



IVETA IVDRA

**Transformējošā augšanas faktora-bēta1 un
epidermālā augšanas faktora raksturlielumu pārmaiņas
asins serumā psoriāzes slimniekiem, to ietekme uz
patoģenēzes procesiem ārstēšanas kursa gaitā.**

Promocijas darba kopsavilkums

Darba zinātniskais vadītājs
Profesors Ingmārs Mikažāns

Rīga, 2010

Pētnieciskā darba finansējums un atbalsts



ESF projekts „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei RSU, vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009.

Promocijas darbs izstrādāts:

Ādas un seksuāli transmisīvo slimību Klīniskajā Centrā;
RSU apvienotajā Infektoloģijas un Dermatoveneroloģijas katedrā

Promocijas darba vadītājs:

Dr. med. profesors **Ingmārs Mikažāns**.

Recenzenti:

Dr. habil. med., profesore **Maija Eglīte** (RSU)

Dr. med., assoc. profesore **Ināra Ančupāne** (LU)

Dr. med., assoc. profesore **Küllī Kingo** (Tartu Universitāte)

Saturs

Saturs.....	3
1. Izmantotie saīsinājumi	4
2. Ievads.....	6
3. Darba aktualitāte.....	6
4. Problēmas nostādne.....	8
5. Darba mērķis.....	10
6. Darba uzdevumi.....	10
7. Rezultātu novitāte, zinātniskā un praktiskā nozīme.....	11
8. Darba struktūra.....	11
9. Darba aprobācija.....	11
10. Materiāli un metodes.....	13
10.1. Slimnieku atlase pētījumam.....	13
10.2. Pētījuma dalībnieku grupas.....	13
10.3. Pētījuma struktūra.....	14
10.3.1. Ārstēšanas līdzekļu izvēle un to devas pamatojums.....	14
10.4. Pētāmo citokīnu EGF un TGF- β 1 noteikšana serumā.....	15
10.5. Statistiskā un matemātiskā pētījuma datu apstrāde.....	16
11. Pētījuma rezultāti.....	17
11.1. Pētījumam izvēlētās psoriāzes slimnieku paraugkopas raksturojums..	17
11.2. EGF raksturlielumi serumā psoriāzes slimniekiem.....	17
11.3. TGF- β 1 raksturlielumi serumā psoriāzes slimniekiem.....	23
12. Pētījuma rezultātu apspriešana.....	34
13. Secinājumi.....	49
14. Praktiskie ieteikumi.....	50
15. Publikācijas par pētījuma tēmu.....	51
16. Ziņojumi kongresos un konferencēs par pētījuma tēmu.....	52
17. Pateicības.....	53

1. Izmantotie saīsinājumi

ALAT – alanīna transamināze

ANOVA – *analysis of variance* (angļu val.), varianšu analīze.

AR – *amphiregulins* (angļu val.), amfiregulīns

ASAT – aspartāta transamināze

BSA – *body surface area* –(angļu val.), skartais ķermeņa virsmas laukums

BTC – *betacelulins* un (angļu val.), betacelulīns

CASPAR – *clasification criteria for psoriatic arthritis* (angļu val.), psoriātiskā artrīta klasifikācijas kritēriji

CD – *cells determinants* (angļu val.), šūnu determinantes

COX2 – *cyclooxygenase 2* (angļu val.), cikooksigenāze 2

CRP – C reaktīvais proteīns

DLQI – *dermatology life quality index* (angļu val.), dermatoloģiskais dzīves kvalitātes indekss

EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums

EGF – *epidermal growth factor* (angļu val.), epidermālais augšanas faktors

EGFR – *epidermal growth factor receptor* (angļu val.), epidermālā augšanas faktora receptors

ELISA– *enzyme-linked immunosorbent assay* (angļu val.), enzīmsaistes imūnabsorbtaīvā analīze

HB-EGF – *heparin biding epidermal growth factor*, (angļu val.), heparīnu saistošais epidermālais augšanas faktors

IFN- γ – *interferon- γ* (angļu val.), interferons-gamma

IL – *interleukins* (angļu val.), interleikīni

NK – *natural killer cells* (angļu val.), naturālās galētājšūnas

NK-T– *natural killer T cell* (angļu val.), T naturālās galētājšūnas

PASI – *psoriasis area severity index* (angļu val.), psoriāzes izplatības un smaguma rādītājs

PGE – *prostaglandin E* (angļu val.), prostaglandīns E

PUVA – psoralēns kombinācijā ar A ultravioleto starojumu

RF – reimatoīdais faktors

TGF- α – *transforming growth factor- α* (angļu val.), transformējošais augšanas faktors-alfa

TGF- β 1 – *transforming growth factor- β 1* (angļu val.), transformējošais augšanas faktors-bēta1

Th1 – *T helper cells 1* (angļu val.), T līdzētājlīmfoīti 1

Th17 – *T helper cells 17* (angļu val.), T līdzētājlīmfoīti 17

Th2 – *T helper cells 2* (angļu val.), T līdzētājlīmfoīti 2

TNF- α – *tumor necrosis factor- α* (angļu val.), tumoru nekrozes faktors-alfa

Treg – *regulatory T cell*, (angļu val.), T regulatorās šūnas

UV – UV stari

UVA – A ultravioletais starojums

UVB – B ultravioletais starojums

VEGF – *vascular endothelial growth factor* (angļu val.), vaskulārais endoteliālais augšanas faktors

2. Ievads

Psoriāze ir hroniska neskaidras etioloģijas un patoģenēzes ādas slimība, kam raksturīga iekaisuma infiltrācija dermā un epidermā, epidermas šūnu – keratinocītu proliferācija, kas klīniski izpaužas ar eritematoskavamozu papulu veidošanos, kuru nereti pavada locītavu vai nagu iesaistīšanās iekaisuma procesā (*Hartmane I. 2004; Bowcock A. M. et al. 2005; Lowes M. A. et al. 2007; Albanesi C. et al. 2004; Van de Kerkhof P. C. et al. 1996; Luba K. M. et al. 2006*). Vairāku pētījumu rezultāti un noteiktu ārstēšanas metožu efektivitāte liecina, ka psoriātiskā procesa attīstību ādā drīzāk saistāma ar T limfocītu funkciju novirzēm un to izdalītiem iekaisuma mediatoriem, nevis ar primāru epidermas patoloģiju (*Dong C. et al. 2001; Santamaria-Babí. L. F. 2004; Vissers W. H. et al. 2004; Woods A. C. et al. 2006; Nickloff B. J. et al. 1999*). Iekaisuma infiltrātā prevalējošā Th1 limfocītu subpopulācija secernē iekaisuma citokīnus, kas tālāk veicina keratinocītu un dermas endotēlija proliferāciju, pārējo iekaisuma šūnu - makrofāgu, neitrofilu un T citotoksisko limfocītu pieplūdumu ādā (*Romagnani S. T. et al. 2006; Nestle F. O. et al. 1994*).

Promocijas darbā analizētas TGF- β 1 (angl. *transforming growth factor- β 1*) un EGF (angl. *epidermal growth factor*) koncentrācijas pārmaiņas serumā psoriāzes slimniekiem, lai vērtētu to lomu slimības patoģenēzē un apsvērtu šo augšanas faktoru lietderību slimības aktivitātes vērtēšanai un jaunu ārstniecības metožu izstrādei. TGF- β 1 un EGF nosaka proliferatīvos procesus ādā un piedalās imūno reakciju regulācijā. Šo augšanas faktoru nozīme psoriāzes patoģenēzē joprojām nav pilnīgi izpēta, bet zinātniskajā literatūrā par to ietekmi uz psoriāzes attīstību ir minēti bieži vien pat diametrāli pretēji dati (*Li A. G. et al. 2004; Kane C. J. et al. 1990; Pasonen-Seppänen S. et al. 2003; Kobayashi T. et al. 1998; Neirinckx R. D. et al. 2006*). TGF- β 1 un EGF serumā tika noteikts serumā 200 psoriāzes slimniekiem, un tika salīdzināta to koncentrācijas maiņa pirms un pēc 2 nedēļu ārstēšanas. Promocijas darbs izstrādāts Ādas un seksuāli transmisīvo slimību klīniskajā centrā. Darba zinātniskais vadītājs ir profesors Ingmārs Mikažāns.

3. Darba aktualitāte

Psoriāze ir viena no biežāk sastopamām ādas slimībām. Tās vidējā kumulatīvā prevalence populācijā ir aptuveni 2%. Visbiežāk ar psoriāzi slimo Eiropas valstu

pamatiedzīvotāji - 3% no populācijas, no tiem visvairāk skandināvi un Baltijas valstu pārstāvji – 4 - 4,9%. Aptuveni 5% - 25% psoriāzes slimnieku papildus ādas bojājumam konstatē psoriātisko artrītu, bet 10% - 80% - nagu bojājumus. Pēdējo gadu laikā Pasaulē saslimstība ar psoriāzi pieaug (*Huerta C. et al. 2007, Christophers E. et al. 2001*). Apkopotie dati par ārstēto dermatožu skaitu ādas un seksuāli transmisīvo slimību klīniskajā centrā no 2006. līdz 2009. gadam liecina, ka ar katru gadu palielinājiem ambulatoru ārstēto slimnieku skaits no 5,4% līdz 8,1% attiecībā pret kopējo ādas slimnieku skaitu. Savukārt stacionārā ārstēto psoriāzes gadījumu skaits attiecībā pret pārējiem ādas slimību veidiem no 2006. līdz 2009. gadam saglabāties nemainīgs - 29%-30%. Šie dati liecina, ka ar katru gadu saslimstība ar psoriāzi palielinās arī Latvijā, bet smagākām šīs slimības izpausmēm nav bijusi tendence pieaugt. Gaidāms, ka Latvijā turpmāk pieaugs arī vidēji smagu un smagu psoriāzes formu īpatsvars, kā arī paasinājumu biežums, kas saistīts ar stresa līmeņa palielināšanos, pārtikas kvalitātes pasliktināšanos, neracionālu ārstēšanu. Ņemot vērā pašreizējo sociālekonomisko apstākļu pagrimumu un medicīniskas aprūpes pieejamības pasliktināšanos, Latvijā tuvāko gadu laikā prognozējams īpaši smagu un ielaistu psoriāzes formu pieaugums.

Vairākam slimnieku psoriāze izraisa emocionālu distresu, vizuālu defektu un funkcionālus bojājumus, kas ir proporcionāli slimības smagumam un izplatībai. Smagi noritoša psoriāze ievērojami ietekmē darba spējas. Vairāk nekā 60% slimnieku psoriāzes pirmreizējas izpausmes sākas pirms 30 gadu vecuma (*Garduno J. et al. 2007; Katugampola R. P. et al. 2007; Finlay A. Y. et al. 1998; Krueger G. G. et al. 2000*).

Pašlaik nav zināmas specifiskas ārstēšanas metodes, kas saglabātu ilgstošu psoriāzes remisiju. Izvairīšanās no psoriāzi veicinošiem faktoriem, kas teorētiski ir vienīgā efektīvākajām metodēm remisijas saglabāšanai, praktiski nav īstenojuma (*Luba K. M. et al. 2006.; McFadden J. P. et al. 2009*).

Viegļāk noritošas psoriāzes ārstēšanā ir pietiekami tikai lokālie līdzekļi. Smagāku psoriāzes variantu gadījumā nepieciešama lokālo līdzekļu kombinācija ar sistēmisku ārstēšanu. Turklāt smagi noritošas psoriāzes gadījumā lokālā ārstēšana prasa vairāk resursu un naudas līdzekļu. Sistēmiski lietojamie līdzekļi psoriāzes ārstēšanai iedalāmi šādās grupās: UVB, PUVA fototerapija, citostātiskie līdzekļi, sintētiskie retinoīdi un bioloģiskie imūnkorektori. Ikvienu iepriekš minētā sistēmiski lietojamā ārstēšanas metode izraisa lielāku vai mazāku toksiskumu, kas organismā

uzkrājas, to ilgstoši lietojot. Ilgstoša citostātisko preparātu vai sintētisko retinoīdu lietošana var izraisīt hroniskus un neatgriezeniskus parenhimatozo orgānu bojājumus, savukārt PUVA vai UVB terapija palielina ādas kancerogēneses risku (*Bissonnette R. et al.* 2009; *Albanesi C. et al.* 2010). Smagi noritošas psoriāzes gadījumā risks var pārsniegt gaidāmo labvēlīgo terapeitisko iznākumu. Lai toksisko efektu mazinātu, nepieciešama psoriāzes ārstēšanas metožu secīga nomaiņa rotācijas kartībā ik pēc 1-3 gadu perioda. Jo garāks periods, kurā notiek atgriešanās pie sākumā lietotās ārstēšanas metodes, jo lielāka iespēja mazināties toksisko efektu kumulācijai (*Weinstein G. D. et al.* 1993).

Nepieciešams turpināt pētīt un analizēt citokīnu ietekmi uz psoriāzes patoģenēzi. Jaunu efektīvu psoriāzes patoģenēzei atbilstošu pret citokīnu novirzēm vērstu ārstēšanas metožu ieviešana ne tikai saīsinātu stacionārā pavadīto laiku vai darba nespējas lapā iekļauto dienu skaitu, bet arī jūtami paildzinātu un dažādotu iepriekš minēto rotācijas terapijas ciklu, kas nodrošinātu ar ārstēšanu saistītu nelabvēlīgu blakņu mazināšanos.

4. Problēmas nostādne

Daudzpusīgāka pilnīgāka, un precīzāka psoriāzes patoģenētisko mehānismu izpēte nodrošinātu piemērotāku un mērķtiecīgāku ārstēšanas metožu izstrādi, kas ne tikai ievērojami spētu mazināt psoriāzes klīnisko izpausmju intensitāti, bet arī reducētu slimības uzliesmojumu biežumu, lielā mērā uzlabojot slimnieku dzīves kvalitāti, darbaspējas un ārstēšanās izmaksas. Būtiski, lai konkrētais patoģenēzes etaps, pret ko vērsta attiecīgā ārstēšanas metode, būtu augsti specifisks psoriāzes attīstības mehānismiem, un netiktu ietekmētas pārējās organisma fizioloģiskās norises, tādā veidā samazinot nevēlamu blakņu iespējamību līdz minimumam.

Psoriāzei ir raksturīga Th1 citokīnu pārprodukcija un relatīvi samazināts Th2 citokīnu daudzums. Pārmērīga Th1 citokīnu izstrāde nosaka psoriāzei raksturīgo hiperproliferāciju un iekaisuma reakcijas (*Lowes M. A. et al.* 2005; *Friedrich M. et al.* 2001; *Tonel G. et al.* 2009). Th1 citokīni darbojas par proinflammatoriem aģentiem, kas stimulē epidermālo un endotēlija šūnu proliferāciju un liek tām izstrādāt papildus iekaisumu izraisošus citokīnus. Pēdējos gados konstatēts, ka vairāku proinflammatoru citokīnu IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-8 TNF- α koncentrācijas serumā korelē ar psoriāzes smagumu un aktivitāti (*Arican O. et al.* 2005). TGF- β 1 un EGF daudzuma analīze

serumā var sniegt būtisku papildinājumu vai pat jaunus faktus jau esošiem priekšstatiem par šo citokīnu nozīmi un psoriāzes patoģenēzē, savukārt to līmeņa dinamikas vērtēšana slimības attīstības gaitā var liecināt par šo citokīnu ietekmi uz slimības rekonvalescenci.

Citokīni nodrošina saskarsmi starp imunocītiem un pārējām šūnām. No to daudzuma un aktivitātes atkarīga šūnu dalīšanās cikla kontrole, imūnās aizsardzības mehānismi un angiogēnēze. Tieši iekaisīgu ādas slimību patoģenēzē būtiska loma ir pārmaiņām citokīnu izstrādē un to darbībā (*Holman D. M. et al. 2006*).

Jaunākajiem psoriāzes ārstēšanā izmantojamiem līdzekļiem – bioloģiskajiem imūnkorektoriem, kas vērsti pret noteiktu citokīnu vai citām iekaisuma regulējošām molekulām, ir raksturīga selektīva darbība (*Trefzer U. et al. 2003*). Lai gan pētījumos pierādīta daudzu stipri atšķirīgas darbības mehānismu bioloģisko imūnkorektoru efektivitāte, pašlaik psoriāzes ārstēšanā tiek izmantotas tikai neliels šo rekombinanto molekulu skaits, pie kurām pieder *Etanercept*, *Alefacept*, *Efalizumab*, *Infliximab*, *Ustekinumab*. To priekšrocības ir augsta efektivitāte, ērta lietošana, un jūtama pacienta dzīves kvalitātes uzlabošanās (*Lowes M. A., et al. 2007*). Diemžēl šobrīd izstrādāto bioloģisko imūnkorektoru izraisīts T limfocītu aktivitātes nomākums un noteiktu citokīnu daudzuma samazinājums var izraisīt nopietnas un smagas blaknes. Pie tiem pieder ļaundabīgu audzēju, ļoti smagas sistēmiskās infekcijas un demielinizējošu nervu slimību riska pieaugums (*Schön M. P. et al. 2003; Bissonnette R. et al. 2009*). Tādēļ joprojām tiek apzināti un pētīti citi potenciāli iekaisumu regulējošie mediatori un to receptori, kas ļautu izstrādāt specifiskus bioloģiskos aģentus vai pat jauna veida medikamentus, neietekmējot pārējās organisma norises. Kā tiecammolekulas jaunu augsti selektīvu ārstēšanas metožu izstrādei var būt ne tikai tie citokīni un receptori, kas nosaka psoriāzes raksturīgos proliferācijas procesus un imunopatoģenētiskās norises, gan arī faktori, kuru izstrāde ir nepietiekama, lai aizkavētu slimības attīstību.

Ir svarīgi pamatīgi izzināt katra psoriāzes patoģenēzē iesaistītā citokīna funkcijas un darbības mehānismus. Būtiska ir arī citokīnu raksturlielumu pārmaiņu likumsakarību noskaidrošana slimības attīstības gaitā, lai piemērotu tās norises smaguma vai ārstnieciskā efekta novērtēšanai, izvēloties patoģenētiski atbilstošāku ārstēšanas veidu. TGF- β 1 un EGF nozīmes izpēte attiecībā uz psoriāzes patoģenēzes mehānismu norisi varētu veicināt jaunu efektīvu un drošu ārstēšana metožu izstrādi.

Zinātniskajā literatūrā ir minēti arī pretrunīgi dati par šo citokīnu darbības mehānismiem, iestājoties psoriāzes remisijas fāzei.

5. Darba mērķis

Analizēt augšanas faktoru – EGF un TGF- β 1 nozīmi psoriāzes patoģenēzē, to saistību ar slimības aktivitāti un norises smagumu, kā arī ietekmi uz atveseļošanās gaitu. Lietojot dažādas psoriāzes ārstēšanas metodes ar atšķirīgu iedarbību uz EGF un TGF- β 1 sintēzi, aktivāciju un receptoru piesaisti, salīdzināt un izvērtēt to ietekmi uz minēto augšanas faktoru koncentrācijas dinamiku serumā psoriāzes kurācijas gaitā. Balstoties uz pētījumā iegūtiem rezultātiem, noteikt un analizēt EGF un TGF- β 1 kā indikatoremarkieru nozīmi slimības gaitas izvērtēšanai un ārstnieciskā efekta prognozēšanai.

6. Darba uzdevumi

1. Noskaidrot, vai psoriāzes gadījumā augšanas faktoru EGF un TGF- β 1 koncentrācija asins serumā ir mainīta, salīdzinot ar klīniski veseliem indivīdiem.
2. Noteikt un salīdzināt EGF un TGF- β 1 koncentrāciju asins serumā atšķirīgas norises psoriāzes klīniskiem variantiem.
3. Salīdzināt EGF un TGF- β 1 koncentrāciju serumā psoriāzei raksturīgā artrīta un ādas izsitumu gadījumos.
4. Analizēt saistību starp EGF un TGF- β 1 koncentrācijas līmeni asins serumā un psoriāzes aktivitātes un norises smaguma raksturlielumiem - PASI, BSA, DLQI skaitliskām vērtībām.
5. Noskaidrot, vai sākotnējai EGF un TGF- β 1 koncentrācijai serumā ir ietekme uz atveseļošanās procesa gaitu.
6. Vērtēt EGF un TGF- β 1 asins seruma koncentrācijas pārmaiņu dinamiku ārstēšanas gaitā slimniekiem ar dažādām psoriāzes formām un atšķirīgu slimības smaguma pakāpi.
7. Salīdzināt divas lokālās ārstēšanas metodes: 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analogs un betametazona dipropionāta kombinācijas un kortikosteroīdu un salicilskābes preparātu iedarbību uz TGF- β 1 koncentrāciju serumā slimniekiem ar norobežotām psoriāzes formām (PASI<12; BSA<10%).

8. Noskaidrot, vai psoriāzes ārstēšanā lietotām sistēmiskās darbības metodēm - šaura spektra 331 nm UVB fototerapijai un cikliski *per os* lietotam metotreksātam ir atšķirīga ietekme uz EGF vai TGF-β1 seruma koncentrācijas dinamiku atveseļošanās procesa gaitā slimniekiem ar izplatītām psoriāzes formām (PASI>12; BSA>10%).

7. Rezultātu novitāte, zinātniskā un praktiskā nozīme

Pirmo reizi Latvijā tika izstrādāta un lietota metode augšanas faktoru TGF-β1 un EGF noteikšanai asins serumā psoriāzes slimniekiem un analizēta šo augšanas faktoru ietekme uz keratinocītu un imūno šūnu mijiedarbību.

Iegūti inovatīvi dati par TGF-β1 un EGF koncentrāciju lielumu atšķirībām asins serumā dažādiem psoriāzes klīniskajiem variantiem.

Zinātniskajā literatūrā līdz šim nav aprakstīta TGF-β1 un EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā, to psoriāzes ārstēšanas metožu ietekmē, kas patoģenētiski iespaido minēto augšanas faktoru izstrādi, aktivāciju vai pielietojumu audos.

Ir statistiski ticami pierādīta TGF-β1 un EGF seruma koncentrāciju pārmaiņu saistība ar psoriāzes norises smagumu un rekonvalescences izteiktību, izvirzot šos citokīnus par indikatormarķieriem slimības aktivitātes vai ārstnieciskā efekta prognozēšanai, lai izvēlētos patoģenētiski atbilstošāku ārstēšanas metodi, kura mazinātu ārstēšanas laiku un izmaksas.

8. Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs ir sarakstīts latviešu valodā. Tas sastāv no ievada, darba uzdevumiem un mērķa, darba novitātes, literatūras apskata, metodēm un rezultātiem, diskusijas, secinājumiem, praktiskajām rekomendācijām. Izmantotās literatūras sarakstā norādīti 368 literatūras avoti. Kopējais promocijas darba apjoms ir 195 lpp. Rezultātu attēlošanai darbā iekļautas 31 shēma, 4 tabulas. Par darba tēmu publicētas 9 publikācijas, darbā iegūtie rezultāti un atziņas uz šo brīdi prezentēti 10 konferencēs.

9. Darba aprobācija

Promocijas darba „Transformējošā augšanas faktora-bēta1 un epidermālā augšanas faktora raksturlielumu pārmaiņas asins serumā psoriāzes slimniekiem, to ietekme uz

patoģenēzes procesiem ārstēšanas kursa gaitā.” aprobācija notika RSU apvienotās Infektoloģijas un Dermatoveneroloģijas katedras sēdē 2010.gada 21. jūnijā.

10. Materiāli un metodes

Pētījums tika izstrādāts Ādas un STS klīniskajā centrā no 2002. līdz 2008. gadam.

Pētījumā tika iekļauti 200 slimnieki ar atšķirīgu psoriāzes norises smagumu un dažādiem tās klīniskiem variantiem, kā arī 40 klīniski veseli indivīdi 18-65 gadu vecumā.

10.1. Slimnieku atlase pētījumam

- Pētījuma dalībnieku iekļaušanas kritēriji:
 - Slimnieks parakstījis piekrišanas formu par dalību pētījumā.
 - Dalībnieks ir 18-65 gadu vecumā.
 - Atlases brīdī psoriātiskais process ir uzliesmojuma stadijā (nav attiecināms uz klīniski veseliem indivīdiem kontrolgrupā).
- Pētījuma dalībnieku izslēgšanas kritēriji:
 - Grūtniecība vai bērna barošana ar krūti.
 - Hronisku blakus slimību esamība.
 - Citas ar psoriāzi nesaistītas ādas slimības.
 - Onkoloģiskas slimības atlases brīdī vai anamnēzē.
 - Akūtas respiratoriskas slimības beidzamo septiņu dienu laikā.
 - Pēdējā mēneša laikā saņemta specifiska aktīva sistēmiska ārstēšana sakarā ar psoriāzi vai psoriātisko artrītu.
 - Alkohola lietošana beidzamo septiņu dienu laikā.
 - Sauļošanās vai solārija apmeklējums beidzamo septiņu dienu laikā.

10.2. Pētījuma dalībnieku grupas:

- 1) 100 slimnieki ar psoriāzi, kuriem tika noteikta EGF koncentrācija serumā;
- 2) 20 klīniski veseli indivīdi, kam tika noteikta EGF koncentrācija serumā;
- 3) 100 slimnieki ar psoriāzi, kuriem tika noteikta TGF-β1 koncentrācija serumā;
- 4) 20 klīniski veseli indivīdi, kam tika noteikta TGF-β1 koncentrācija serumā.

10.3. Pētījuma struktūra

Pirmajā apmeklējuma vizītē tika iegūti slimnieku demogrāfiskie raksturlielumi, ievākti anamnēzes dati par psoriāzes sākumu, slimošanas ilgumu, tās izplatību radnieku starpā, uzliesmojumu biežumu un sezonālītāti, kā arī blakusslimībām un

dzīves paradumiem. Lai izslēgtu iespējamās blakusslimības, ikvienam slimniekam tika lūgts iespēju robežās uzrādīt medicīnisko dokumentāciju - stacionāru izrakstus un ambulatorās kartes no citām ārstniecības iestādēm.

Katram slimniekam tika noteikta psoriāzes smaguma pakāpe, vērtējot to PASI, BSA, un DLQI punktu sistēmās. Ja slimniekam bija psoriātiskais artrīts, tika vērtēts arī locītavu bojājums, tā izteiktība un aktivitāte. Psoriātiskā artrīta diagnoze tika noteikta, izmantojot CASPAR (angl. *classification criteria for psoriatic arthritis*) kritērijus, bet skarto locītavu apjoms un aktivitāte - ievācot anamnēzi, klīniski vērtējot skarto locītavu skaitu un patoloģiskās pārmaiņas, kā arī laboratoriski nosakot RF un CRP. Ja iegūtie dati bija nepietiekami psoriātiskā artrīta apstiprināšanai vai izslēgšanai, nepieciešamības gadījumā tika veikti rentgenoloģiskie uzņēmumi.

TGF- β 1 vai EGF noteikšanai no vēnas tika ņemti 6 ml asiņu, kas analizējamā parauga sagatavošanas procesā tika centrifugēti ar 1000 G apgriezieniem 10 minūtes. No centrifugāta iegūtais serums tika sasaldēts un glabāts saldētavā -20°C temperatūrā līdz analīžu veikšanas brīdim. Lai izslēgtu līdz šim nediagnosticētas potenciāli iespējamās blakusslimības un pārliecinātos par izvēlētas ārstēšanas metodes drošumu, papildus tika veikta pilnas asinsainas, kā arī bioķīmiskās analīzes, nosakot glikozes ASAT, ALAT, CRP, RF līmeni asinīs. EGĀ, CRP, RF bija būtiski noteikt, lai vērtētu iekaisīgu reakciju izteiktību psoriātiskā artrīta un smagi noritošas psoriāzes gadījumā.

Atkārtoti seruma paraugi TGF- β 1 vai EGF noteikšanai tika ņemti pēc divām nedēļām, lai vērtētu ārstēšanas ietekmi uz TGF- β 1 koncentrāciju serumā. Atkārtoti tika noteikts arī PASI un aprēķināts tā procentuālais samazinājums ārstēšanas ietekmē.

Lai izvairītos no dažādām kļūdām EGF vai TGF- β 1 daudzuma noteikšanā un lai būtu iespējams konstatēt pēc iespējas niecīgākas šo citokīnu pārmaiņas serumā ārstēšanas gaitā, abi seruma paraugi vienam un tam pašam slimniekam vienmēr tika analizēti vienā reizē. Slimniekiem, kas pēc divām nedēļām bija atteikušies no atkārtotas asins paraugu ņemšanas TGF- β 1 vai EGF noteikšanai serumā vai arī pārtraukuši dalību pētījumā, sākotnējā šo citokīnu koncentrācija serumā turpmāk netika analizēta, bet iepriekš sagatavotie seruma paraugi iznīcināti.

10.3.1. Ārstēšanas līdzekļu izvēle un to devas pamatojums

Ārstēšanas veids katram slimniekiem tika izvēlēts atbilstoši psoriāzes smaguma pakāpei un klīniskam variantam. Slimniekiem, kam izsitumu apjoms ādā bija $\leq 10\%$,

papildus nespecifiskai desensibilizējošai ārstēšanai ordinēti tika vienīgi lokāli aplicējami līdzekļi. Lai vērtētu lokāli lietota 1,25-dihidroksi vitamīna D3 sintētiskā analogu ietekmi uz TGF- β 1 koncentrāciju serumā, tā iedarbība tika salīdzināta ar lokālās darbības kortikosteroīdu preparātiem. Vienai daļai slimnieku ar izsitumu apjomu $\leq 10\%$, tika ordinēta kombinēts 1,25-dihidroksi vitamīna D3 sintētiskā analogs un vidēji stipras darbības kortikosteroīda betametazona dipropionāta kombinācija. Otrai daļai slimnieku - vidēji stipras darbības kortikosteroīdu ziedes vai krēmi kombinācijā ar salicilskābes līdzekļiem.

Slimniekiem, kuru izsitumu apjoms ādā bija $>10\%$, papildus desensibilizējošiem un lokāli aplicējamiem līdzekļiem tika ordinēta specifiska sistēmiska ārstēšana, kas ietvēra šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju vai *per os* lietojamu citostātisko līdzekli - metotreksātu. Šaura spektra 311 nm UVB fototerapija tika ordinēta visiem slimniekiem ar ādas izsitumu apjomu $>10\%$, kuriem nebija tās kontrindikāciju. Ordinējot šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju, tās deva tika pielāgota slimnieku ādas fototipam. Šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju slimnieki saņēma 3-5 reizes nedēļā, kas ir optimāls skaits pietiekama un droša ārstnieciskā efekta nodrošināšanai. Sākotnējā UV starojuma deva atkarībā no ādas fototipa bija 0,014-0,025 J/cm², bet tās pieaugums katrā nākamā reizē - 0,003-0,018 J/cm². UVB fototerapija ar metotreksātu tika aizstāta gadījumos, ja pacientam bija psoriāzes vasaras forma, pastiprināta ādas jutība pret UV starojumu, aizdomīgi vai riska grupas ādas pigmentveidojumi, ilgstoša jaunu izsitumu erupcija, smagi noritošs psoriātiskais artrīts vai slimnieks atteicās no UVB fototerapijas. Metotreksāts tika ordinēts devās 2,5 mg divreiz vai 5 mg reizi dienā trīs dienu ilga kursa veidā, sasniedzot kopējo devu 15 mg nedēļā. Pirms 2. kursa sākšanas tika veiktas asinsainas un bioķīmiskās analīzes aknu bioķīmisko raksturlielumu (ASAT, ALAT) un leukocītu skaita kontrolei. Ja analīžu rezultāti bija apmierinoši, tika sākts 2. metotreksāta kurss ar tādu pašu devas ordināciju kā pirmajā nedēļā.

10.4. Pētāmo citokīnu EGF un TGF- β 1 noteikšana serumā.

EGF un TGF- β 1 līmenis serumā tika noteikts, lietojot saliedētās fāzes imūnfermentatīvās analīzes ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) E. Gulbja laboratorijā (Zemitāna laukumā 13, Rīgā). Pētījumā tika izmantoti šādi ELISA reaģentu komplekti:

- *INVITROGEN Immuno assay ELISA Kit for Human Epidermal Growth Factor* (Catalog No. KHG0061/ KHG0062 Invitrogen, Inc. California, USA). Komplekts paredzēts EGF kvantitatīvai noteikšanai *in vitro* cilvēka serumā, plazmā vai šūnu kultūrā.
- *BIOSOURCE INTERNATIONAL Immuno assay ELISA Kit for Multispecies Transforming Growth Factor-beta 1* (Catalog No. KAC1688/KAC1689 BioSource International, Inc. California, USA). Komplekts paredzēts TGF-β1 kvantitatīvai noteikšanai *in vitro* cilvēka serumā, plazmā vai šūnu kultūrā.

10.5. Statistiskā un matemātiskā pētījuma datu apstrāde:

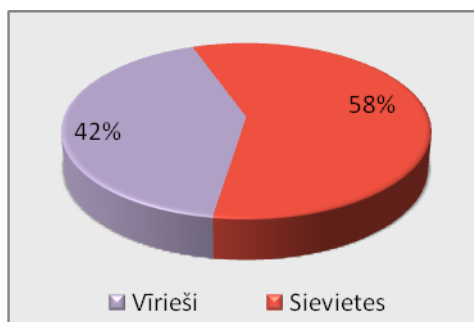
Statistiskā analīze veikta ar datora programmām: SPSS 17.0 versiju (*The Statistical Package for the Social Sciences software, SPSS Inc, Chicago*) un *Microsoft Office Excel 2007*. Tika izmantotas šādas statistiskās analīzes metodes:

- T tests divu sapārotu izlašu vidējo salīdzināšanai;
- T tests divu neatkarīgu izlašu vidējo salīdzināšanai;
- Manna - Vitnija tests divu neatkarīgu izlašu salīdzināšanai;
- Vilkoksona tests divu savstarpēji atkarīgu izlašu salīdzināšanai;
- dispersiju analīze (ANOVA) un tās modifikācijas pēc Šēfes un LSD vairāku izlašu vidējo vērtību salīdzināšanai;
- korelāciju analīze (Pīrsona korelācija) sakarību ciešuma noteikšanai starp mainīgajiem lielumiem;
- *chi square tests*.

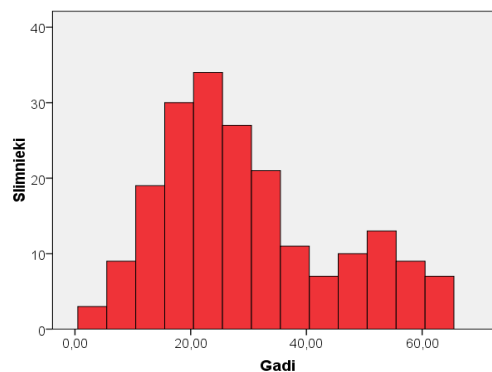
11. Pētījuma rezultāti.

11.1. Pētījumam izvēlētās psoriāzes slimnieku paraugkopas raksturojums.

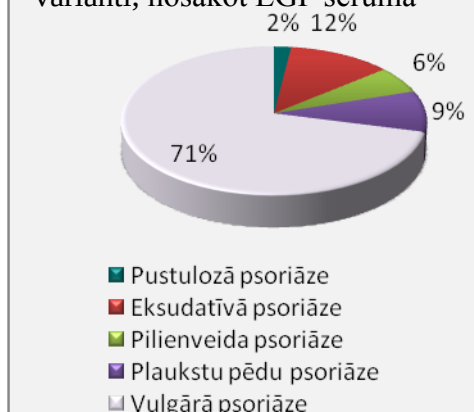
11.1.1.attēls. Pacientu dalījums pēc dzimuma.



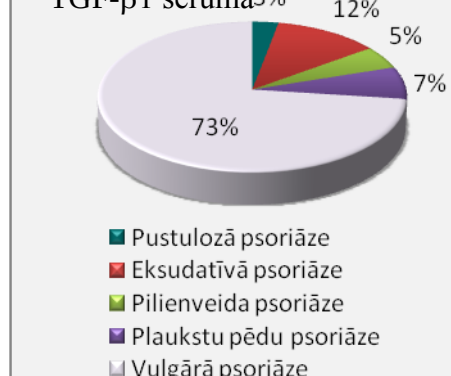
11.1.2. attēls. Pacientu vecums sākoties pirmreizējām psoriāzes klīniskajām izpausmēm.



11.1.3. attēls. Psoriāzes klīniskie varianti, nosakot EGF serumā



11.1.4. attēls. Psoriāzes klīniskie varianti, nosakot TGF-β1 serumā



Vispārējā populācijā pirmreizēja psoriāzes klīniskā simptomātika visbiežāk sākas 16-22 un 55-65 gadu vecumā. Jo lielāks slimnieka vecums, jo pieaug dažādu blakus slimību skaits. Blakus slimības bija galvenais izslēgšanas kritērijs. To dēļ vērojama otrā maksimuma pīķa nobīde uz 51-56 gadu intervālu grafiskajā attēlā (sk. 11.1.2. att.).

11.2. EGF raksturlielumi serumā psoriāzes slimniekiem

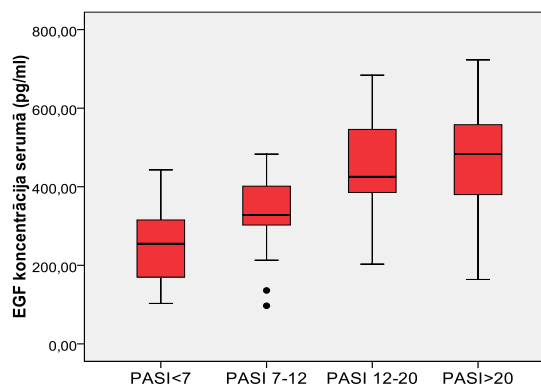
EGF koncentrācija serumā psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas bija 97-723 pg/ml, vidējā - $417,7 \pm 14,5$ pg/ml. Vidējā EGF koncentrācija serumā - $417,7 \pm 14,5$ pg/ml - psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas bija statistiski

būtiski lielāka nekā vidējā EGF koncentrācija serumā - $235,2 \pm 18,3$ pg/ml - kontrolgrupā ($F=0,157$; $t=-6,731$; $df=118$, $p<0,001$) (T - tests divām neatkarīgām izlasēm). Vērtējot psoriāzes slimnieku paraugkopu kopumā, sākumā tika konstatēta statistiski ticama, bet ne visai ciešas korelācija starp EGF koncentrāciju serumā pirms ārstēšanas un psoriāzes norises smaguma un aktivitātes rādītāju - PASI ($p<0,001$; $r=0,444$), BSA ($p<0,001$; $r=0,439$), DLQI ($p<0,001$; $r=0,366$) - skaitliskām vērtībām.

EGF koncentrācijai asins serumā psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas nebija korelatīvas sakarība ar pacientu pašreizējo ($p=0,196$; $r=0,051$) un saslimšanas vecumu ($p=0,686$; $r=0,041$), slimošanas ilgumu ($p=0,609$; $r=0,052$), PASI mazinājumu ārstēšanas gaitā ($p=0,470$; $r=-0,073$), kā arī ar vispārējā iekaisuma izteiktības klīniski laboratoriskiem raksturlielumiem - RF ($p=0,609$; $r=0,052$), CRP ($p=0,483$; $r=0,071$) un EGĀ ($p=0,196$; $r=0,050$).

Slimniekiem ar viegli noritošu psoriāzi (PASI <7) EGF koncentrācija serumā nebija mainīta, salīdzinot ar veselu indivīdu paraugkopu ($U=107$; $p=0,613$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Visstraujākais EGF koncentrācijas pieaugums serumā tika konstatēts slimniekiem ar smagu un izteikti smagu psoriāzes gaitu, salīdzinot ar kontrolgrupu ($U=67$, $p<0,001$; $U=76$, $p<0,001$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Turklāt EGF seruma koncentrācijas pieaugums slimniekiem ar smagu un izteikti smagu psoriāzes gaitu, tos savstarpēji salīdzinot, bija vienlīdzīgs ($U=481,5$; $p=0,549$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Slimniekiem ar vidēji smagi noritošu psoriāzi EGF koncentrācija serumā tikai nedaudz pārsniedza kontrolgrupai raksturīgos lielumus ($U=50$; $p=0,053$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*) (sk. 11.2.1. att).

11.2.1. attēls. EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā atkarībā no psoriāzes norises smaguma.



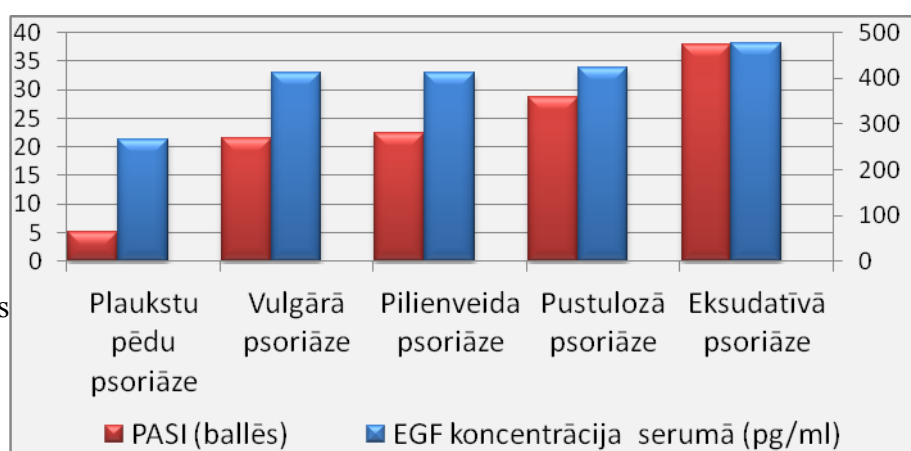
Izslēdzot no analizējamās paraugkopas tās psoriāzes smaguma grupas, kuru kopējā EGF koncentrācija serumā nebija mainīta, kā arī salīdzinot EGF koncentrāciju

starp dažādām psoriāzes smaguma pakāpēm, tika noliegta korelācijas esamība starp EGF koncentrāciju asins serumā un psoriāzes norises smaguma rādītājiem - PASI, BSA, DLQI. Korelācijas pastāvēšanu noliedz arī fakts, ka smagi un izteikti smagas psoriāzes gadījumā netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība EGF koncentrācijai asins serumā, pastāvot ļoti atšķirīgiem PASI intervāliem - 7-12 un 12-72 ballēm. Izsitumu izplatības apjoms ir viens no būtiskākajiem PASI vērtību ietekmējošiem faktoriem. Nemainīta EGF koncentrācija serumā viegli noritošas psoriāzes gadījumā un straujš tās pieaugums, sasniedzot noteiktu slimības smaguma pakāpi, liecina, ka, EGF koncentrācija serumā pieaug pietiekami izteikta un izplatīta ādas bojājuma gadījumā.

Salīdzinot PASI lielumus dažādiem klīniskiem variantiem, statistiski būtiski lielāka PASI vērtība bija eksudatīvai psoriāzei, kas atšķīrās no plaukstu pēdu ($U=0$; $p<0,001$), pilienveida ($U=4$; $p=0,003$), un vulgārās psoriāzes ($U=143$; $p<0,001$). Savukārt mazāka vērtība tika konstatēta plaukstu pēdu psoriāzei, kas statistiski būtiski atšķīrās no eksudatīvās ($U=0$; $p<0,001$), pilienveida ($U=0$; $p<0,001$), pustulozās ($U=0$; $p=0,036$) un vulgārās psoriāzes ($U=17$; $p>0,001$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

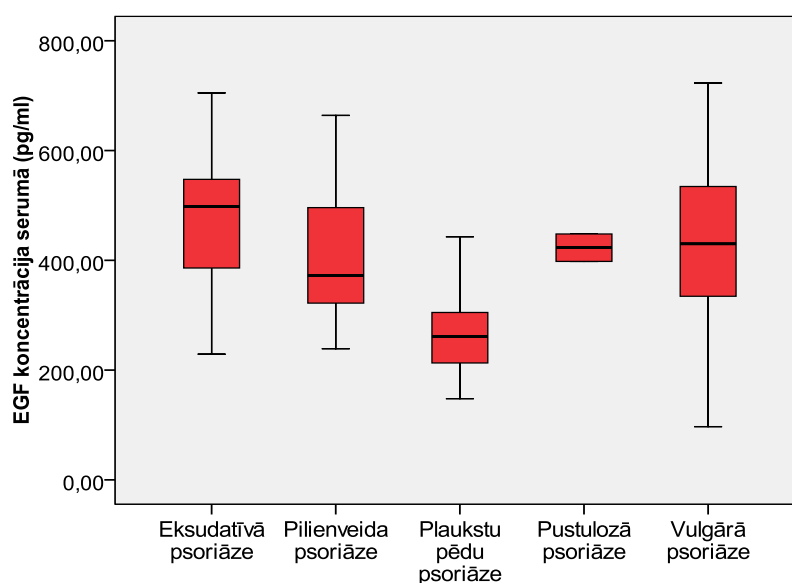
Salīdzinot citokīna EGF seruma koncentrācijas svārstības dažādiem psoriāzes klīniskiem variantiem, statistiski ticamu atšķirīga EGF koncentrācija serumā tika novērota vienīgi plaukstu pēdu psoriāzei. Tā statistiski būtiski bija mazāka, salīdzinot ar eksudatīvo ($U=11,0$; $p=0,002$), pilienveida ($U=10,0$; $p=0,045$), pustulozo ($U=1,0$; $p=0,059$) un vulgāro ($U=106$; $p=0,001$) psoriāzi (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

11.2.2. attēls
Vidējā PASI
un EGF
seruma
koncentrāciju
salīdzinājums
starp psoriāzes
klīniskajiem
variantiem.



Ādas bojājums izolētas plaukstu pēdas psoriāzes gadījumā nepārsniedz 3%. Tas izslēdz lielas PASI vērtības šim klīniskajam variantam. Parasti PASI lielumi plaukstu pēdas psoriāzes gadījumā atbilst vieglai slimības gaitai, retāk vidēji smagai. Saskaņā ar iepriekš konstatētajiem datiem mūsu pētījumā, viegli noritošas psoriāzes gadījumā EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā vērtējamas par nenozīmīgām, salīdzinot ar kontrolgrupu. Tas savukārt izskaidro statistiski ticami zemāku EGF koncentrāciju serumā slimniekiem ar plaukstu pēdu psoriāzi, salīdzinot ar pārējiem slimības klīniskiem variantiem.

11.2.3. attēls. EGF koncentrācija serumā atkarībā no psoriāzes klīniskā varianta.



81 psoriāzes slimniekam bija tikai izsitumi ādā, 19 pacientiem bez ādas bojājuma tika konstatēts arī psoriātiskais artrīts. Vidējā EGF koncentrācija serumā slimniekiem ar psoriāzes ādas formu bija $444,8 \pm 32,9$ pg/ml, bet ar psoriātisko artrītu - $411,4 \pm 16,2$ pg/ml. Veicot datu salīdzināšanu ar Manna-Vitnija neparametrisko testu, statistiski ticama EGF koncentrācijas atšķirība serumā artrītam un psoriāzes ādas formai netika konstatēta ($U=673$; $p=0,396$) (sk.4.1.2.8. att.).

Pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa EGF koncentrācija serumā psoriāzes slimnieku paraugkopā bija 87-686 pg/ml, vidēji $347,16 \pm 12,2$ pg/ml. Vērtējot EGF seruma koncentrācijas pārmaiņas ārstēšanas gaitā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā, tika konstatēts statistiski nozīmīgs tās samazinājums ($t=15,526$; $df=99$; $p<0,001$), vidēji par $70,6 \pm 4,5$ pg/ml jeb $16,3 \pm 0,8\%$ (*T tests divām sapārotām izlasēm*). Lai gan vidējā EGF koncentrācija asins serumā pēc divu nedēļu ārstēšanas mazinājās, tā saglabājās diezgan augsta, jo statistiski būtiski atšķīrās no EGF koncentrācijas kontrolgrupā ($F=4,5$; $t=3,9$; $df=118$ $p<0,001$) (*T tests divām neatkarīgām izlasēm*).

26 slimniekiem no 100, kuriem tika vērtētas EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā, psoriāzes izplatības raksturlielums BSA bija $\leq 10\%$. Ņemot vērā vadlīniju ieteikumus psoriāzes ārstēšanā (Menter A. et al. 2008), šiem slimniekiem tika ordinēti vienīgi lokāli aplicējami līdzekļi - kortikosteroīdu ziedes kombinācijā ar salicilskābes preparātiem.

Slimniekiem ar $BSA \leq 10\%$ EGF koncentrācija serumā pirms ārstēšanas uzsākšanas bija 97-467 pg/ml, vidēji $283,8 \pm 20,6$ pg/ml, bet pēc 2 nedēļu ārstēšanas 87 - 411 pg/ml, vidēji $238,2 \pm 17,3$ pg/ml.

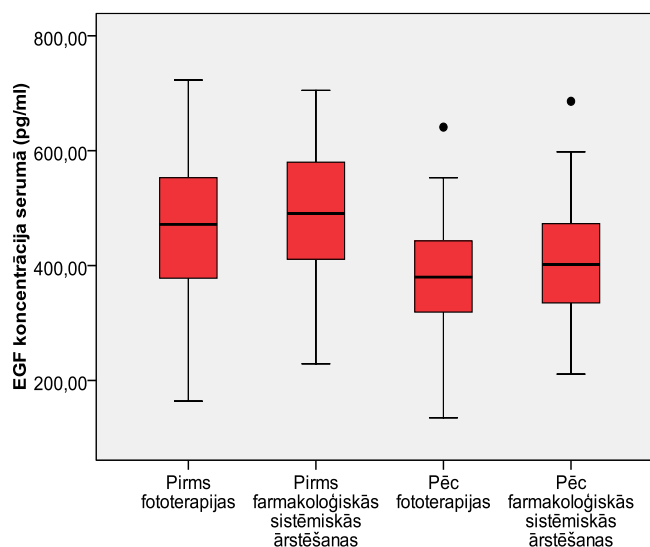
Statistiski nozīmīga atšķirība EGF koncentrācijai serumā kontrolgrupā un slimniekiem ar $BSA \leq 10\%$ pirms ārstēšanas netika konstatēta ($U=174$; $p=0,58$) (Manna –Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm). Salīdzinot EGF koncentrācijas maiņu pirms un pēc ārstēšanas, tika konstatēts statistiski būtisks tās samazinājums ($Z=-2,383$; $p<0,001$) divu nedēļu laikā (Vilkoksona neparametriskais tests divām saistītām izlasēm). Tomēr pēc divu nedēļu ārstēšanas EGF koncentrācija saglabājās joprojām nemainīga, salīdzinot ar kontrolgrupu ($U=249,5$; $p=0,816$) (Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm). Tā kā pirms un pēc ārstēšanas slimniekiem ar izsitumu apjomu $BSA \leq 10\%$ EGF koncentrācija saglabājās nepārmainīta salīdzinot ar kontrolgrupu, tās mazināšanās ārstēšanas gaitā vērtējama par nenozīmīgu.

74 slimniekiem ar $BSA > 10\%$, saskaņā ar vispārpieņemtām vadlīnijām psoriāzes ārstēšanā (Menter A. et al. 2008), papildus lokāli aplicējamiem līdzekļiem tika ordinēta atbilstoša sistēmiska terapija. Vidējā PASI skaitliskā vērtība slimniekiem, kam izsitumu apjoms $BSA > 10\%$, bija $27,0 \pm 1,4$ balles, bet vidējā EGF koncentrācija serumā - $464,8 \pm 14,8$ pg/ml. EGF koncentrācija serumā asins serumā ar $BSA > 10\%$ bija statistiski būtiski augstāka nekā kontrolgrupā ($U=110,5$ $p=<0,001$) (Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm). Pēc divu nedēļu terapijas, ordinējot sistēmisko ārstēšanu, EGF koncentrācija serumā sasniedza $385,5 \pm 12,6$ pg/ml, bet joprojām saglabājās augsta. Tā statistiski būtiski atšķīrās no EGF koncentrācijas serumā kontrolgrupā, kur vidējā EGF koncentrācija serumā bija $235,2 \pm 18,3$ pg/ml ($U=109,5$; $p<0,001$) (Manna-Vitnija neparametriskais tests neatkarīgām izlasēm). 53 psoriāzes slimnieki ar izsitumu izplatības apjomu $BSA > 10\%$ ārstēšanā saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju. Pārējam 21 pacientam šaura spektra 311 nm UVB fototerapija tika aizstāta ar farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu. Mērķis bija noskaidrot, vai šaura spektra 311nm UVB

fototerapija un farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana ar metotreksātu atšķirīgi ietekmē EGF koncentrāciju serumā.

Vidējā sākotnējā EGF koncentrācija serumā slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311nm UVB fototerapiju bija $455,5 \pm 17,6$ pg/ml, bet slimniekiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu ar metotreksātu - $488,1 \pm 27,3$ pg/ml. Sākot ārstēšanu, netika konstatēta statistiski būtiska atšķirība EGF koncentrācijai serumā abās grupās ($U=475,5$; $p=0,331$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Slimniekiem, kam tika ordinēta šaura spektra 311 nm UVB fototerapija, PASI procentuālais mazinājums pēc 2 nedēļu ārstēšanas bija statistiski ticami ievērojamāks, nekā tiem, kam tika ordinēta farmakoloģisko sistēmiskā ārstēšana ar metotreksātu ($U=376$, $p=0,030$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). EGF seruma koncentrācijas procentuālais samazinājums šaura spektra 311 nm UVB fototerapijas ietekmē bija $16,9 \pm 1,0\%$, bet slimniekiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu ar metotreksātu - $16,3 \pm 1,6\%$. Vidējais absolūtais EGF koncentrācijas samazinājums serumā bija attiecīgi $79,8 \pm 6,4$ pg/ml un $78,2 \pm 9,1$ pg/ml. Pēc divu nedēļu ārstēšanas netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība EGF seruma koncentrācijas absolūtam ($U=551$; $p=0,544$) un procentuālam samazinājumam abās grupās ($U=886$; $p=0,947$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*) (sk.11.2.4.att.).

11.2.4. attēls. EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā ārstēšanas gaitā, ja BSA>10%



Slimniekiem, kam psoriāzes skartas ādas apjoms bija BSA>10%, EGF koncentrācijas pārmaiņas asins serumā pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa variēja no 2,6% pieauguma līdz 32,4 % kritumam, sasniedzot vidējo pazeminājumu par $16,7 \pm 0,86$ %. 6 no 74 slimniekiem EGF seruma koncentrācijas pārmaiņas ārstēšanas

gaitā bija ļoti niecīgas. Tās variēja no 2,6% pieauguma līdz 3,1% kritumam, pazeminoties vidēji par $1,4 \pm 0,6\%$. Pārējiem 68 slimniekiem EGF koncentrācija serumā mazinājās 7,2-32,4% intervālā, vidēji par $18,08 \pm 0,7\%$. Slimniekiem ar ļoti niecīgu EGF seruma līmeņa procentuālo samazinājumu tika konstatēts statistiski ticami niecīgāks PASI procentuālais kritums ($U=91$; $p=0,008$), un augstāka pēc 2 nedēļu ārstēšanas kursa sasniegtā EGF koncentrāciju serumā ($U=69,5$; $p=0,008$). salīdzinot ar pārējiem slimniekiem (*Manna–Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Savukārt sākotnējās PASI vērtības ($U=180$; $p=0,314$) un EGF koncentrācija serumā pirms ārstēšanas ($U=196,0$; $p=0,477$) abās grupās ar atšķirīgu EGF seruma koncentrācijas procentuālo samazinājumu bija līdzvērtīgas (*Manna–Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

11.3. TGF-β1 raksturlielumu pārmaiņas serumā psoriāzes slimniekiem.

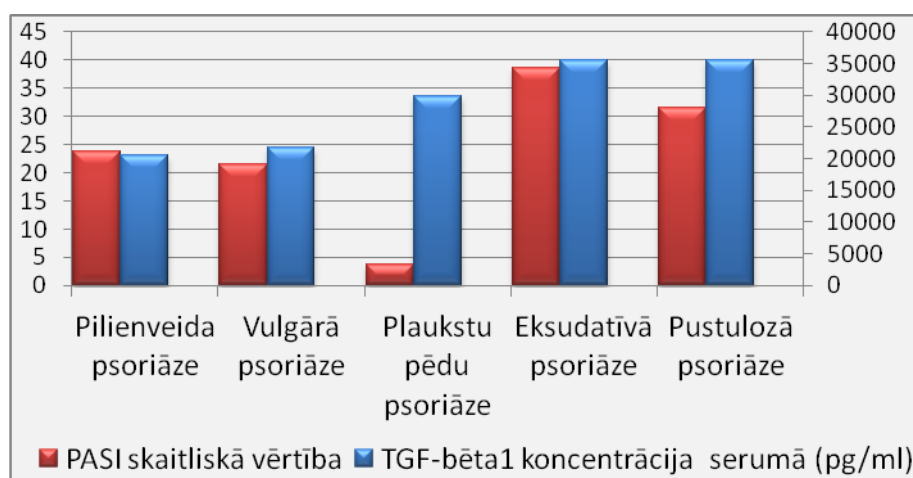
Sākotnējā TGF-β1 koncentrācija asins serumā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas bija 5050-48 600 pg/ml, vidēji $24\,277,4 \pm 971,2$ pg/ml. TGF-β1 koncentrācija serumā kontrolgrupā bija 11 500 pg/ml līdz 44 600 pg/ml, vidēji $28\,882 \pm 1969,88$ pg/ml. Vidējā TGF-β1 koncentrācija serumā psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas uzsākšanas skaitliskā ziņā bija mazāka nekā kontrolgrupā. Tomēr statistiski būtiska atšķirība starp abu izlašu dispersijas lielumiem ($p=0,474$) un vidējo TGF-β1 koncentrāciju serumā netika konstatēta ($F=0,515$; $p=0,474$; $t=1,9$; $df=118$) (*T-tests divām neatkarīgām izlasēm*).

Analizējot psoriāzes smaguma pakāpes ietekmi uz TGF-β1 koncentrāciju serumā, visā psoriāzes slimnieku paraugkopā tika novērota ļoti vāja apgrieztā, bet statistiski ticama ($p<0,05$) korelācija starp TGF-β1 koncentrāciju asins serumā pirms ārstēšanas un PASI ($p=0,021$; $r=-0,231$), BSA ($p=0,020$; $r=-0,233$), DLQI ($p=0,020$; $r=-0,233$) skaitliskām vērtībām, kā arī statistiski ticama ($p<0,05$) ļoti vāja tieša korelācija starp TGF-β1 koncentrāciju serumā pirms ārstēšanas un PASI procentuālo samazinājumu TGF-β1 koncentrācijai serumā psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas nebija korelatīvas sakarības ar pacientu patreizējo vecumu ($p=0,913$; $r=0,011$) gadu skaitu, pirmreizēji izpaūzoties psoriāzes klīniskai simptomātikai ($p=0,943$; $r=-0,007$), slimošanas ilgumu ($p=0,971$; $r=0,004$), kā arī ar vispārējā iekaisuma klīniski laboratoriem raksturlielumiem: RF ($p=0,616$; $r=0,082$), CRP ($p=0,562$; $r=-0,059$) un EGĀ ($p=0,802$; $r=0,026$).

Salīdzinot citokīna TGF- β 1 seruma koncentrācijas pārmaiņas dažādiem psoriāzes klīniskiem variantiem, mazāka TGF- β 1 koncentrācija serumā tika novērota vulgārai un pilienveida psoriāzei, kas statistiski ticami ($p > 0,05$) atšķīrās no TGF- β 1 koncentrācijas serumā eksudatīvo un pustulozo variantu gadījumā (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

Salīdzinot PASI skaitliskās vērtības starp augstāk minētajiem psoriāzes klīniskiem variantiem, tika iegūti citādi rezultāti nekā savstarpēji salīdzinot TGF- β 1 seruma koncentrāciju. Proti, TGF- β 1 seruma koncentrācijas sadalījums starp psoriāzes klīnisko variantu grupām atšķīrās no PASI skaitlisko vērtību sadalījuma. Statistiski būtiska lielāka PASI vērtība bija eksudatīvai psoriāzei, kas atšķīrās no plaukstu pēdu ($U=0$; $p < 0,001$), pilienveida ($U=6$; $p=0,009$), un vulgārās psoriāzes ($U=117$; $p < 0,001$) klīniskiem variantiem (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Savukārt mazāka PASI vērtība tika konstatēta plaukstu pēdu psoriāzei, kas statistiski būtiski atšķīrās no eksudatīvās ($U=0$; $p < 0,001$), pilienveida ($U=0$; $p=0,003$), pustulozās ($U=0$ $p=0,017$) un vulgārās psoriāzes ($U=14,5$; $p > 0,001$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

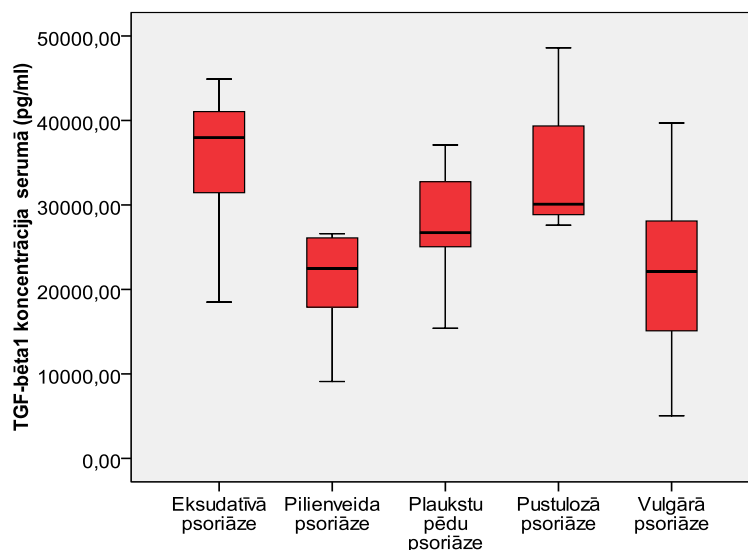
11.3.1. attēls.
Vidējo PASI
vērtību un
seruma
koncentrāciju
salīdzinājums
psoriāzes
klīniskajiem
variantiem.



11.3.1. attēlā psoriāzes klīniskie varianti izvietoti augošā secībā pēc vidējās TGF- β 1 koncentrācijas serumā. PASI vidējās vērtības pieaugums klīniskiem variantiem nav paralēls vidējam TGF β -1 seruma koncentrācijas pieaugumam, lai gan iepriekš tika konstatēta statistiski ticama korelācija starp TGF β -1 koncentrāciju serumā un psoriāzes norises smagumu. Savstarpēji salīdzinot PASI un TGF β 1 koncentrācijas lielumus dažādiem psoriāzes klīniskiem variantiem tika konstatēts, ka slimības norises smaguma pakāpe nebija vienīgais noteicošais faktors, kas ietekmē

TGF β -1 koncentrāciju serumā. Iegūtie rezultāti liecina, ka TGF β -1 koncentrāciju serumā ietekmē arī noteikta psoriāzes klīniskā varianta esamība

11.3.2. attēls. TGF- β 1 koncentrācija serumā atkarībā no psoriāzes klīniskā varianta.



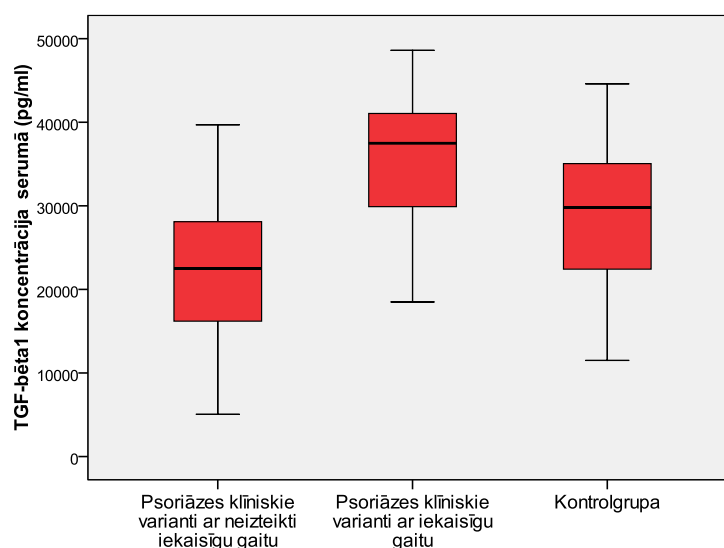
11.3.2. attēlā uzskatāmi redzams, ka vislielākā TGF- β 1 koncentrācija serumā raksturīga eksudatīvai un pustulozai psoriāzei.. TGF- β 1 koncentrācijas svārstības plaukstu pēdu psoriāzes klīniskam variantam aizņem augstāku vērtību intervālus. Tas skaidrojams ar to, ka PASI skaitliskā vērtība tipiski noritošam izolētam plaukstu pēdu psoriāzes klīniskais variantam ir diezgan neliela, jo izsitumi aizņem $\leq 3\%$ ķermeņa virsmas. Iepriekš tika konstatēta apgrieztā korelācija starp TGF- β 1 seruma koncentrāciju un PASI skaitlisko vērtību, tādējādi mazākām PASI vērtībām atbilst lielāka TGF- β 1 koncentrācija serumā. Ņemot vērā korelāciju starp TGF- β 1 koncentrāciju serumā un psoriāzes norises smagumu, attēls netiešā veidā apgrieztī atspoguļo PASI pārmaiņu īpatnības vulgārās, pilienveida un plaukstu pēdu psoriāzes klīniskiem variantiem. To nevar teikt par eksudatīvo un pustulozo psoriāzi, kam tika konstatēts izteikti augsts TGF β -1 līmenis serumā, salīdzinot ar pārējām psoriāzes formām.

Eksudatīvai un pustulozai psoriāzei ir kopīga izteikti iekaisīga gaita. Pārējiem psoriāzes klīniskajiem variantiem izteikti iekaisīga gaita nav raksturīga. Vidējā TGF- β 1 koncentrācija serumā iekaisīgas gaitas psoriāzes klīniskiem variantiem (eksudatīvā un pustulozā psoriāze) bija $35406,7 \pm 2184,0$ pg/ml, bet neizteikti iekaisīgas norises klīniskiem variantiem (vulgārās, pilienveida un plaukstu pēdu psoriāze) - $22313,8 \pm 928,1$ pg/ml.

TGF- β 1 seruma koncentrācijas vērtības gan iekaisīgas norises, gan neizteikti iekaisīgas norises psoriāzes klīniskiem variantiem atbilda normālsadalījuma līknei.

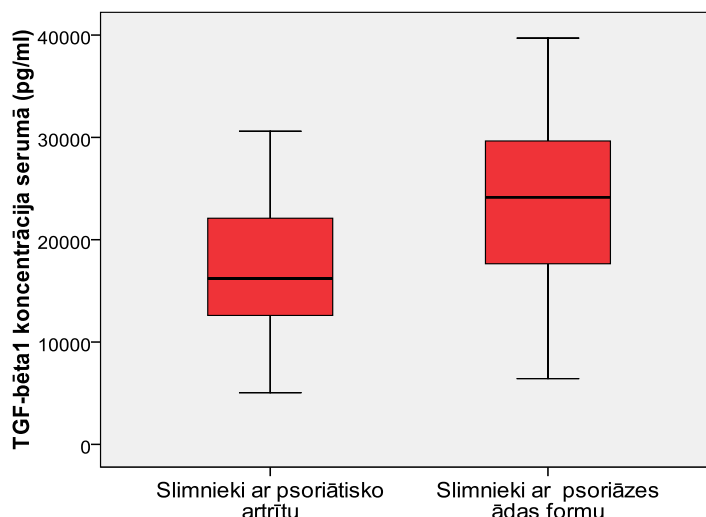
Tādēļ TGF- β 1 seruma koncentrācijas turpmākai salīdzināšanai iekaisīgas un neizteikti iekaisīgas gaitas psoriāzei un kontrolgrupai tika izmantota ANOVA un tās modifikācijas pēc *Scheffe* un *LSD*. Izmantojot ANOVA, kā arī tā modifikācijas pēc *Scheffe* un *LSD*, tika konstatēts, ka TGF- β 1 koncentrācija serumā slimniekiem ar neizteikti iekaisīgas gaitas psoriāzi ir statistiski ticami mazāka nekā kontrolgrupā gan pēc *Scheffe* ($p < 0,011$), gan pēc *LSD* ($p < 0,003$). Savukārt slimniekiem ar iekaisīgas gaitas psoriāzi TGF- β 1 koncentrācija serumā ir lielāka nekā kontrolgrupā ($p < 0,005$). Pustulozās un eksudatīvas psoriāzes klīniskiem variantiem tika konstatētas arī statistiski nozīmīgi augstāki lielumi iekaisuma laboratoriem raksturlielumiem - CRP ($U=186$; $p < 0,001$) un EGĀ ($U=246$; $p < 0,001$), salīdzinot ar pārējām šīs slimības formām.

11.3.3. attēls. TGF- β 1 seruma koncentrācijas salīdzinājums psoriāzes klīniskajiem variantiem ar neizteikti iekaisīgu un iekaisīgu norisi.



81 psoriāzes slimniekam bija tikai izsitumi ādā, 19 slimniekiem papildus ādas bojājumam tika konstatēts psoriātiskais artrīts. Vidējā TGF- β 1 koncentrācija serumā gadījumos, kad psoriātiskais bojājums skāra tikai ādu bija $25\,682,3 \pm 1079,1$ pg/ml, bet psoriātiskā artrīta gadījumā $18\,290,0 \pm 1668,0$ pg/ml. Slimniekiem ar psoriātisko artrītu tika konstatēta statistiski būtiski mazāka TGF- β 1 koncentrācija serumā nekā psoriāzes ādas formu gadījumā ($U=425$; $p=0,002$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*) (sk.11.3.4. att.).

11.3.4. attēls. TGF- β 1 seruma koncentrāciju salīdzinājums psoriātiskā artrīta un ādas formu gadījumā.



Lai precīzāki vērtētu sakarību starp sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI, BSA, DLQI, visas TGF- β 1 seruma koncentrācijas psoriāzes slimnieku paraugkopā pirms ārstēšanas tika iedalītas 4 grupās. Adekvātu rezultātu ieguvei nedrīkstēja ignorēt iepriekš pētījumā iegūtos datus, kur bija lielāka TGF- β 1 koncentrācija serumā pustulozai un eksudatīvai psoriāzei, bet mazāka artrītiem. Tādēļ visi klīniskie varianti tika grupēti pēc psoriātiskā artrīta un pēc artrīta un iekaisīgas/neizteikti iekaisīgas gaitas esamības

Vairumam slimnieku - 68% bija neizteikti iekaisīgas norises psoriāzes klīniskie varianti (vulgārā, pilienvēda, un plaukstu pēdu psoriāze) ar tikai ādas bojājumu. Vidējā TGF- β 1 koncentrācija asins serumā to grupā bija $23\,553,9 \pm 1030,9$ pg/ml, statistiski būtiski mazāka nekā kontrolgrupā ($F=0,004$; $df=86$; $t=2,440$; $p=0,017$) (*T tests divām nesaistītām izlasēm.*). Psoriāzes klīnisko variantu grupā ar tikai ādas bojājumu un neizteiktu iekaisīgu gaitu TGF- β 1 koncentrācijai serumā bija statistiski ticama vidēji cieša apgriezta korelācija ar PASI ($p<0,001$; $r=-0,616$), BSA ($p<0,001$; $r=-0,610$) un DLQI ($p<0,001$; $r=-0,629$) skaitliskām vērtībām Slimniekiem ar smagākām psoriāzes izpausmēm neizteikti iekaisīgas gaitas gadījumā bija zemāka TGF- β 1 koncentrācija serumā. Pieaugot psoriāzes smagumam, korelācijas ciešums starp TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI, BSA, DLQI pieauga. Tās liecināja, ka smagāk noritošai psoriāzei ir stiprāka ietekme uz TGF- β 1 seruma koncentrāciju. Tāpēc turpmākajā pētījuma gaitā radās nepieciešamība neizteikti iekaisīgi norisošiem psoriāzes variantiem konstatētās korelāciju sakarības pārbaudīt atkārtoti, nosakot tās atsevišķi izplatītai ($BSA>10\%$) un norobežotai ($BSA\leq 10\%$) psoriāzei.

Iekaisīgas gaitas psoriāzes klīniskajiem variantiem ar tikai ādas bojājumu (13 slimnieki) TGF- β 1 koncentrācija serumā bija 18 500-48 600 pg/ml, vidēji $36\,915,4 \pm 2242,3$ pg/ml. Korelācija starp sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI ($p=0,377$; $r=0,267$), BSA ($p=0,375$; $r=0,269$), DLQI ($p=0,387$; $r=0,262$) skaitliskajām vērtībām iekaisīgas gaitas psoriāzes klīniskajiem variantiem ar tikai ādas bojājumu netika konstatēta. Nebija arī korelācijas pazīmju TGF- β 1 koncentrācijai serumā ar vispārējā iekaisuma klīniski laboratoriskiem raksturlielumiem – CRP ($p=0,595$; $r=0,163$), RF ($p=0,884$; $r=-0,450$), EGĀ ($p=0,325$; $r=0,297$). Jāatzīmē, ka maksimālā TGF- β 1 seruma koncentrācijas (48 600 pg/ml) vērtība bija ģeneralizētai pustulozai psoriāzei (1 slimnieks). Šis psoriāzes klīniskais variants populācijā sastopams reti, bet izpaužas ar ļoti smagu vispārēju iekaisumu un dzīvības apdraudējumu. Pārējiem diviem slimniekiem ar lokālās pustulozās psoriāzes formu TGF- β 1 koncentrācija serumā bija attiecīgi 27 600 pg/ml un 32 000 pg/ml.

Psoriāzes klīnisko variantu grupā ar neizteikti iekaisīgu gaitu un artrītu (17 slimnieki) TGF- β 1 seruma koncentrācija bija 18 500-30 600 pg/ml, vidēji $17353,5 \pm 1700,1$ pg/ml. Šai grupā konstatēta statistiski ticama apgriezta negatīva korelācija starp TGF- β 1 koncentrāciju serumā un iesaistīto locītavu apjomu ($p=0,010$; $r=-0,670$), kā arī jau iepriekš novērotā saistība ar PASI ($p=0,007$; $r=-0,624$) un BSA ($p=0,001$; $r=-0,654$). Korelatīva sakarība starp DLQI un TGF- β 1 koncentrāciju serumā netika konstatēta. ($p=0,192$; $r=-0,333$). Vienam slimniekam ar artrītu šajā grupā DLQI bija 0 balles. Korelācija netika konstatēta arī tad, kad no salīdzināmās grupas bija izslēgta DLQI 0 ballēm atbilstošā TGF- β 1 seruma koncentrācijas skaitliskā vērtība ($p=0,542$; $r=-0,187$). TGF- β 1 koncentrācijai serumā netika konstatēta korelatīva sakarība ar vispārējā iekaisuma laboratoriskiem raksturlielumiem: CRP ($p=0,696$; $r=0,102$); RF ($p=0,079$; $p=0,763$) un EGĀ ($p=0,795$; $r=-0,068$).

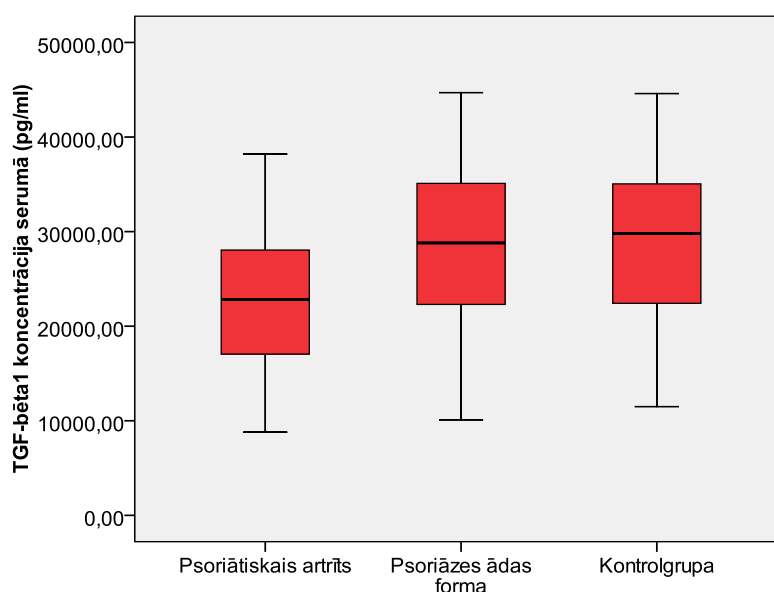
Iekaisīgi noritoši psoriāzes klīniskie varianti kombinācijā ar artrītu tika konstatēti diviem slimniekiem. TGF- β 1 koncentrācija minēto slimnieku serumā bija attiecīgi 22 800 pg/ml un 29 700 pg/ml. Slimnieku bija pārāk maz korelatīvu sakarību noteikšanai.

Vērtējot TGF- β 1 koncentrācijas maiņu serumā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā pēc divu nedēļu ārstēšanas, tika konstatēts statistiski būtisks tās pieaugums ($t=-2,195$; $df=99$, $p=0,031$) (*T tests divām sapārotām izlasēm*). TGF- β 1

koncentrācija serumā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā pēc divu nedēļu terapijas variēja šaurākā intervālā (8800-44 700 pg/ml) nekā pirms ārstēšanas (no 5050 pg/ml līdz 48 600 pg/ml), vidējo lielumu sasniedzot $27\,089 \pm 836,1$ pg/ml. Pēc divu nedēļu ārstēšanas vidējā vērtība TGF- β 1 koncentrācijai serumā, joprojām statistiski būtiski neatšķīrās no tās vidējās vērtības kontrolgrupā ($F=0,007$; $t=-0,863$; $df=118$; $p=0,390$) (*T tests divām neatkarīgām izlasēm.*), lai gan tika konstatēts statistiski būtisks (tās pieaugums $F=0,007$; $t=-5,243$; $df=99$; $p<0,001$) (*T tests divām sapārotām izlasēm*), vidēji par $2811,26 \pm 536,2$ pg/ml. Pēc divu nedēļu ārstēšanas vidējā vērtība TGF- β 1 koncentrācijai serumā bija pietuvojusies TGF- β 1 vidējai vērtībai kontrolgrupā ($28882 \pm 1969,88$ pg/ml) vairāk nekā pirms ārstēšanas ($24\,277,4 \pm 971,2$ pg/ml).

Pēc divu nedēļu ārstēšanas TGF- β 1 vidējā koncentrācija serumā slimniekiem ar psoriātisko artrītu pieauga līdz $22\,252,63 \pm 1761,30$ pg/ml, bet slimniekiem, kam tika konstatēta tikai psoriāzes ādas forma – $28\,223,46 \pm 905,36$ pg/ml. TGF- β 1 koncentrācija serumā slimniekiem ar psoriātisko artrītu pēc divu nedēļu ārstēšanas saglabājās statistiski ticami zemāka ne kā slimniekiem ar ādas formu ($U=454$; $p=0,006$) un kontrolgrupā ($U=106$; $p=0,019$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Turpretim slimniekiem ar tikai ādas bojājumu un kontrolgrupai statistiski nozīmīga atšķirība TGF- β 1 koncentrācijai asins serumā pēc 2 nedēļu ārstēšanas vairs netika konstatēta ($U=822$; $p=0,811$). (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*)(sk. 11.3.5. att.).

11.3.5. attēls TGF- β 1 seruma koncentrāciju salīdzinājums psoriātiskam artrītam un ādas bojājumam pēc divu nedēļu ārstēšanas.



Pēc divu nedēļu ārstēšanas TGF- β 1 koncentrācija serumā mainījās statistiski būtiski gan slimniekiem ar iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem ($t=-7,836$; $df=84$, $p<0,001$), kam sākumā bija paaugstināta TGF- β 1 koncentrācija serumā, gan arī neizteikti iekaisīgu formu gadījumā ($t=-5,418$; $df=14$, $p<0,001$), kam TGF- β 1 koncentrācija serumā bija sākotnēji samazināta (*T tests divām sapārotām izlasēm*). Ārstēšanas gaitā panāktā TGF- β 1 seruma koncentrācija no kontrolgrupas neatšķīrās, gan iekaisīgiem ($F=0,002$; $p=0,232$; $t=-1,202$; $df=103$), gan arī neizteikti iekaisīgiem psoriāzes klīniskajiem variantiem ($F=0,666$; $p=0,386$; $t=0,879$; $df=33$) (*Lēvena T-tests divām neatkarīgām izlasēm*).

Iekaisīgu psoriāzes klīnisko variantu gadījumos nepieciešama kompleksa, katram pacientam individuāla ārstēšanas pieeja, kas nereti arī iekļauj secīgu dažādu terapijas metožu kombināciju. Tādēļ iekaisīgi noritošās psoriāzes gadījumā potenciāli analizējamās grupas, kas atšķīrās pēc lietotā ārstēšana veida bija vairākas, bet TGF- β 1 seruma koncentrācijai atbilstošo vērtību skaits katrā no tām mazs, pārsvarā vieni vai divi pētāmie lielumi. Šī iemesla dēļ nebija iespējams salīdzināt TGF- β 1 seruma koncentrācijas pārmaiņas iekaisīgiem psoriāzes klīnisko variantiem, lietojot dažādas ārstēšanas metodes.

2 slimniekiem no 15 ar iekaisīgu psoriāzes gaitu TGF- β 1 koncentrācija serumā nedaudz pieauga. Pieaugums TGF- β 1 seruma koncentrācijai bija statistiski būtiski mazāks nekā kritums pārējiem slimniekiem ar iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem ($U=0$; $p=0,27$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Visiem slimniekiem, kam bija iekaisīgi psoriāzes klīniskie varianti, slimības gaita bija smaga (PASI 12-20) un ļoti smaga (PASI>20). PASI mazinājums divu nedēļu laikā iekaisīgi noritošiem klīniskiem variantiem bija 22,-80,3%. Salīdzinot ar tāda paša smaguma neizteikti iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem, iekaisīgas norises klīniskie varianti uzrādīja skaitliski lēnāku vidējo PASI procentuālo uzlabojumu, bet ne statistiski ticamu ($U=367,5$; $p=0,520$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Lai gan iepriekš visā psoriāzes slimnieku paraugkopā tika konstatēta statistiski ticama korelācija starp sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI procentuālo samazinājumu, palielināta sākotnējā TGF- β 1 koncentrācija serumā iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem neizraisīja ātrāku simptomu izzušanu, salīdzinot ar tāda paša smaguma iekaisīgiem psoriāzes klīniskiem variantiem. To apstiprināja arī korelācijas neesamība starp

sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI procentuālo samazinājumu ($p=0,988$; $r=0,003$).

Lai noskaidrotu, vai lokāli aplicējamā 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un betametazona dipropionāta kombinācija ārstēšanas gaitā ietekmē TGF- β 1 koncentrāciju serumā, 15 slimniekiem, kam bija neizteikti iekaisīgi psoriāzes klīniskie varianti ar ādas bojājuma apjomu $BSA \leq 10\%$, tika ordinēts iepriekš minētais līdzeklis, bet vēl 15 slimniekiem ar analogiska apjoma un iekaisuma pakāpes izsitumiem - kortikosteroīdus un salicilskābi saturošas ziedes. Psoriāzei specifiska sistēmiskā ārstēšana abu grupu slimniekiem netika ordinēta. Pirmajā grupā ietilpa 7 slimnieki ar plaukstu pēdu psoriāzi un 8 slimnieki ar vulgāro psoriāzi, otrā grupā - 15 pacienti ar vulgāro psoriāzi. 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga lokālas aplikācijas plaukstu pēdu formām nav patoģenētiski pamatotas, tādēļ tika izveidotas grupas ar neviendabīgu psoriāzes klīnisko variantu sadalījumu.

Sākotnējā TGF- β 1 koncentrācija serumā neizteikti iekaisīgiem norobežotiem ($BSA \leq 10\%$) psoriāzes klīniskiem variantiem neuzrādīja statistiski ticamu atšķirību ar TGF- β 1 koncentrāciju serumā kontrolgrupā, kur vidējā tās vērtība bija $28\ 882 \pm 1969,88$ pg/ml ($U=269,5$; $p=0,546$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*). Analizējot TGF- β 1 seruma koncentrācijas saistību ar psoriātiskā procesa norises smagumu neizteikti iekaisīgiem norobežotiem ($BSA \leq 10\%$) klīniskiem variantiem, netika konstatēta korelācija starp sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI ($p=0,230$; $r=-0,222$), BSA ($p=0,142$; $r=-0,274$), DLQI ($p=0,130$; $r=-0,283$) raksturlielumiem, kā arī ar PASI samazinājuma izteiktību ārstēšanas gaitā ($p=0,501$; $r=0,128$).

Pēc divu nedēļu ārstēšanas TGF- β 1 koncentrācija asins serumā neizteikti iekaisīgiem klīniskiem variantiem ar ādas bojājuma apjomu $BSA \leq 10\%$ bija $10\ 100$ pg/ml- $39\ 100$ pg/ml, vidējai vērtībai samazinoties līdz $26\ 800,0 \pm 1400,0$ pg/ml. Ārstēšanas gaitā sasniegtā TGF- β 1 koncentrācija serumā joprojām statistiski būtiski neatšķīrās no koncentrācijas kontrolgrupā ($U=254,5$; $p=0,368$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

Sākotnējā vidējā vērtība TGF- β 1 koncentrācijai asins serumā slimniekiem, kuri saņēma lokālā ārstēšanā 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un kortikosteroīda betametazona dipropionāta kombināciju, bija $28\ 587,0 \pm 2076,7$ pg/ml, bet slimniekiem, kam tika ordinētas vidēji stipras darbības kortikosteroīdu un

salicilskābes ziedes – $25\,740,0 \pm 2001,9$ pg/ml. Slimniekiem, kam bija ordinēta 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un kortikosteroīda betametazona dipropionāta kombinācija, tika novērots statistiski ticami lielāks PASI procentuālais samazinājums ($Z=-3,067$; $p=0,002$), salīdzinot ar pārējiem, kam tika ordinētas keratolītiskos salicilskābes un vidēji stipras darbības kortikosteroīdu ziedes (*Vilkoksona neparametriskais tests divām saistītām izlasēm*). Vidējā TGF- β 1 koncentrācijas serumā pēc divu nedēļu ārstēšanas slimniekiem, kam tika ordinēti lokālie kortikosteroīdu un salicilskābes līdzekļi, pieauga, sasniedzot vidējo vērtību $27753,3 \pm 1912,5$ pg/ml, bet slimniekiem, kam tika ordinēta 1,25-dihidroksi D3 vitamīna un kortikosteroīda betametazona propionāta kombinācija, mazinājās, sasniedzot vidējo vērtību $25\,846,7 \pm 2082,9$ pg/ml. Tika konstatēts diametrāli pretējs vidējās TGF- β 1 seruma koncentrācijas pieaugums abās grupās pēc dažādu lokāli aplicējamu līdzekļu lietošanas. TGF- β 1 koncentrācijas pārmaiņas serumā bija vērtējamas par statistiski ticamām, gan slimniekiem, kam lokālā ārstēšanā tika ordinēta kombinēts – 1,25-dihidroksi D3 vitamīna un kortikosteroīda betametazona propionāta preparāts ($Z=-3,409$; $p<0,001$), gan arī slimniekiem, kam tika ordinētas salicilskābes un vidēji stipras darbības kortikosteroīdu ziedes ($Z=-2,444$; $p<0,001$) (*Vilkoksona neparametriskais tests divām saistītām izlasēm*), bet ne nozīmīgas, lai ietekmētu kopējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā.

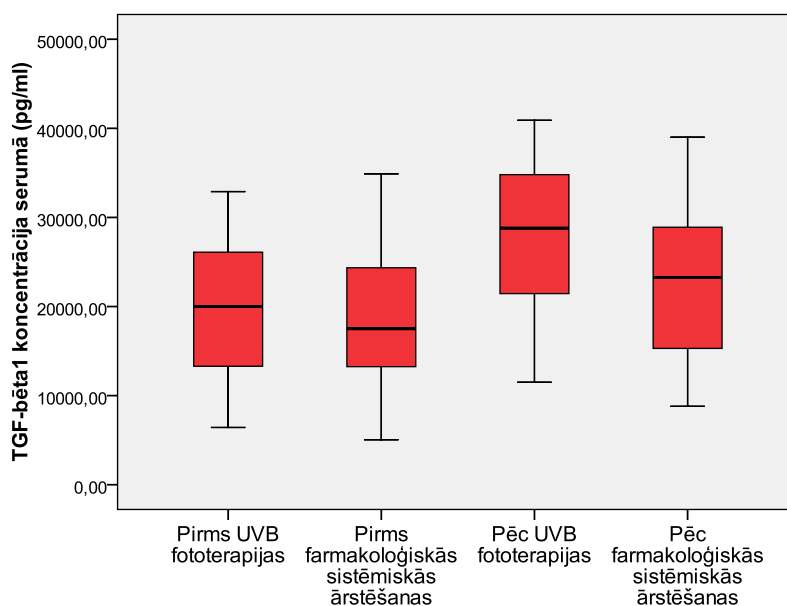
Lai noskaidrotu, vai fototerapijai un farmakoloģiskai sistēmiskai ārstēšanai ir atšķirīga ietekme uz TGF- β 1 koncentrācijas pārmaiņām serumā, 37 slimniekiem, kam tika konstatēti neizteikti iekaisīgi noritoši psoriāzes klīniskie varianti ar ādas bojājuma apjomu BSA<10%, tika ordinēta 311 nm šaura spektra UVB fototerapija, bet 18 slimniekiem - farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana ar metotreksātu.

Vidējā TGF- β 1 koncentrācija skaitliskā vērtība slimniekiem, kam tika konstatēti izplatītas psoriāzes (BSA>10%) neizteikti iekaisīgi klīniskie varianti bija $19\,668,44 \pm 1046,4$ pg/ml. Tā bija statistiski būtiski mazāka nekā kontrolgrupā ($U=238,5$; $p=<0,001$) (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*) un statistiski ticami apgrieztā veidā korelēja ar PASI ($r=-0,636$; $p<0,001$), BSA ($r=-0,613$; $p<0,001$), DLOI ($r=-0,555$; $p<0,001$) raksturlielumiem un PASI procentuālo samazinājumu ($r=0,507$; $p<0,001$). Pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa vidējā TGF- β 1 koncentrācija serumā sasniedza $26\,094,54 \pm 1187,0$ pg/ml un statistiski nozīmīgi

neatšķīrās no kontrolgrupas ($U=461$; $p=0,447$), kur tā bija $28\,882\text{pg/ml} \pm 1969,88\text{pg/ml}$.

Vidējā sākotnējā TGF- $\beta 1$ koncentrācija serumā slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju, bija $20\,325,8 \pm 1257,7\text{pg/ml}$, bet slimniekiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu – $18\,317,2 \pm 1892,7\text{pg/ml}$. Seruma TGF- $\beta 1$ seruma koncentrācija pieauga statistiski būtiski gan slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju ($Z=-5,103$; $p<0,001$), gan tiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu ($Z=-3,637$; $p<0,001$) (*Vilkoksona neparametriskais tests divām saistītām izlasēm*). Vidējā TGF- $\beta 1$ koncentrācija serumā pēc divu nedēļu ārstēšanas, pacientiem kas saņēma šaura spektra UVB fototerapiju bija $27\,778,4 \pm 1408,5\text{pg/ml}$, bet pacientiem kam tika ordinēta farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana – $22\,633,3 \pm 1998,2\text{pg/ml}$. Vidējais TGF- $\beta 1$ seruma koncentrācijas pieaugums pacientiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju, bija $25,4 \pm 1,6\%$, bet pacientiem, kas saņēma farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu – $20,4 \pm 2,7\%$. Pēc divu nedēļu ārstēšanas slimnieku grupā, kuriem tika ordinēta šaura spektra 311 nm UVB fototerapija, tika novērota statistiski būtiski lielāks TGF- $\beta 1$ koncentrācijas absolūtais ($U=165$; $p=0,003$) un procentuālais pieaugums ($U=217,5$; $p=0,038$) lielāka sasniegtā TGF- $\beta 1$ koncentrācija serumā ($U=222,5$; $p=0,044$) un krasāks PASI samazinājums ($U=217,5$; $p=0,038$), salīdzinot ar tiem slimniekiem, kam bija ordinēta farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana (*Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm*).

11.3.6. attēls
TGF- $\beta 1$
koncentrācijas
pārmaiņas serumā,
ja BSA>10%



12. Pētījuma rezultātu apspriešana.

Mainīta TGF- β 1 un EGF producēšana izjauc normālos šūnu proliferācijas kontroles mehānismus, kas kļūst par patoģenētisko cēloni daudzām slimībām. Nereti intracelulāro signālu pārvades vai gēnu aktivācijas laikā minētie augšanas faktori mijiedarbojas un nomāc viens otra efektus, būtiski ietekmējot slimības patoģenētisko iznākumu.

EGF koncentrāciju serumā tika noteikta 100 psoriāzes slimniekiem 18-65 gadu vecumā. Tā kā palielinātu EGF koncentrāciju serumā varēja izraisīt arī involutīvās pārmaiņas asinsvados, pētījumā iekļauto slimnieku vecuma augšējā robeža tika noteikta 65 gadi. Atkarībā no vecuma, kad sākas pirmās psoriāzes izpausmes, tiek izdalīts viens vai otrs psoriāzes tips, kam ir atšķirīga norise un ģenētiskā ietekme. 60-65 gadi ir visbiežākais vecums, kad sākas 2. psoriāzes tipa klīniskās izpausmes.

Mūsu pētījumā psoriāzes slimniekiem tika konstatēta daudz augstāka EGF koncentrācija serumā, salīdzinot ar klīniski veselu indivīdu paraugkopu ($p < 0,001$). Ir pierādīts, ka pārmērīgi izstrādāts vai eksogēni ievadīts EGF izraisa psoriāzei raksturīgās pazīmes - hiperproliferāciju, akantozi, *rete ridges* elongāciju pat normālā epidermā, savukārt EGF receptoru bloķēšana izraisa psoriātisko pazīmju redukciju ādā (Kondo S. et al. 1990; Peus D. et al. 1997).

Lai gan pārmērīga EGF ekspresija epidermā izraisa aktivētu, hiperproliferatīvu un nepilnīgi diferencētu psoriāzei raksturīgu keratinocītu fenotipu, 47 slimniekiem no 100 EGF koncentrācija serumā mūsu pētījumā neatšķīrās no klīniski veselīem indivīdiem. Tās bija praktiski visas EGF seruma koncentrācijas vērtības, kas atbilda viegli noritošai psoriāzei ($PASI \leq 7$), un vairums lielumu, kas atbilda vidēji smagai psoriāzei ($PASI 7-12$).

Sākotnēji vērtējot visā slimnieku paraugkopā EGF seruma koncentrācijas saistību ar psoriāzes norises smaguma raksturlielumiem - PASI, BSA, DLQI- tika iegūtas statistiski ticamas korelācijas pazīmes ([PASI $p < 0,01$; $r = 0,444$]; [BSA $p < 0,01$; $r = 0,439$]; [DLQI $p < 0,01$; $r = 0,366$]. Tas savukārt bija pretrunā ar iepriekš iegūtajiem datiem par vienādu EGF koncentrāciju asins serumā izteikti smagas ($PASI 12-20$) un smagas ($PASI > 20$) psoriāzes gadījumā.

Vērtējot to pašu raksturlielumu - PASI, BSA, DLQI - sakarību ar EGF seruma koncentrāciju divās dažādās slimnieku grupas ar atšķirīgu psoriāzes izplatību un smaguma pakāpi (attiecīgi BSA $\leq 10\%$ un $> 10\%$) atsevišķi, iepriekš iegūtie

korelācijas dati bija mēnīgi. Korelācijas šķietamību radīja nemainīta EGF seruma koncentrācija lielumi vieglas psoriāzes gadījumā un paaugstināta EGF koncentrācija serumā smagas psoriāzes gadījumā. Jo augstāka psoriāzes smaguma pakāpe, jo lielāks to vērtību skaits EGF koncentrācijai serumā, kas pārsniedza EGF seruma koncentrācijas maksimālo vērtību kontrolgrupā. Ļoti straujš vidējās EGF seruma koncentrācijas pieaugums un tās virsnormas vērtību skaita palielinājums tika novērots, sasniedzot smagu psoriāzes norisi (PASI 12-20). Tas liecina, ka EGF koncentrācija serumā pieaug tikai pietiekami smagas un izplatītas psoriāzes gadījumā. Izteikti smagas psoriāzes gadījumā (PASI >20) vēl lielāks EGF seruma koncentrācijas pieaugums netika novērots. Vieglas psoriāzes gadījumā (PASI ≤7) izsitumu apjoms nepārsniedz 3% no kopējās ķermeņa ādas virsmas. Šāda neliela ādas bojājuma gadījumā palielināta EGF ekspresija izsitumu apvidū neietekmēja tā koncentrāciju serumā. Mūsu pētījumā seruma EGF koncentrāciju pieaugums tika novērots, sākot ar vidēji smagu psoriāzes gaitu, kas atbilst 10% izsitumu apjoma.

Viens no EGF audu un attiecīgi arī seruma koncentrācijas regulējošiem faktoriem ir ADAM metaloproteināzes. Psoriātisko izsitumu apvidū hiperproliferatīvi aktivēti keratinocīti producē veselu virkni ar iekaisumu saistītu molekulu, kuru ietekmē ADAM metaloproteināžu daudzums pieaug. ADAM metaloproteināzes, izraisot EGF aktīvās formas atšķelšanu no šūnu virsmas, palielina tās koncentrāciju audos un attiecīgi arī asinīs (*Shilo B. Z.* 2005). Tikai samērā izplatīta ādas bojājuma gadījumā izdalīto ADAM metaloproteināžu daudzums ir pietiekams, lai tiktu ietekmēta EGF koncentrācija arī serumā. Tas savukārt pamato būtisku EGF koncentrācijas pieaugumu serumā tikai pietiekami smagas psoriāzes gadījumā mūsu pētījuma dalībniekiem.

Salīdzinot savstarpēji eksudatīvās, pilienvēda, plaukstu pēdu, pustulozās un vulgāras psoriāzes klīniskos variantus, tika konstatēts, ka konkrētam psoriāzes klīniskam variantam nav tiešas ietekmes uz EGF koncentrāciju serumā. No pārējām psoriāzes formām EGF koncentrācija serumā statistiski būtiski ($p < 0,05$) atšķīrās tikai plaukstu pēdu psoriāze. Bojājums izolētas plaukstu pēdu psoriāzes gadījumā atšķirībā no pārējiem klīniskiem variantiem vienmēr skar nelielus ādas laukumus, un tā PASI vērtība līdz ar to ir niecīga. Mūsu pētījumā tika konstatēts, ka EGF koncentrācija serumā nemainās vieglas psoriāzes gadījumā, tāpēc statistiski ticama mazāka EGF koncentrācija serumā plaukstu pēdu psoriāzes gadījumā skaidrojama ar nelielo

izsitumu izplatību un no tās izrietošām tikai lokālas nozīmes patoimūnām reakcijām ādā.

EGF koncentrāciju serumā neietekmēja arī psoriātiskā artrīta esamība ($U=673$; $p=0,396$). Vairākos pētījumos pierādīta saikne starp psoriātiskā artrīta biežumu un atsevišķu citokīnu VEGF, TNF- α gēnu polimorfismu. Noteiktu polimorfu alēļu esamība nosaka mainītu šo citokīnu producēšanu, kas izraisa psoriātiskam artrītam raksturīgās patoimūnās iekaisuma reakcijas. Zinātniskajā literatūrā līdz šim nav aprakstīti EGF polimorfisma varianti, kuru esamība būtu saistāma ar psoriātisko artrītu (*Butt C. et al. 2007*). Savukārt EGFR antivielu lietderīgums pierādīts, ārstējot reimatoīdo artrītu (*Sullivan T. et al. 2010*).

Nemainīta EGF koncentrācija serumā mūsu pētījumā psoriātiskā artrīta gadījumā, salīdzinot ar ādas formām, liecina par citu iekaisuma izraisīto faktoru lielāku nozīmi šīs slimības izraisīta locītavu bojājuma attīstībā. Tomēr nevar izslēgt psoriāzes ādās formai identiskus vai līdzīgus cēloņus, kuru ietekmes dēļ netika novērota korelācija EGF koncentrācijai serumā ar slimības smagumu. Nepieciešami turpmāki imūnhistoķīmiski pētījumi, nosakot EGF arī locītavu audos, lai pilnvērtīgi vērtētu tā nozīmi psoriātiskā artrīta patogēnēzē. Patomorfoloģiski psoriātiskais artrīts līdzinās pārmaiņām ādā psoriāzes gadījumā. Tam raksturīga sinovija klājošo šūnu un asinsvadu endotēlija proliferācija, ko pavadā iekaisuma šūnu infiltrāts locītavu apvalkā un stromā. EGF un tā receptoru ekspresijas līmenis skrimšļaudos un sinovija šķīdumā samērā augsts ir arī klīniski veselās locītavās (*Lui K.E. et al. 2002*; *Satoh K. et al. 2001*). Tomēr tā nozīmei hroniski iekaisīgu slimību attīstībā izzināta nepilnīgi. *In vitro* pētījumi liecina, ka EGF viens pats spēj izraisīt ciklooksigenāzes 2 un prostoglandīna E producēšanu, kas rezultējas erozīvu skrimšļa bojājumu (*Huh Y. H. et al. 2003*). Lai gan ļoti spēcīgi COX2 un PGE ierosinātāji psoriātiskā artrīta gadījumā ir arī TNF- α un IL-1 (*Bingham C.O. et al. 2002*).

Konstatēts, ka noteiktos hroniska artrīta attīstības posmos EGF klātie ne pastiprina citu iekaisuma mediatoru, piemēram VEGF un TNF- α darbību. (*Butt C. et al. 2007*; *Klooster A. R. et al. 2005*).

Līdzīgs pētījums, nosakot EGF koncentrāciju psoriāzes slimnieku serumā ir veikts iepriekš Ķīnā, kur iegūti rezultāti ir līdzīgi mūsējiem. Analogiski mūsu pētījumam psoriāzes slimniekiem tika konstatēta krietni palielināta EGF koncentrācija serumā, salīdzinot ar klīniski veselīgiem indivīdiem, korelācijas neesamība starp EGF koncentrāciju serumā un PASI, kā arī samērā augstas EGF koncentrācijas

saglabāšanās, sasniedzot zināmu ārstniecisko rezultātu (*Ma L. .L. et al.* 2008). Jāatzīmē, ka viņu pētījumā EGF pārmaiņas serumā tika vērtētas netradicionālo ārstēšanas metožu ietekmē, kam ir mazāka efektivitāte nekā ierastiem psoriāzes ārstniecības līdzekļiem. Savukārt pētījumā iekļauto slimnieku bija nedaudz, tādēļ nebūtu iespējams salīdzināt EGF seruma koncentrācijas atšķirības dažādām ādas formām un artrīta gadījumā. Vienmēr ir būtiski vērtēt dažādu endogēnu faktoru ietekmi uz psoriāzes attīstību atšķirīgās populācijās. Piemēram, vairāku ar psoriāzes predispozīciju saistīti gēnu polimorfiskie varianti ir sastopami ļoti noslēgtā populācijā, kas ietver nelielas etniskās grupas vai pat atsevišķas radniecīgas ģimenes (*Bowcock A. M. et al.* 2005).

Pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa vidējā EGF koncentrācija serumā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā mazinājās, bet saglabājās statistiski ticami augsta, salīdzinot ar klīniski veselīgiem indivīdiem ($U=110,5$ $p<0,001$). Ilgstoša EGFR atbilstošo ligandu pārmērīga izstrāde psoriāzes gadījumā ir viens no faktoriem, kas veicina EGFR ekspresiju audos. Nepārtraukta un pārmērīga ligandu iedarbība izraisa EGFR kināzes domēna noturīgu autokrīnu stimulāciju, kas rezultējas ar pastiprinātu receptora signālu aktivitāti un psoriāzes attīstībai labvēlīgu gēnu ekspresijas palielināšanos (*King L. E et al.* 1990; *Hansen L. A. et al.* 2002). Veselā ādā EGFR pārsvarā atrodas bazālā slānī, kur notiek keratinocītu dalīšanās. Psoriātiskā epidermā EGF receptori pastiprināti ekspresējas atbilstoši keratinocītu patoloģiskas proliferācijas lokusiem, bet slimībai regresējot, EGF receptoru daudzums normalizējas. Konstatēts, ka EGFR ekspresija notiek jau pirms psoriātiskā procesa klīnisko un patohistoloģisko pazīmju izveidošanās, kas liecina tieši par EGF receptoru nozīmi psoriāzei raksturīgā epidermas fenotipa izveidē (*Higashiyama M. et al.* 1994).

Lai gan EGF veicina psoriāzei raksturīgo īpatnību attīstību epidermā, tā ekspresijas pieaugums ir kompensatoriska atbildes reakcija EGF receptora daudzuma palielinājumam un aktivācijai, ko ierosina pārējo ligandu TGF- α , amfiregulīna pārmērība. Psoriāzes patoģenēzē iesaistītie pārējie EGF saimes pārstāvji - amfiregulīns un TGF- α daudz spēcīgāki keratinocītu proliferācijas veicinātāji nekā EGF (*Piepkorn M.* 1998; *Miller L. S. et al.* 2005; *Tomic-Canic M. et al.* 1998).. Izteikts EGF ekspresijas pieaugums psoriāzes gadījumā kavē pārējo ligandu piekļuvi receptoriem, kā rezultātā tiek reducēts EGF receptoru skaits, un mazināta tā ligandu, galvenokārt TGF- α un amfiregulīna nelabvēlīgā ietekme uz keratinocītiem (*Roepstorff K. et al.* 2009; *Dikic I.* 2003, *Aki Y. et al.* 2008).

Pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa tikai ar lokāli aplicējamiem līdzekļiem EGF koncentrācija norobežotas psoriāzes ($BSA \leq 10\%$) pacientu serumā nedaudz mazinājās ($p < 0,001$; $Z = -2,383$). Tomēr EGF koncentrācijas seruma pārmaiņas bija vērtējamas par mazbūtiskām, jo saglabājās tās vienlīdzīgums ar kontrolgrupu ($p = 0,816$; $U = 249,5$).

EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā norobežotas psoriāzes ($BSA \leq 10\%$) slimniekiem variēja no 36% pieaugumam līdz 5% mazinājumam. Ļoti niecīgs EGF koncentrācijas pieaugums (5,0-1,5%) serumā vai pat neliels samazinājums (1,5%) bija pacientiem ar mazāku sākotnēju PASI vērtību. Tas skaidrojams ar to, ka maza apjoma izsitumu gadījumos. EGF koncentrācija serumā netiek ietekmēta vispār. Niecīgās EGF seruma koncentrācijas pārmaiņas svārstības vienā vai otrā virzienā divu nedēļu periodā maza PASI gadījumā bija saistāmas ar fizioloģiskām norisēm, nevis ar lietoto ārstniecības līdzekļu ietekmi. Lai gan EGF seruma koncentrācijas pārmaiņas norobežotas psoriāzes ($BSA \leq 10\%$) slimniekiem bija atšķirīgas pie dažādiem PASI lielumiem, statistiski nozīmīga starpība EGF seruma koncentrācijai pēc 2 nedēļu ārstēšanas netika iegūta. Tas noliedza jebkādu patogēnētisku saikni starp atšķirīgajām EGF seruma koncentrācijas pārmaiņām norobežotas psoriāzes ($BSA \leq 10\%$) slimniekiem.

Izplatītas psoriāzes slimniekiem ($BSA > 10\%$) sākotnējā EGF koncentrācija asins serumā statistiski būtiski pārsniedza tās līmeni kontrolgrupā ($U = 109,5$; $p < 0,001$). Ņemot vērā vadlīniju ieteikumus psoriāzes terapijā, izplatītas psoriāzes slimniekiem ($BSA > 10\%$) papildus lokāli aplicējamiem līdzekļiem tika ordinēta sistēmiska ārstēšana. Vienai daļai slimnieku tika ordinēta šaura spektra 311 nm UVB fototerapija, otrai – metotreksāts *per os*, vidēji 15-20 mg nedēļā. Mūsu pētījumā šaura spektra 311 nm UVB fototerapija bija efektīvāka psoriāzes ārstēšanā nekā sistēmiski *per os* lietots farmakoloģiskais līdzeklis - metotreksāts. Vairāki klīniskie pētījumi pierādījuši, ka šaura spektra 311 nm UVB fototerapija nodrošina ātrāku slimības remisiju nekā psoriāzei atbilstošas metotreksāta devas lietošana. UV starojuma ietekmē EGF koncentrācija audos veseliem indivīdiem palielinās. *In vitro* UVB deva 20 mJ/cm² stipri samazina EGF piesaisti receptoram (Oksvold. M. P. et al. 2004). UVB starojuma ietekmē notiek arī EGF virsmas receptora ieslēgšana šūnas iekšienē un īslaicīga tā saplūšana ar endosomām, pilnībā izolējot receptoru no to ligandiem (Roepstorff K. et al. 2009). Šo ietekmju dēļ ar receptoru nesaistītā EGF koncentrācija audos pieaug. Pretēji teorētiski gaidāmajam rezultātam mūsu pētījumā UVB šaura

spektra 311 nm fototerapijai un farmakoloģiskai sistēmiskai ārstēšanai nebija atšķirīga ietekme attiecībā uz EGF koncentrācijas pārmaiņām serumā ($U=886$; $p=0,947$), kaut gan PASI procentuālais un absolūtais samazinājums abās grupās tika bija atšķirīgs ($U=376$, $p=0,030$). Metotreksāts sekmē ādā proliferējošu limfocītu apoptozi. Skarot 95% no ādā esošajiem limfocītiem, jūtami mazinās EGFR aktivējošo citokīnu TNF- α un IFN- γ izdale. Reducējoties aktivēto EGFR skaitam, EGF kompensatoriskā darbība nav vairs nepieciešama, un tā daudzums audos un serumā krītas. Arī UVB fototerapijas rezultātā mazinās ādā proliferējošo limfocītu skaits, kam seko EGFR un attiecīgi EGF daudzuma nomākums. EGF seruma koncentrācijas maiņas vienlīdzība šaura spektra 311 nm UVB fototerapijas un metotreksāta ietekmē skaidrojama drīzāk ar korelācijas neesamību starp EGF seruma koncentrāciju un psoriāzes smaguma raksturlielumiem, nevis ar šo ārstēšanas metožu vienlīdzīgo darbību uz šī citokīna daudzumu.

6 slimniekiem izplatītas psoriāzes (BSA>10%) gadījumā EGF seruma koncentrācijas procentuālās pārmaiņas bija atšķirīgas no pārējiem un bija vērtējamas kā izteikti minimālas, jo tās variēja tikai no 2,6% pieauguma līdz 3,1% samazinājumam. Šiem slimniekiem konstatējām lēnāku PASI mazināšanos ($U=91$; $p=0,008$) un lielāku EGF koncentrāciju serumā ($U=69,5$; $p=0,008$) pēc ārstēšanas, salīdzinot ar pārējiem slimniekiem, kam EGF seruma koncentrācijas procentuālais kritums variēja no 7,2-32,4%. Jāatzīmē, ka korelācija starp sākotnējo EGF koncentrāciju serumā un PASI iepriekš netika konstatēta.

Nemot vērā EGF kompensatorisko ietekmi uz aktivētu EGF receptora skaita mazināšanu, ilgstoši augstas un nemainīga tā koncentrācijas saglabāšanās serumā lielā mērā saistāmā arī ar pastiprinātu, noturīgu, nepārtrauktu EGFR stimulāciju audos, ko izraisa pārējie EGFR ligandi un arī iekaisuma citokīni. Tieši šis moments ir uzskatāms par noteicošo nemainīgai EGF koncentrācijai serumā mūsu pētījuma slimniekiem. Konstatēts, ka EGF un īpaši tā receptora daudzums pieaug, palielinoties psoriāzes patogēnēzē iesaistīto citokīnu - TNF- α un IFN- γ daudzumam (*Hamburger A. W. et al. 1991; Uribe J. M. et al. 2004; Schmiegels W. et al. 1993*). Paaugstināta un noturīga EGF koncentrācija serumā, kas tika konstatēta mūsu pētījumā, varēja būt saistīta arī ar citu citokīnu noteiktu polimorfisko alēļu variantu klātesamību, kas izraisa EGFR aktivāciju un no tā izrietošu kompensatorisku EGF daudzuma pieaugumu.

Fakts, ka EGF serumā ir pakļauts EGFR aktivācijas procesiem un tam radniecīgo pārējo ligandu daudzumam, kā arī iekaisumu regulējošo citokīnu izstrādei,

ir viens no cēloņiem, kas samazināja korelācijas iespējamību starp EGF koncentrāciju serumā un psoriāzes norises smagumu mūsu pētījumā.

Lai gan tika pierādīta palielināta EGF koncentrācija psoriāzes slimniekiem, to neietekmēja nedz noteikts minētās slimības klīniskais variants, nedz pavadošs locītavu bojājums. Ņemot vērā EGF ietekmi uz EGFR skaita mazināšanos, tā kompensatoriskais ekspresijas pieaugums psoriāzes gadījumā var būt kā indikators EGFR aktivācijas izteiktībai un pārējo ligandu daudzuma palielinājumam. Savukārt ilgstoši nemainīgas EGF koncentrācijas saglabāšanās serumā, ko novērojām mūsu pētījumā nelielam skaitam psoriāzes slimnieku var liecināt par noturīgu EGFR stimulāciju, kam iemesls ir EGFR aktivējošo iekaisumu izraisošo citokīnu un augšanas faktoru pārmērīga producēšana. EGF seruma koncentrācijas izvērtēšana dinamikā ārstēšanas gaitā ļautu novērtēt EGFR aktivācijas izteiktību un tā nosacīto patoģenētisko procesu intensitāti. Tomēr, lai apstiprinātu šo hipotēzi, nepieciešami tālāki sarežģītāki imūnhistoķīmiski pētījumi EGFR kināžu identificēšanai ar vienlaicīgu EGF, un vēlams arī Th1 grupas citokīnu TNF- α , IFN- γ noteikšanu serumā un audos. Ja prospektīvi pētījumi apstiprinās EGFR bloķēšanas lietderību psoriāzes ārstēšanā, EGF koncentrācijas līmeņa noteikšana asinīs būtu pielietojama, lai prognozētu EGFR inhibitoru efektivitāti un vērtētu slimnieku atbilstību šim terapijas veidam.

TGF- β 1 normālā ādā ietekmē gan ādas imūnās sistēmas aktivāciju, gan kontrolē keratinocītu proliferāciju un diferenciāciju (*Dennler K. et al. 2002*). Tomēr par tā darbības patoģenētiskiem mehānismiem psoriāzes gadījumā zinātniskajā literatūrā joprojām ir visai pretrunīgi fakti. Patohistoloģiskās un bioķīmiskās pārmaiņas psoriātiskā ādā, kā arī lielākā daļa noviržu imūnsistēmas darbībā līdzinās tiem patoģenētiskiem procesiem, ko novēro eksperimentālos transgēnu dzīvnieku modeļos un specializētās šūnu kultūrās TGF- β 1 deficīta gadījumā (*Glick A. B. et al. 2008; Sellheyer K. et al. 1993; Ten Dijke P. et al. 2002*).

TGF- β 1 koncentrācija serumā tika noteikta 100 slimniekiem ar dažādām psoriāzes formām un atšķirīgām šīs slimības smaguma pakāpēm, kā arī 20 klīniski veseliem indivīdiem. Vidējā TGF- β 1 koncentrācija serumā slimniekiem ar psoriāzi skaitliski bija mazāka nekā kontrolgrupā, bet ne statistiski ticami ($p=0,474$; $t=1,9$; $df=118$). TGF- β 1 koncentrācijas vērtību variācijas, salīdzinot ar klīniski veseliem indivīdiem variēja plašākā amplitūdā nekā kontrolgrupā, turklāt abos virzienos.

Nemot vērā varbūtību sakarības, parasti abpusēji palielināta vērtību amplitūda vienā no salīdzināmām izlasēm saistāma ar krasi atšķirīgu iekļauto indivīdu skaitu vai arī ar kļūdainu pētāmās pazīmes vērtību atlasī (U. Teibe 2001). Tomēr analizējot TGF- β 1 koncentrāciju serumā detalizētāk, katram psoriāzes klīniskajiem variantam atsevišķi, tika konstatēta statistiski pārliecinoša ($p < 0,05$) zemāka TGF- β 1 koncentrācija serumā slimniekiem ar vulgāro, plaukstu pēdu un pilienveida psoriāzi salīdzinot ar kontrolgrupu. Savukārt slimniekiem ar pustulozo un eksudatīvo psoriāzi TGF- β 1 koncentrācija serumā bija statistiski ticami lielāka ($p < 0,05$) nekā kontrolgrupā.

TGF- β 1 īpatnība ir ļoti daudzveidīga iedarbība uz vienu un to pašu šūnas tipu, kas bieži var būt pat diametrāli pretēji vērsta. Šis mehānisms nereti kļūst par cēloni atšķirīgiem TGF- β 1 efektiem dažāda rakstura iekaisuma gadījumos. TGF- β 1 izraisa un veicina akūtu iekaisumu, bet hroniska iekaisuma gadījumā šim citokīnam ir inhibējoša nozīme (Glick A. B. et al. 2008).

Pustulozai un eksudatīvai psoriāzei ir kopīga izteikti iekaisīga gaita, kas izpaužas gan ar vispārējā stāvokļa traucējumiem, gan ar spilgtu ādas iekaisumu. Statistiski ticami biežāk nekā citām psoriāzes formām šiem klīniskiem variantiem konstatē palielinātus klīniski laboratoros vispārējā iekaisuma raksturlielumus - EGĀ un augstāku CRP līmeni asinīs. Statistiski ticama CRP ($U=186$; $p < 0,001$) un EGĀ ($U=246$; $p < 0,001$) atšķirība psoriāzes eksudatīvam un pustulozam variantam tika novērota arī mūsu pētījumā. Vulgāri, pilienveida un plaukstu pēdu psoriāzei izteiktas vispārējā iekaisuma izpausmes nav raksturīgas. Izpausmes ādā eksudatīvās un pustulozās psoriāzes gadījumā pēc visām pazīmēm atbilst akūtam iekaisumam. Vulgārās un pilienveida psoriāzes gadījumos, ja nav ļoti smaga slimības gaita, iekaisums veidojas daudz gausāk. (Griffin T. D. et al. 1988).

Konstatēts, ka TGF- β 1 koncentrācija serumā pieaug citu izteikti iekaisīgu procesu gadījumā – ja ir bakteriālas vai vīrusu dabas infekcija, septisks stāvoklis, kā autoimūnās kaites, kas norit ar spēcīgu iekaisumu, piemēram Krona slimība un reimatiskais drudzis (Stadnicki A. et al. 2009; Pancewicz S. A. et al. 2008; Torre D. et al. 2000, Scarpa M. et al. 2009; Jingwu X. et al. 2000; Havlir D. V. et al. 2001 Briassoulis G. et al. 2007). Palielināta TGF- β 1 koncentrācija asins serumā mūsu pētījumā eksudatīvās un pustulozās psoriāzes pacientiem liecina par TGF- β 1 nozīmi iekaisuma reakciju ierosināšanā arī šīs slimības gadījumā.

In vivo veiktos pētījumos subkutāni ievadīts TGF- β 1 izraisa strauju leukocītu uzkrāšanos un granulācijas audu veidošanos injekcijas vietā klīniski veselām pelēm. TGF- β 1 ir noteicošais citokīns, kas regulē iekaisuma norisi tā sākuma un beigu posmā. Tieši no visām TGF- β izoformām TGF- β 1 ir visspēcīgāk izteiktas regulatoras īpašības (Roberts A. B. *et al.* 1986). Sākoties iekaisumam, TGF- β 1 ierosina neitrofilu, tuklo šūnu, monocītu, makrofāgu, CD4⁺ un CD8⁺ T limfocītu hemotaksi, kuras dēļ notiek proinflammatoro citokīnu atbrīvošanās (Adams D. H. *et al.* 1991; Wahl S. M. *et al.* 1987). Tieši pustulozai un eksudatīvai psoriāzei ir stipri izteikta visa veida leukocītu, īpaši polimorfnukleāro šūnu hemotakse un augsts proinflammatoro citokīnu līmenis asinīs (Griffin T. D. *et al.* 1988).

Palielināts TGF- β 1 daudzums izraisa strauju un krasu iekaisuma reakciju attīstību, bet nepietiekama TGF- β 1 izstrāde vai traucēta tā regulatora funkcija nosaka ilgstošu patogēna persistenci organismā, saglabājot ieilgušu noturīgu iekaisuma reakciju, ko novēro vairāku autoimūnu slimību gadījumos (Cerwenka A. *et al.* 1999). Lielai daļa autoimūnu slimību, pie kurām pieder sarkanā vilkēde, multiplā skleroze, Kawasaki un Šēgrēna sindromi izpaužas ar samazinātu TGF- β 1 koncentrāciju asins serumā (Lu L. Y. *et al.* 2004; Mieliauskaite D. *et al.* 2009; Caserta T. M. *et al.* 2004; Hammad A. M. *et al.* 2006; Matsubara T. *et al.* 1997; Mahon B. D. *et al.* 2003). Viens no cēloņiem samazinātai TGF- β 1 koncentrācijai serumā autoimūnu slimību gadījumā ir nepietiekama tā sintēze šūnās (Ohtsuka K. *et al.* 1999). Dzīvniekiem, kam mākslīgi tika izraisīts autoimūns - alerģisks encefalomyelīts vai kolagēna inducēts artrīts, tika atklāts, ka TGF- β 1 deficīts var veicināt Th1 limfocītu vadītu autoimūnu iekaisumu (Rubtsov Y. P. *et al.* 2007). Savukārt eksogēna TGF- β 1 ievadīšana gēnu terapijas veidā nodrošināja labvēlīgu ārstniecisko iznākumu vai aizkavēja slimības progresēšanu. Turklāt bez mākslīgas ietekmes konstitucionāli nosacīta palielināta TGF- β 1 producēšana korelē ar atveseļošanos no autoimūnām slimībām (Chen L. Z. *et al.* 1998).

Mūsu pētījumā statistiski ticama samazināta TGF- β 1 koncentrācija serumā tika konstatēta plauktu pēdu, vulgārās un pilienvēda psoriāzes gadījumā. Autoimūna izcelsme psoriāzei nav pierādīta, tomēr līdzīgi autoimūnām slimībām psoriāze izpaužas ar palielinātu NK šūnu un Th17 limfocītu daudzumu asinīs, Th1 limfocītu dominanci iekaisuma reakcijās, kā arī nepietiekamu Treg šūnu funkciju. Mazināts

TGF- β 1 daudzums ietekmē visus četrus iepriekš minētos T limfocītu tipus (*Prud'homme G. J. et al.* 2000; *Cameron A. L. et al.* 2003; *Lowes M. A. et al.* 2008).

Pilienvieda psoriāzes klīniskā manifestācija vairumā gadījumu saistīta ar β hemolītisko streptokoku rīkles infekciju. Šai gadījumā rīkles fibroblasti pastiprināti producē TGF- β 1, kas veicina α 5 β 1 integrīna sintēzi. Pēdējais nodrošina β hemolītisko streptokoku nokļūšanu šūnās un to intracellulāro persistenci (*McFadden J. P. et al.* 2009). Baktēriāla infekcija ir būtisks stimuls pastiprinātai TGF- β 1 sintēzei, kas nodrošina patogēnā mikroorganisma ātrāku izvadi no organisma (*Torre D. et al.* 2000). Tomēr TGF- β 1 koncentrācijai serumā pilienvieda psoriāzei netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība salīdzinot ar tādas paša smaguma neizteikti iekaisīgiem psoriāzes pārejiem klīniskajiem variantiem ($p=0,403$; $U=141,5$). Tas liecina par lokālas nozīmes TGF- β 1 ekspresijas pieaugumu, neietekmējot TGF- β 1 koncentrāciju serumā.

TGF- β 1 ir spēcīgs keratinocītu inhibitors un diferenciācijas regulators (*Sellheyer K. et al.* 1993). TGF- β 1 signāla trūkums ādā atbild par hiperproliferatīvu un nepilnīgi diferencētu keratinocītu fenotipu, kāds tieši konstatējams psoriātisko papulu apvidū (*Saltis J.* 1996; *Ravitz M. J.* 1997; *Mauviel A.* 2009; *Dahler A. L. et al.* 2009; *Pardali K. et al.* 2000). Likumsakarība, ka reducēts TGF- β 1 daudzums saistīts ar psoriāzei raksturīgo pazīmju attīstību, tika novērota arī mūsu pētījumā, nosakot tā līmeni serumā un salīdzinot to dažādām slimības smaguma pakāpēm. Visā psoriāzes slimnieku paraugkopā sākotnēji tika konstatēta statistiski varbūtēja ($p<0,01$) apgriezta korelācija starp TGF- β 1 koncentrāciju serumā un PASI, BSA, DQLI. Lai precizētu datus par iespējamo korelāciju, no analizējamās populācijas tika izslēgti slimnieki ar izteikti iekaisīgu psoriāzes norisi (eksudatīvā un pustulozā psoriāze), jo iepriekš tiem tika konstatēta palielināta TGF- β 1 koncentrācija serumā. Korelācijas kļūva ciešāka, bet iegūto datu ticamība palielinājās ($p<0,001$). Jāatzīmē, ka slimniekiem ar viegli norisošu psoriāzi ($PASI \leq 7$) TGF- β 1 koncentrācija asins serumā statistiski būtiski neatšķīrās ($p>0,05$) no kontrolgrupas. Šiem pacientiem netika konstatēta arī statistiski ticama ($p>0,05$) TGF- β 1 seruma koncentrācijas saistība ar psoriāzes aktivitātes un izplatības raksturlielumiem. Tas liecināja, ka TGF- β 1 koncentrācija serumā būtiski mainās tikai pietiekami izplatīta un smaga psoriātiskā ādas bojājuma gadījumā.

Ir konstatēts, ka psoriāzes skartos ādas apvidos kopējais TGF- β 1 daudzums ir nepietiekams, lai tiktu nomākta keratinocītu proliferācija. Viens no iemesliem ir reducēta TGF- β 1 izstrāde dermas fibroblastos. Normālā ādā dermas fibroblastu

secernētais TGF- β 1 parakrīnā veidā novērš keratinocītus pārmērīgu dalīšanos (*Oyama N. et al.* 2000).

Zinātniskajā literatūrā dati par TGF- β 1 nozīmi psoriātiskā epidermā ir visai pretrunīgi. Izsekot, vai samazinātu TGF- β 1 koncentrāciju serumā izraisa nepietiekama šā citokīna izstrāde ādā, ir visai problemātiski. No otras puses mazināta TGF- β 1 koncentrācija serumā varētu būt saistīta ar šā citokīna pārmērīgu patēriņu. Ņemot vērā šā citokīna daudzējādo darbību uz viena veida šūnas tipu, aktuāls paliek jautājums, cik lielā mērā un kurā slimības fāzē TGF- β 1 nosacītie mehānismi veicina psoriāzes attīstību ādas epidermā un cik lielā mērā novērš. Mūsu pētījumā lielāka TGF- β 1 koncentrācija asinīs neizteikti iekaisīgiem klīniskiem variantiem bija saistīta ar vieglāku psoriāzes norisi. Tomēr tas nav nepārprotams pierādījums šī citokīna kavējošai ietekmei uz psoriātisko procesu norisēm. Tik pat labi TGF- β 1 rezerves no asinīm var tik izmantotas psoriāzi veicinošu patogēnētisko mehānismu vajadzībām.

TGF- β 1 koncentrācija serumā psoriātiskā artrīta gadījumā bija statistiski ticami zemāka, salīdzinot ar pārējiem slimniekiem ($U=425$; $p=0,002$). Turklāt TGF- β 1 koncentrācijai serumā tika konstatēta statistiski ticama apgriezta korelācija ar iesaistīto locītavu skaitu ($p=0,036$; $r=-0,511$) un apjomu ($p=0,010$; $r=-0,670$). Zinātniskā literatūrā TGF- β 1 ietekme uz psoriātiskā artrīta attīstību aprakstīta kā veicinoša, kas savukārt šķietami ir pretrunā mūsu pētījumā konstatētiem faktiem par mazinātu tā koncentrāciju serumā. Veicinot citu augšanas faktoru un mediatoru izstrādi, TGF- β 1 netieši pastiprina skrimšļa audu destrukciju un čūlaini erozīvi bojājumu attīstību. Dažu autoimūnu slimību - reimatoīdā artrīta, sarkanās vilkēdes izraisīta locītavu bojājumu gadījumā gadījumos konstatēta palielināta TGF- β 1 ekspresija audos, pastāvot samazinātai tā koncentrācijai serumā (*Chu C. Q. et al.* 1991). Tas liecina, ka TGF- β 1 līmeņa pārmaiņas serumā ne vienmēr norit paralēli tā izstrādei audos.

Vērtējot TGF- β 1 nozīmi psoriātiskā artrīta patogēnētisko mehānismu attīstībā, un tā seruma koncentrācijas apgriezto korelāciju ar locītavu bojājuma apjomu, jāsecina, ka mazināta TGF- β 1 koncentrācija serumā saistāma ar pārmērīgu šā citokīna patēriņu. To apstiprina fakts, ka pēc divu nedēļu ārstēšanas TGF- β 1 koncentrācija serumā saglabājās statistiski pārliecinoši zemāka nekā slimniekiem ar psoriāzes ādas formu ($p=0,006$; $U=454$) un kontrolgrupā ($p=0,018$; $U=106,5$).

Pierimstot iekaisuma fāzei psoriātiskā artrīta gadījumā, sākas bojāto audu dzīšana, kas var ilgt vairākus mēnešus. TGF- β 1 ir svarīga nozīmīga loma kaulaudu atjaunošanās procesā to bojājuma gadījumos. *In vivo* pētījumos, ievadīts dzīvniekiem augšstilba kaulplēvē TGF- β 1, izraisa lokālu skrimšļa audu veidošanos, kuri strauji pārkaulojas. (Joyce M. E. et al. 1990).

Pēc divu nedēļu ārstēšanas vidējā TGF- β 1 koncentrācijai serumā neatšķīrās no kontrolgrupas. Pie tam TGF- β 1 seruma koncentrācija normalizējās gan slimniekiem, kam tika konstatēti neizteikti iekaisīgi psoriāzes klīniskie varianti, gan tiem, kam bija iekaisīgi psoriāzes klīniskie varianti. Pēdējiem TGF- β 1 koncentrācija asins serumā skaitliski bija nedaudz lielāka salīdzinot ar kontrolgrupu, bet ne statistiski nozīmīgi ($F=0,002$; $p=0,232$). Interesanti, ka TGF- β 1 seruma koncentrācija normalizējas samērā īsā periodā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā, kaut gan PASI vērtība pētāmajā populācijā saglabājās no 0,2 līdz 58,5 ballēm. Šāda samērā strauja TGF- β 1 seruma koncentrācijas normalizācija liecina drīzāk par šī citokīna regulatoro nozīmi psoriāzes patoģenēzē, nevis par tā nozīmi slimības izraisīšanā. Psoriāzi izraisošiem patoimūnajiem mehānismiem pierimstot, TGF- β 1 regulatorā nozīme vairs nav nepieciešama. TGF- β 1 regulatoro nozīmi arī apliecina statistiski ticama saistība ($p<0,001$; $r=0,444$) starp tā sākotnējo koncentrāciju serumā un klīnisko izpausmju redukcijas pakāpi vulgārās un pilienvēda un plaukstu pēdu psoriāzei. Augstāka TGF- β 1 koncentrācija serumā bija saistīta ar straujāku remisijas iestāšanos, bet ne izteikti iekaisīgi norisošiem psoriāzes klīniskiem variantiem ($p=0,988$; $r=0,003$). Sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā var ietekmēt apstākļi, cik intensīvi šis citokīns tiek iekļauts psoriāzes patoģenēzes procesos. Jo smagāka psoriāzes gaita, jo spēcīgākas ir patoģenētiskās novirzes ādā, kam seko intensīvāka TGF- β 1 iekļaušana psoriāzes imunopatoģenētisko mehānismu regulācijā. Tas savukārt pamato mazāku sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā smagi noritošas psoriāzes gadījumā, un augstāku - vieglākas norises gadījumā. Tādējādi slimības uzliesmojuma periodā sākotnējais TGF- β 1 līmenis serumā netieši atspoguļo psoriāzi izraisošo imūnpatoģenētisko mehānismu intensitāti, kas nosaka šī citokīna patēriņu un mobilizēšanu no asins trombocītos uzkrātajām rezervēm. Tas izskaidro faktu, kādēļ eksudatīvo un pustulozo formu gadījumā, kam tika konstatēta statistiski ticama augstāka TGF- β 1 koncentrācija serumā, netika novērota vieglāka slimības gaita un ātrāka remisijas iestāšanās.

Slimniekiem ar norobežotu psoriāzi ($BSA \leq 10\%$) ordinējot lokāli aplicējamo līdzekļi: 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un betametazona dipropionāta kombināciju 1.grupai un kortikosteroīdu un salicilskābes ziedes - 2.grupai, lielāks PASI kritums tika novērots tiem slimniekiem, kas ārstēšanā saņēma 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un betametazona dipropionāta kombināciju ($Z = -3,067$; $p = 0,002$). Vērtējot 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un betametazona dipropionāta kombinācijas ietekmi uz TGF- $\beta 1$ daudzumu serumā, tas uzrādīja statistiski pārliecinošu ($Z = -3,408$; $p < 0,001$) lielāku iedarbīgumu, nekā kortikosteroīdu un salicilskābes ziedes. Fakts, ka TGF- $\beta 1$ koncentrācija serumā 1,25-pēc dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un betametazona dipropionāta kombinācijas aplikācijas pretēji gadāmajiem rezultātiem nevis palielinājās, bet mazinājās vēl vairāk, skaidrojams ar to, ka D vitamīns un tā analogi izraisa pārsvarā TGF- $\beta 1$ aktivāciju un mobilizāciju audos, bet neietekmē tā sintēzi. Pārmaiņas vērtējamas par minimālām, jo TGF- $\beta 1$ koncentrācijai serumā ne ārstēšanas sākumā, ne beigās nebija statistiski ticamas atšķirības ($p > 0,50$), salīdzinot ar kontrolgrupu, tomēr tās atspoguļo D vitamīna un tā analogu iedarbības veidu, panākot psoriāzes klīnisko simptomu regresu. Epidermā uzkrātā latentā TGF- $\beta 1$ forma var tikt aktivēta pārāk liela patēriņa vai nepietiekamas sintēzes gadījumā. Atveseļošanās gaitā TGF- $\beta 1$ var tikt intensīvi iesaistīts organisma homeostāzes uzturēšanā un tā daudzums serumā var mazināties. Tādējādi TGF- $\beta 1$ koncentrācijas mazināšanās serumā, kaut arī neliela, var radīt nepareizu priekšstatu par šā citokīna daudzuma mazināšanos arī audos.

Slimniekiem ar izplatītu psoriāzi ($BSA > 10\%$) tika konstatēta statistiski ticama samazināta sākotnējā TGF- $\beta 1$ koncentrācija asins serumā, salīdzinot ar kontrolgrupu ($U = 238,5$; $p = 0,001$). Ordinējot sistēmisku ārstēšanu papildus lokāli aplicējamiem līdzekļiem, šaura spektra 31 nm UVB fototerapija bija statistiski pārliecinoši efektīvāka par *per os* lietotu psoriāzei atbilstošas devas (15-20 mg nedēļā) metotreksātu. Šaura spektra 31 nm UVB fototerapijai tika konstatēts arī statistiski ticams lielāks absolūtais ($U = 165$; $p = 0,003$) un procentuālais ($U = 217,5$; $p = 0,038$) TGF- $\beta 1$ koncentrācijas pieaugums serumā, salīdzinot ar pārējiem slimniekiem, kam sistēmiskajā ārstēšanā tika ordinēts metotreksāts *per os*. UV starojums ādā penetrē līdz epidermai un dermas pašam virsējam robežslānim, kur ietekmē galvenokārt keratinocītus un epidermas Langerhansa šūnas, neskarot dziļākos ādas slāņus un zem tiem esošās struktūras (*Gamblicher T. et al. 2005*). Tādēļ TGF- $\beta 1$ koncentrācijas

pieaugums serumā slimniekiem, kas saņēma šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju, lielā mērā saistāms ar UV staru stimulētu TGF- β 1 izstrādes pastiprināšanos ādā, nevis ar to primāru pieaugumu asinīs. Sākotnējs TGF- β 1 pieaugums ādā izraisa tālāku tā koncentrācijas palielināšanos asinīs, kur tiek veidots minētā citokīna rezervuārs. Izteiktāka PASI uzlabojuma saistība ar lielāku TGF- β 1 koncentrācijas pieaugumu serumā, liecina, ka UVB stimulēta TGF- β 1 izstrāde ādā ir viens no patogēnētiskiem mehānismiem, caur kuru UVB fototerapija veicina remisiju psoriāzes slimniekiem.

TGF- β 1 iekaisuma reakcijas var gan aktivēt, gan arī nomākt, stimulējot vai kavējot dažādu imūno šūnu darbību. Tieši vienas vai otras ietekmes pārsvars nosaka slimības klīnisko simptomu attīstību un izteiktību psoriāzes gadījumā. TGF- β 1 darbības rezultāts ir stingri pakļauts citu iekaisumu mediatoru darbībai un to izstrādājam daudzumam (*Letterio J. J. et al. 1998*). Tādējādi mainīts citokīnu balanss var izraisīt atšķirīgus TGF- β 1 regulētos darbības mehānismus. TGF- β 1 sintēzi un aktivitāti mazina Th1 izdalītie citokīni (*Ulloa L. et al. 1999; Bitzer M. et al. 2000*). To ietekmē TGF- β 1 daudzums var būt mainīts ne tikai ādā, bet arī asinīs. Daudzu Th1 grupas citokīnu izstrāde korelē ar psoriāzes smagumu (*Arican O. et al. 2005*). Tas savukārt var būt viens no iemesliem, kāpēc smagāka psoriāzes gaita izpaužas ar mazāku TGF- β 1 koncentrāciju serumā mūsu pētījumā.

Vērtējot pētījumā TGF- β 1 koncentrāciju serumā dažādiem psoriāzes klīniskiem variantiem un smaguma pakāpēm, konstatēts, ka TGF- β 1 nepieder pie tiem citokīniem, kuru mainīta izstrāde ir pamats psoriāzes imūnpatoģenētisko mehānismu attīstībai. Psoriāzes ādas formu gadījumā TGF- β 1 ietekme vērtējama drīzāk par regulatoru. Par to liecina nevienlīdzīga TGF- β 1 koncentrācija serumā atšķirīgiem psoriāzes klīniskajiem variantiem pie vienādām slimības smaguma pakāpēm, ātra tās normalizēšanās atveseļošanās gaitā pie daļējas klīnisko simptomu saglabāšanās un, visbeidzot, TGF- β 1 sākotnējā līmeņa serumā saistība ar atveseļošanās intensitāti.

TGF- β 1 iedarbības rezultātu lielā mērā ietekmē apstākļi, kurā vietā - asinīs vai ādas audos - ir pārmainīta TGF- β 1 sintēze. Intravaskulārā telpa un āda ir dažādas vides ar atšķirīgu šūnu sastāvu un imūnos procesus regulējošu molekulu komplektāciju. Būtiska nozīme ir arī aktīvās un saistītās TGF- β 1 formas daudzuma attiecībai. Mazsvarīga nav arī šā citokīna aktivācijas un izmantošanas vieta, kā arī patērētais apjoms. TGF- β 1 aktivācija un apmaiņa starp audiem un asinīm ir citu ar iekaisumu saistītu mediatoru regulēts process, kas būtiski ietekmē tā kopējo bilanci.

Palielināta TGF- β 1 koncentrācija serumā ne vienmēr liecina par tās palielinātu daudzumu arī audos. Izpaušmes, ko rada palielināta TGF- β 1 izstrāde serumā var uzslāņoties pamata simptomātikai un mainīt klīnisko ainu, ko novērojām izteikti iekaisīgu psoriāzes klīnisko variantu gadījumā.

Lai gan iepriekš mūsu pētījumā tika konstatēta pozitīva korelācija starp sākotnējo TGF- β 1 koncentrāciju serumā un atveseļošanās intensitāti vulgārās un pilienvēda psoriāzes formām, palielināts minētā citokīna līmenis serumā iekaisīgi noritošiem psoriāzes klīniskiem variantiem neizraisīja statistiski ticamu ātrāku remisiju ($U=367,5$; $p=0,520$). Tas liecina par atšķirīgu šā citokīna ietekmi, funkciju un šūnu mijiedarbības regulāciju dažādiem psoriāzes klīniskiem variantiem. TGF- β 1 iedarbības rezultāts uz katru no norisēm organismā var būt ļoti daudzveidīgs, bieži pat pretēji vērsts. TGF- β 1 darbības veidu un virzienu nosaka virzienu dažādas audu iekšējās vides faktoru un ārējo apstākļu mijiedarbības kombinācijas, tādēļ šī citokīna panāktais gala rezultāts var būt stipri atšķirīgs (*Massague J. et al.* 1990). Mūsu pētījumā krasi atšķirīga TGF- β 1 koncentrācija asins serumā dažādām psoriāzes formām ir vēl viens apliecinājums šai daudzpusīgai citokīna iedarbībai atšķirīgu apstākļu ietekmē. Liela daļa TGF- β 1 darbības mehānismu psoriāzes patoģenēzē nav izziņāti. Nepieciešami turpmāki pētījumi, kas ietvertu jaunus visai komplicētus šūnu kultūru un transgēnu dzīvnieku modeļus precīzākai TGF- β 1 darbības mehānismu atspoguļošanai psoriāzes patoģenēzē. Aktuāls ir jautājums, vai cēlonis samazinātam TGF- β 1 daudzumam asins serumā psoriāzes slimniekiem ir nepietiekama šī augšanas faktora sintēze vai tas vērtējams tikai un vienīgi kā pārmērīga patēriņa rezultāts, antagonizējot psoriāzes radītajam iekaisumam. Ja TGF- β 1 izstrāde psoriāzes gadījumā ir mazināta, aktuāli ir apzināt vietas, kur lokalizējas TGF- β 1 izstrādes defekts - vai tikai ādā vai arī asinīs.

Tā ka TGF- β 1 loma psoriāzes gadījumā ir ļoti mainīga un dažāda, pakļauta citu ārēju un iekšēju faktoru iespaidam, šis citokīns nav piemērota tiecamolekula sistēmiski pielietojamu bioloģisko imūnkorektoru vai rekombinantu preparātu izstrādei, ārstējot psoriāzes slimniekus.

13. Secinājumi

1. Psoriāzes slimniekiem vidējā EGF koncentrācija serumā ir statistiski ticami $p < 0,001$ paaugstināta, salīdzinot ar klīniski veseliem indivīdiem. Vidējai TGF- $\beta 1$ koncentrācija serumā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā statistiski ticama ($p = 0,474$) novirze netika konstatēta, bet tai raksturīga lielāka vērtību variāciju amplitūda.
2. EGF koncentrācija serumā nav atkarīga no psoriāzes klīniskā paveida. Savukārt TGF- $\beta 1$ koncentrācija serumā izteikti iekaisīgas psoriāzes norises klīniskajiem variantiem ir statistiski ticami ($p < 0,05$) augstāka, bet neizteikti iekaisīgas norises psoriāzes klīniskajiem variantiem - statistiski ticami ($p < 0,05$) zemāka, salīdzinot ar kontrolgrupu.
3. TGF- $\beta 1$ un EGF koncentrācija serumā tiek būtiski ietekmēta tikai izplatītas psoriāzes (PASI > 12; BSA > 10%) gadījumā.
4. Palielinātai EGF seruma koncentrācijai visā psoriāzes slimnieku paraugkopā un TGF- $\beta 1$ koncentrācijai izteikti iekaisīgi noritošiem klīniskajiem variantiem nav konstatējama jebkāda korelatīva sakarība ar slimības norises smagumu, rekonvalescences ātrumu, vai klīniski laboratoriem rādītājiem. Neizteikti iekaisīgas psoriāzes norises klīniskajiem variantiem TGF- $\beta 1$ koncentrācija serumā statistiski ticami ($p < 0,001$) apgriezti korelē ar slimības aktivitāti un bojājumu apjomu, bet tieši - ar atveseļošanās intensitāti.
5. Psoriāzi ar locītavu bojājumu raksturo statistiski ticami ($p = 0,002$) zemāka TGF- $\beta 1$ koncentrācija serumā nekā gadījumos, kad psoriātiskais bojājums skar tikai ādu.
6. Norobežotas psoriāzes gadījumā (BSA $\leq 10\%$) lokālā ārstēšanā lietojamiem līdzekļiem piemīt tikai vietēja iedarbība uz TGF- $\beta 1$ un EGF daudzumu audos, izraisot nenožīmīgas šo citokīnu līmeņa pārmaiņas serumā.
7. Lokāli aplicētā 1,25-dihidroksi D3 vitamīna sintētiskā analoga un betametazona dipropionāta ārstnieciskais efekts tiek sasniegts, izraisot TGF- $\beta 1$ aktivāciju un mobilizāciju ādā, uz ko norāda neliels TGF- $\beta 1$ koncentrācijas samazinājums tā ietekmē, pretēji pieaugumam, lietojot kortikosteroīdu un salicilskābes preparātus.
8. Salīdzinot ar *per os* lietotu metotreksātu, šaura spektra 311 nm UVB fototerapija izraisa izteiktāku TGF- $\beta 1$ līmeņa pieaugumu serumā, bet tai nav

atšķirīgas ietekmes uz EGF koncentrāciju serumā. TGF- β 1 izstrādes stimulācija, izmantojot UVB starojumu izplatītas psoriāzes gadījumā (BSA>10%), veicina ārstniecisko efektivitāti.

9. 8% izplatītas psoriāzes (BSA>10%) slimnieku EGF koncentrācijas līmenis asins serumā saglabājas nemainīgs kurācijas perioda gaitā, ko pavada lēnāks klīnisko simptomu regress.
10. Asinīs uzkrātam TGF- β 1 uz keratinocītu un iekaisuma šūnu aktivācijas un proliferācijas norisēm psoriāzes gadījumā ir regulējoša nozīme. Par to liecina nevienlīdzīga TGF- β 1 koncentrācija serumā atšķirīgas norises psoriāzes klīniskiem variantiem, ātra tās normalizēšanās atveseļošanās gaitā, kā arī tās sākotnējā līmeņa saistība serumā ar atveseļošanās intensitāti. Tādējādi TGF- β 1 nav piemērots mērķis augsti selektīvu sistēmiski ievadāmu preparātu izstrādei, ārstējot psoriāzi.

14. Praktiskie ieteikumi.

Slimniekiem ar smagi noritošu izplatītu psoriāzi, kuru ārstēšanā nepieciešams lietot patogēnētiski atbilstošākus līdzekļus, lai panāktu drošu un efektīvu ārstēšanu, rekomendējama TGF- β 1 koncentrācijas noteikšana serumā pirms ārstēšanas uzsākšanas un jānovērtē arī EGF koncentrācijas pārmaiņu dinamika. Šāda veida abu minēto citokīnu analīzes sniedz precīzu psoriātiskā procesa aktivitātes vērtējumu un prognozē gaidāmo atveseļošanās norises izteiktību, kas savukārt jūtami atvieglo lietojamo terapijas metožu plānošanu, kā arī novērš to nelietderīgu empīrisku vairākkārtēju nomaiņu. Maksimāli precīza ārstēšanas metodes izvēle ievērojami jūtami uzlabos ārstniecisko efektu, saīsinās ārstēšanās laiku, samazinās blakņu risku un ārstēšanās izmaksas.

15. Publikācijas par pētījuma tēmu

1. I. Hartmane, I. Mikažāns, A. Dērvēniece, E. Strode, I. Ivdrā. Keratinization disorders in psoriasis and treatment possibility with 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogue calcipotriol.// Proceedings of the Latvian Academy of Sciences.2001,4(55):137-143.
2. I. Ivdrā, A. Dērvēniece, I. Mikažāns, E. Strode, K. Rozniece. Zināmie psoriāzes imunopatoloģiskie procesi un to mijiedarbība.// Latvijas Ārstu Žurnāls. 2001,10:21-24
3. I. Ivdrā, I. Mikažāns, A. Dērvēniece, E. Strode, K.Rozniece. TGFβ citokīnu loma dažādu ādas slimību patogēnēzē, to aktivitātes korekcijas iespējas.// Latvijas Ārstu Žurnāls. 2001,11:44-46.
4. I. Hartmane, I. Mikažāns, A. Dērvēniece, H. Mikažāne, I. Ivdrā. Kalcipotriola lietošanas pieredze dermatoloģijas praksē Latvijā.// RSU Zinātnisko rakstu krājums 2002:108-111
5. I. Ivdrā, I. Hartmane, I. Mikažāns, H. Mikažāne, A. Dērvēniece. Citokīna TGF-β1 ietekme uz proliferācijas un iekaisuma procesiem psoriāzes gadījumā.// RSU Zinātnisko rakstu krājums 2003:134-138
6. I. Mikažāns, I. Ivdrā, I. Hartmane, A. Dērvēniece. Citokīna TGF-β1 loma sklerodermijas patogēnēzē.// RSU Zinātnisko rakstu krājums 2003:139-143
7. I. Ivdrā, I. Mikažāns, I. Kolontaja, H. Mikāžāne, A. Dērvēniece, L. Kapteine. TGFβ-1 koncentrācijas pārmaiņas serumā psoriāzes ārstēšanā. izmantojot kombinētu kalcipotriola un betametazona preparātu.// RSU Zinātnisko rakstu krājums 2005:15-20
8. I. Hartmane, I. Mikažāns, I. Ivdrā, A. Dērvēniece. Alterations in immune system influencing proliferative and inflammatory processes in psoriatic skin.// RSU Zinātnisko rakstu krājums 2006:12-15
9. I. Ivdrā, I. Hartmane, I. Mikažāns. EGF un tam atbilstošā receptora ietekme uz keratinocītu proliferāciju un diferenciāciju psoriāzes gadījumā.// Latvijas Universitātes zinātnisko rakstu krājums „Medicīna” 2010 (Pieņemts publicēšanai).
10. I. Ivdrā, I. Mikažāns, I. Hartmane. EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā slimniekiem ar smagi noritošām psoriāzes formām atšķirīgas patogēnētiskās

iedarbības ārstēšanas metožu ietekmē.// RSU Zinātnisko rakstu krājums (Iesniegts publicēšanai).

16 Konferenču tēzes par pētījuma tēmu.

1. I. Hartmane, I. Mikažāns, A. Dērviece, H. Mikažāne, I. Ivdrā. Kalcipotriola lietošanas pieredze dermatoloģijas praksē Latvijā. Tēzes, AML/RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference. 2002.g. februāris.
2. I. Ivdrā, I. Mikažāns, I. Hartmane, H. Mikažāne, A. Dērviece. Citokīna TGFβ-1 loma psoriāzes patogēnēzē. Tēzes, AML/RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference. 2003.g. marts.
3. I. Mikažāns, I. Ivdrā, I. Hartmane, A. Dērviece Citokīna TGFβ-1 loma sklerodermijas patogēnēzē. Tēzes, AML/RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference. 2003.g. marts.
4. I. Ivdrā, I. Mikažāns, I. Hartmane, H. Mikažāne, A. Dērviece. Citokīna TGFβ-1 koncentrācijas pārmaiņas serumā, izmantojot psoriāzes ārstēšanā lokāli aplicējumu līdzekli – daivobet. Tēzes. AML/RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference. 2004. g. marts
5. I. Hartmane, I. Kusina, I. Ivdrā, A. Dērviece. Narrow band UVB 311 nm in the treatment of psoriasis in Latvia. Thesis, BADV 6th congress Riga, 2006
6. I. Ivdrā, I. Mikazans, A. Dērviece, A. Falka, B. Kreicberga, I. Hartmane Decreased development of cytokine TGF-β-1 in psoriatic epidermis and its influence on Langerhans cells. Thesis, BADV 6th congress Riga, 2006
7. I. Hartmane, I. Ivdrā, I. Mikazans, I. Kusina, M. Perestribova, I. Kokaja, A. Dērviece. Narrow band UVB 311 nm treatment of chronic inflammatory dermatosis in Latvia. Thesis, 17th EADV congress, Paris, 2008
8. I. Ivdrā, I. Mikazans, I. Hartmane. Psoriāzes aktivitātes un izplatības kritēriju ietekme uz EGF koncentrāciju serumā Tēzes, RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference. 2010.gada marts
9. I. Ivdrā, I. Hartmane Changes of EGF serum concentration during in psoriasis disease course. Thesis, Congres –Psoriasis 2010 Paris 1-4.07.2010.
10. I. Ivdrā, I. Hartmane, I. Mikazans. Concentration of TGF-β1 in blood serum of patients by different forms and severity of psoriasis. Thesis, 19th Congress of the

European Academy of Dermatology and Venereology Gothenburg, Sweden 6-10. 10.2010.

17. Pateicības

- Izsaku pateicību par kompetento darba vadītprasmi, konsultācijām, atbalstu un pacietību darba vadītājam profesoram Ingmāram Mikažānam!
- Sirsnīgs paldies ĀSTSKC vadītājai, profesorei Ilonai Hartmanei par neizsīkstošu atbalstu un uzmundrinājumu !
- Paldies klīnikas vidējam personālam un ĀSTSKC laboratorijas kolektīvam par palīdzību materiāla sagatavošanā, kā arī E. Gulbja laboratorijas kolektīvam par palīdzību ELISA reakciju veikšanā!
- Pateicos arī savai ģimenei par pacietību nenovērtējamo atbalstu darba tapšanas laikā!