. – V. 18 (5). – P. 259—267.
 550. Victor F. C., Gottlieb A. B. TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis // *J. Drugs Dermatol.* – 2002. – V. 1. – P. 264—275.
 551. Vonk R. J. (ed.) Manipulation of colonic flora as ecosystem and metabolic organ: consequences for the organism : Proceedings of the symposium: Lactulose – 30 years after (June 1996, Witten, Germany) // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – V. 32 (222). – P. 1—114.

552. Voorhees J. J. Immunopathogenesis of psoriasis // *Clinical Dermatol.* – 2000. – V. 258. – P. 94.
553. Wach B., Holzmann H., Morsches et al. Glucose assimilation, insulin secretion and insulin sensitivity in psoriasis patients // *Hautkr.* – 1980. – V. 55 (7). – P. 421—432.
554. Walker W. A. Role of Nutrients and Bacterial Colonisation in the Development of Intestinal Host Defence // *J. Paediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2000. – V. 30 (2) – P. 2—7.
555. Weber G., Link F., Ferber E. et al. Differential modulation of the effects of lipopolysaccharide on macrophages by a major outer membrane protein of *Proteus mirabilis* // *J. Immunol.* – 1993. – V. 151. – P. 415—424.
556. Weigl B. A. Immunoregulatory mechanisms and stress hormones in psoriasis (part 1) // *Int. J. Dermatol.* – 1998. – V. 37 (5). – P. 350—357.
557. Weisenseel P., Laumbacher B., Besgen P. et al. Streptococcal infection distinguishes different types of psoriasis // *J. Med. Genet.* – 2002. – V. 39. – P. 767—768.
558. Wettstein W., Haussinger D. Hepatische Enzephalopathie, Diagnostic and Therapie // *Med. Klinik.* – 1996. – V. 91. – P. 447—448.
559. Wigg A. J., Robert-Thompson J. G., Dymock R. B. The role of smallintestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor- α in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *Gut.* – 2001. – V. 48. – P. 206—211.
560. Willan R. Description and Treatment of Cutaneous Diseases. – London, 1950. – 27p.
561. Winterfield L. S., Menter A., Gordon K., Gottlieb A. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – V. 4 (2). – P. 87—90.
562. Wistrom J., Norrby S. R., Myhre E. B., Eriksson S., Granstrom G., Lagergren L., Englund G., Nord C. E. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // *J. Antimicrobial Chemotherapy* – 2001. – V. 47. – P. 43—50.
563. Wolk K., Kunz S., Witte E., Friedrich M., Asadullah K., Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues // *Immunity.* – 2004. – V. 21. – P. 241—254.
564. Wollina U., Hansel G., Koch A., Schönlebe J., Köstler E., Haroske G. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthema: first 120 cases from the literature including a series of six new patients // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2008. – V. 9. – P. 1—14.
565. Woodgate P., Cooke L., Webster H. Medical therapy for infantile colic // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – V. (4). – CD004382.
566. Wrone-Smith T., Nickoloff B. J. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. // *Clin. Invest.* – 1996. – V. 98 (8). – P. 1878—1887.
567. Yamamoto T., Katayama I., Nishioka K. Restricted usage of the T-cell receptor V beta repertoire in tonsillitis in association with palmoplantar pustulosis // *Acta Derm. Venereol.* – 1998. – V. 78 (3). – P. 161—163.

568. Yawalkar N., Karlen S., Hunger R., Brand C. U., Braathen L. R. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin // *J. Invest. Dermatol.* – 1998. – V. 111. – P. 1053—1057
569. Chen Y.-J., Wu C.-Y. Psoriasis Independently Associated With Hyperleptinemia Contributing to Metabolic Syndrome // *Arch. Dermatol.* – 2008. – V. 144 (12). – P. 1571—1575.
570. Zaba L. C., Cardinale I., Gilleaudeau P. et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses // *J. Exp. Med.* – 2007. – V. 204. – P. 3183—3194.
571. Zagury D., Gallo R. C. Anti-cytokine Ab immune therapy: present status and perspectives // *Drug. Discov. Today.* – 2004. – №. 9. – P. 72—81.
572. Zheng M., Mrowietz U. Phenotypic differences between human blood monocyte subpopulations in psoriasis and atopic dermatitis // *J. Dermatol.* – 1997. – V. 24 (6). – P. 370—378.
573. Zhou X., Krueger J. G., Kao M. C., Lee E., Du F., Menter A., Wong W. H. et al. Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100-element oligonucleotide array // *Physiol. Genomics.* – 2003. – №. 13. – P. 69—78.
574. Zhu Y., Hu C., Lu M., Liao S., Marini J. C., Yohrlin G. J., Yeildin G. N., Davis H. M., Zhou H. Population Pharmacokinetic Modeling of Ustekinumab., a Human Monoclonal Antibody Targeting IL-12/23p40, in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis // *J. Clin Pharmacol.* – 2009. – №. 49. – P. 162—175.

Научное издание

Матусевич Сергей Львович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой кожных болезней ГБОУ ВПО Тюменской государственной медицинской академии Минздрава России (Тюмень)

Хардикова Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России (Томск)

Петров Иван Михайлович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник Тюменского института терапии, ассистент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО Тюменской государственной медицинской академии Минздрава России (Тюмень)

ПСОРИАЗ В СОЧЕТАНИИ С ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Редактор Харитонова Е.М.

Технический редактор, оригинал-макет Забоенкова И.Г.

Корректор Зеленская И.А.

Редакционно-издательский отдел СибГМУ

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107

тел. 8(382-2) 51-41-53

факс. 8(382-2) 51-53-15

E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Подписано в печать 28.02.2013 г.

Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.

Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 18,5

Тираж 500 экз. Заказ №

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ

634050, Томск, ул. Московский тракт, 2