

АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК ТОКУДА БОЛНИЦА
КЛИНИКА ПО КОЖНИ И ВЕНЕРИЧЕСКИ БОЛЕСТИ

Доц. д-р Здравка Величкова Чалманова-Демерджиева

ОЧНИ ПРОМЕНИ И ВАЗОГРАФИИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПСОРИАЗИС

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ
НА НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР НА МЕДИЦИНСКИТЕ НАУКИ”
СПЕЦИАЛНОСТ: ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ – 03.01.21

София • 2020

Дисертационният труд е написан на 115 стандартни печатни страници и е онагледен с 41 снимки, 12 таблици, 1 кръгова диаграма, 8 стълбови диаграми.

Библиографията включва 202 литературни източника, от които 11 на кирилица и 191 на латиница.

Дисертантката е Началник Клиника по кожни и венерически болести в „Аджибадем Сити клиник МБАЛ Токуда“, ЕАД.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 20 март 2020 г. от 14,00 ч. в Аулата на „Аджибадем Сити клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД.

Материалите по защитата са на разположение в Библиотеката на Научния отдел, при Аджибадем Сити клиник Токуда Болница, София.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АД – Атопичен дерматит

ХПП – Хроничен плакaten псориазис

ГП – Гутатен псориазис

ХОББ – Хронична обструктивна белодробна болест

БК – Болест на Крон

КС – Кортикостероиди

PASSI – Psoriasis area and severity index

DLQI – Dermatology life quality index

TGF – В – Трансформиращ растежен фактор

IL – Интерлевкин

TSST – 1 – Токсик шок синдром токсин – 1

Pbl – Patentblau V

ВЪВЕДЕНИЕ

Псориазисът е заболяване, известно още от времето на Хипократ, който описва кожните и нокътните промени под названието „*psora*“. Целзиус нарича заболяването „*alphos*“. За първи път терминът псориазис е даден от Гален, който в това понятие включва различни заболявания.

R. Willan (1808) отделя псориазиса от проказата и обособява самостоятелното му съществуване, като го разделя на две клинични форми – фигурирана и дисковидна. По-късно Ferdinand Von Hebra (1841) обединява описаните от Willan две клинични форми в една – псориазис, като дава подробно клинично описание.

Псориазисът е хронично, имуномедирано, инфламаторно заболяване, характеризиращо се с генетична предиспозиция, което е под прякото влияние на факторите на околната среда. Псориазисът е системно заболяване, което се асоциира с псориаатичен артрит (PsA), както и широк спектър от коморбидни заболявания и рискови фактори, включително затлъстяване, метаболен синдром, сърдечно-съдова болест, автоимунни заболявания, психични заболявания, чернодробни заболявания, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), сънна апнея, злоупотреба с наркотични средства и алкохол. Псориазисът може да предизвика значителни психосоциални отклонения и да влоши в значителна степен качеството на живот на пациентите.

Псориазисът не е едно заболяване, а представлява широка гама от клинично представени разновидности, от които плакатния псориазис е най-често срещан. Тази форма може да варира от наличие на активни лезии в няколко засегнати зони, като скалп, лакти и колене, до генерализирано кожно засягане с разнообразни по размер и форма плаки на индивидуалните лезии. В допълнение, останалите фенотипни прояви включват гутатна, еритродермична, инверса и палмо-плантарна форма, като самостоятелна проява, или като асоциация с класическия плакатен псориазис.

Псориазисът е хронично заболяване, което се характеризира с наличие на абнормна диференциация и хиперпролиферация на епидермиса. Най-честото му клинично представяне е под формата на инфилтрирани яркочервени плаки със сребристи сквами, ясно отграничени от околната здрава кожа. Псориазисът е сравнително често срещана дерматоза и засяга приблизително 3 % от общата популация. Наблюдава се бимодално възрастово разпределение, с пикови прояви между 20 и 30 години и 50 и 60 години.

Смята се, че представлява класическо хиперпролиферативно разстройство на кожата, като скоростта на клетъчното делене е много висока (1000 пъти по-голяма, отколкото при нормална кожа), надвишаваща многократно честотата при плоскоклетъчен карцином. Установено е, че броят на пролифериращите клетки при пациенти с псориазис е 2,5 пъти по-голям, отколкото при здрави индивиди.

Патогенезата не е напълно изяснена, но се лансира хипотезата за сложно, многофакторно заболяване с генетично предразположение. Смята се, че е полигенно разстройство, включващо оксидативен стрес, имунна дисфункция, ангиогенеза и отделяне на специфични неuropeптиди.

Първичният имунен дефект води до повишена клетъчна сигнализация чрез хемокини и цитокини, които въздействат върху генната експресия и причиняват хиперпролиферация на кератиноцитите.

Псориазисът някога се е считал за болест, при която се наблюдава нарушение на кератиноцитите, сега се разглежда основно като имунно медирано разстройство. Кожните структури включват цитокин-синтезиращи кератиноцити, антиген-представящи клетки, епидермотропни и циркулиращи Т-лимфоцити, дермални капилярни ендотелни клетки, мастоцити, тъканни макрофаги, гранулоцити, фибробласти и Лангерханови клетки. Те комуникират чрез цитокини и съответно реагират чрез стимулация от бактериални антигени, химически субстанции, ултравиолетова светлина и други дразнители. Основният цитокинен отговор при представянето на антиген е TNF- α . Продължителната антигенна обсада на кожата предизвиква дисбалансирано производство на цитокини при чувствителните лица, което води до поява на псориазис. Активираните кератиноцити в псориаитични лезии претърпяват ускорен оборот и са основни източници на проангиогенни цитокини (например васкуларен ендотелен растежен фактор [VEGF], ендотелиален клетъчен стимулиращ ангиогенезен фактор, TNF- α и растежен фактор, получен от тромбоцитите [PDGF]). Пациентите с псориазис, които получават анти-VEGF за лечение на рак, показват пълна ремисия на псориазис.

Първоначално незрелите епидермални дендритни клетки стимулират Т клетките на съответния лимфен възел, в отговор на антигените дразнители. Лимфоцитният инфилтрат се състои предимно от CD4 и CD8 Т клетки. Адхезионните молекули са силно изразени. След активиране на Т клетки и РНК за IL-2 увеличава IL-2 рецепторите. Т-клетъчните IL-2 и Langerhans клетки IL-12 регулират гените за цитокини – например интерферон-гама (IFN- γ), TNF- α и IL-2, които влияят на пролиферацията и диференциацията на Т-клетките в ефективни клетки на паметта. Т клетките мигрират към кожата, натрупват се около дермалните кръвоносни съдове и произвеждат проангиогенни фактори.

Този имунен отговор е нормална реакция при съответна антигенна стимулация. Не е изяснено защо този отговор иницира ускорената клетъчна пролиферация.

Фибронектин е клетъчна адхезионна молекула, която фиксира клетките към колагена или протеогликаните и участва в много клетъчни процеси, включително възстановяване на тъканите, ембриогенезата, съсирване на кръвта и клетъчната миграция и адхезия. Трансформиращият растежен фактор бета (TGF- β) стимулира форма на FN, което от своя страна иницира хиперпролиферацията на кератиноцитите, а чрез стимулиране на Toll-like рецептор 4 произвежда провъзпалителни цитокини (например, TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-12).

Механизми на микробната патогенеза и ролята на микробиома при псориазис

Както вече стана ясно патогенезата на псориазиса включва нарушение на имунния толеранс към различни кожни микроорганизми. Псориазисът се асоциира с по-висока честота на болест на Крон и периодонтит, две заболявания, които включват нарушен толеранс и абнормна имунна активация при отговор към интестинална и респективно орална микробиота. В допълнение, гутатният и хроничният плакатен псориазис се асоциират с колонизация на *Streptococcus pyogenes*. Много асоциативни проучвания и възможните механизми на патогенеза са проведени, за да определят връзката между микроорганизмите, които имат отношение към псориазиса, като изследванията са много мащабни. Въпреки че проучванията показват относително повишение на *Streptococcus* и *Staphylococcus* и понижение на *Malassezia* и *Cutibacterium*, те се различават по методите на микробен анализ. Също така остава недоизяснено, дали промените на микробната композиция има каузална връзка с псориазиса или е просто съвпадение на инфламаторната микросреда. Най-вероятно са необходими по-съвременни техники, които позволяват анализа на нивата на микробните подвидове.

По нататъшни проучвания биха довели до нови диагностични тестове и иновативни терапии, като пробиотици и бактериална трансплантация.

Кожният микробиом обхваща разнообразни микроорганизми, повечето от които са коменсали, които защитават тялото от патогените и „обучават“ клетъчния и хуморален имунитет. Установено е, че нарушеният имуен толеранс към кожните микроорганизми е свързан с патогенезата на заболяването.

По-високата честота на болест на Крон (БК) и периодонтит при пациенти с псориазис говори за наличието на абнормен имуен отговор към микробните компоненти на псориаиатичната кожа. Техните общи имунопатогенетични механизми, генетични мутации и отговор към едни и същи терапевтични подходи свидетелстват за обща патогенеза.

Изследвания на връзката между кожния микробиом и дерматологични заболявания в миналото са установили редица взаимовръзки между различни заболявания и единични микроорганизми: *Staphylococcus aureus* и atopичен дерматит (АД), *Cutibacterium acne* (*Propionibacterium acne*) и акне и *Malassezia phurphur* и себореен дерматит. Гутатният псориазис (ГП) и хроничният плакатен псориазис (ХПП) се свързват с колонизация със *Streptococcus pyogenes*, но други организми, които принадлежат към псориазис-асоциирания микробиом, остават неизвестни.

Проучванията показват относително повишение на *Streptococcus* и *Staphylococcus* и намаление на *Malassezia* и *Cutibacterium*. Методите за вземане на проба за анализ от псориаиатичната кожа включват марлен метод (swabs), биопсия, scale collection и кюретаж. Промените в микробиомната композиция са анализирани чрез гено секвениране на 16S и 26S рибозомални маркера и shotgun метагеномика на целия екзом.

Проучвания на взаимовръзката със *Streptococcus*

S. pyogenes има категорична взаимовръзка с псориазиса. Fahlen и сътр. и Gao и сътр. откриват по-висока честота на *Streptococcus* в псориаитичните лезии в сравнение с нормална кожа. Fahlen и сътр. идентифицират *Streptococcus* като най-честият ген в кожата на псориаитичната и контролната група с честота 33 % и 27 % съответно. Gao и сътр. откриват стрептококи в 14,3 % и 7,1 % съответно. Drago и сътр. потвърждават тези резултати при изследване на трима първи братовчеди: един с псориазис, един с АД и един здрав индивид. Сравнението показва по-високи нива на стрептококи при псориазис отколкото при пациенти с здравата кожа.

Установено е, че *S. pyogenes* е свързан както с ГП така и с ХПП и се смята, че предизвиква заболяване чрез суперантиген-индуцирана Т-клетъчна активация и локални суперантигенни ефекти. Инфекциите на гърлото от *S. pyogenes* често предхождат появата на ГП. Стрептококовите изолати от гърлени култури на пациенти с ГП отделят суперантигенен стрептококов пирогенен екзотоксин С (SPE-C). Налице е и селективна акумулация на V beta 2 Т-клетки в лезиите при ГП. Понеже SPE-C е активатор на V beta 2 Т-клетъчната експанзия, стрептококовите суперантигени могат да индуцират лезии на ГП чрез Т-клетъчна активация и поликлонална експанзия в периферните лимфни възли, дрениращи фаринкса. Суперантигените също биха могли да повишат Т-клетъчната експресия на кожно-ориентиран рецепторен лимфоцитен антиген, което предполага наличието на механизъм, по който активираните Т-клетки във фаринкса мигрират към кожата.

Активираните Т-клетки в кожата насочват своя цитотоксичен ефект срещу бактериалните и кожно-специфичните антигени. В лезиите на ГП и ХПП се засичат високи нива на интерферон-гама-продуциращи Th1-клетки, които разпознават антигените на клетъчната стена на стрептококи от група А. Таргетът на по-голямата част от тези Th1-клетки е стрептококовият пептидогликан. Дали обаче тези Th1-клетки произхождат от тонзилите, остава неясно.

Секвенсната хомология между рекомбинантния стрептококов М-протеин и 50kDa тип I кератин предполага, че стрептококов суперантиген-индуцираните Т-клетки таргетират кожно-специфични антигени чрез молекулярна мимикрия, което води до хронифициране на възпалителните процеси след преминаване на острата фаза на заболяването. Продължителното присъствие на суперантиген-активирани Т-клетки обяснява високата честота (70 %) на пациенти с ГП, които развиват ХПП. Суперантиген-активирани Т-клетки могат да бъдат първично автореактивни, като насочват проинфламаторни цитокини към кожните клетки, експресират автоантигени без хомология или молекулярна мимикрия между бактериалните и кожно специфични антигени.

Стрептококовите антигени се презентират в дермалните слоеве директно към експресираните HLA-DR молекули на макрофаги, дендритни клетки и кератиноцити, като това води до индуциране на възпалението. Комбинираща

ната миграция на активираните Т-клетки в кожата и локалното действие на стрептококовите антигени водят до освобождаване на интерлевкин-1 и тумор некротизиращ фактор алфа, което предизвиква или води до ексацербация на псориаитичното възпаление.

Проучвания на взаимовръзките със Стафилококи

Установява се повишаване на броя колонии *Staphylococcus* в псориаитична кожа в сравнение със здрава кожа. В профилирано проучване на 51 съответстващи контроли на нелезионални и лезионални проби, на 16S рибозомална РНК (rРНК), се отчита комбинираното повишение на *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* и *Cutibacterium*, което е потенциален предвестник на псориаитизис. Наскоро shotgun метогеномикс на цял геном бе проведен при псориаитизис, използвайки лезионални и нелезионални проби от 28 индивида. Резултатите показват повишение на *Staphylococcus* в псориаитичните лезии в сравнение с нелезионалната кожа. Освен това се идентифицираха четири подвида на *S. epidermidis*, които присъстват в псориаитичната кожа и отсъстват в незасегнатата кожа. Тези резултати доказват значението на съответната техника за установяване на нивото на подвидовата хетерогенетичност в псориаитизис-асоциирания микробиом. Fahlen и сътр. откриват, че стафилококите са по-рядко срещани при псориаитизис (5 %) в сравнение с контролната група (16 %) при вземане на проби от крайниците и трункуса, което предполага, че разликите се дължат на самото заболяване, а не на частите от тялото, от които са взимани пробите. Tomi и сътр. описват псориаитизис-индуцирана регулация „нагоре“ на антимикробни пептиди-кателицидинов антимикробен пептид, 18kDa и човешки бета-дефензин 2 – срещу *S. aureus*, вероятно обяснение на ниските нива на *S. aureus* в тези проучвания.

Стафилококовите суперантигени могат да играят роля във формирането на псориаитичните лезии. *S. aureus* колонизира псориаитичните лезии при 60 % от пациентите и 60 % от изолатите секретират стафилококови ентеротоксини и токсик шок синдром токсин-1 (TSST-1). Пациенти с токсин-позитивен *S. aureus* в кожата имат по-висок *psoriasis area and severity index* (PASI) в сравнение с тези с токсин-негативен *S. aureus* или тези, при които липсва колонизация със *S. aureus*.

Апликацията на стафилококов суперантиген чрез пач тест индуцира значително повече възпаление при незасегнатата кожа при пациенти с псориаитизис в сравнение със здравата кожа при контролната група. Но Т-клетките при тези пациенти не проявиха V beta експанзия, която се очаква от суперантиген-Т-клетъчното взаимодействие. Вместо това при псориаитичните пациенти, се наблюдава повишена кератиноцитна продукция на TNF-alpha и експресия на HLA-DR – молекула, която активира суперантигените и Т-клетките. Апликация на мутантен TSST-1 протеин, който не свързва HLA-DR,

не успява да предизвика възпалителна реакция, което предполага по-скоро индиректна Т-клетъчна активация чрез HLA-DR, отколкото директна Т-клетъчна активация от суперантигени.

Друго проучване открива, че при много от пациентите липсва суперантиген-продуциран от *S.aureus*.

Проучвания на взаимовръзките с *Malassezia*

Malassezia е най-изобилният гъбичен представител в кожата и се счита, че има връзка с псориазиса. Като част от нормалната кожна флора, той обитава повърхностните слоеве на stratum corneum, особено зоните, богати на себацейни жлези – скалпа, гърдите и гърба. Пациенти с псориазис на скалпа, които са получавали орален кетоконазол, показват клинично подобрене и намаление на микробното число на *Malassezia*. Пач тест с топлинно-убита *Malassezia* върху незасегнатата кожа на 10 пациента, провокира появата на кожни лезии, които клинично и хистологично отговарят на псориазис.

Въпреки тези открития, данните не подкрепят различните нива на *Malassezia* при псориаитични лезии и нормална кожа. рРНК клонален метод идентифицира *M. restricta* и *M. globosa* като най-честите видове *Malassezia*, които се срещат както при пациенти с псориазис, така и при контролната група. *M. furfur* е по-рядко срещан. Подобно проучване при японски пациенти установява, че *M. restricta* е най-често срещаният вид гъбичка в кожата. Нито едно проучване не показва корелация между PASI и колонизацията на *Malassezia*. Само едно проучване показва разлика в степента на колонизация на *Malassezia* при псориаитичната кожа, характеризираща се с по-ниско микробно число. Механизмът, по който *Malassezia* може да провокира или доведе до екзацербация на псориазиса, трябва тепърва да бъде определен. Установено е, че компоненти, произхождащи от *Malassezia*, действат като хемоатрактанти за полиморфно-нуклеарни левкоцити при пациенти с псориазис. Антитела към части на N-ацетил глюкозамин от маласезийните гликопротеини и Т-клетки, специфични за *Malassezia*, са изолирани от псориаитични лезии.

Други проучвания докладват за наличие на серумни антитела към маласезийни протеини. *M. furfur* причинява индуцирано освобождаване на цитокини от Th1 и моноклонални клетки в периферна кръв при пациенти с псориазис, но не и при незасегнати пациенти. Установява се, че видът *Malassezia* инвазира кератиноцитите и води до регулирана „нагоре“ експресия на трансформиращ растежен фактор бета, топлинен шок протеин 70 и интегринови вериги, като всички те са свързани с акцелерацията на клетъчния цикъл и хиперпролиферация на кератиноцити. По-голямата експресия на тези молекули при колонизирана от *Malassezia* псориаитична кожа подкрепя тезата за възможна взаимовръзка.

Проучвания на взаимовръзките с *Cutibacterium*

Cutibacteria са често срещани при нормалната кожа и показват занижени нива в повечето проучвания, сравняващи псориаатични лезии и нормална кожа. Повишено съотношение между *Streptococcus* и *Cutibacterium* също се наблюдава. Alekseyenko и сътр. съобщават за комбинирано повишено присъствие на *Corynebacterium*, *Cutibacterium*, *Staphylococcus* и *streptococcus* в псориаатичните плаки – това е единственото проучване, предполагащо повишение на микробното число на *Cutibacterium* при пациенти с псориазис. Основният вид от *Cutibacteria*, *C. acnes*, е доминантен микроорганизъм в нормалната здрава кожа и се счита, че изпълнява протективна роля чрез имуномодулаторни действия в сигналните клетки, като инхибира колонизацията на патогенните микроорганизми. Понижението на *C. acnes* може да засегне тази протективна бариерна функция и по тази причина да доведе до заболяване.

Rhodobacter продуцира гликоген, който намалява възпалението и инхибира меланогенезата. Намаленото количество *Rhodobacteria* се асоциира с нарушение на защитната бариерна функция на кожата и влошаване на псориазиса. *Parasoccus* може да бъде с повишено микробно число в псориаатичните лезии и се свързва с формирането на псориаатични пустули.

Всички гореописани микроорганизми се изолират от епидермалните или дермални клетки, или обитават пилосебацейните структури – това обаче са зони, често пропускащи при методологията с натривка. До момента данни за псориазис-асоциирания микробиом са получени от прегеномни културелно-свързани проучвания, което ограничава броя и разнообразието на засечените микроорганизми само до тези, които биха могли да се култивират. Културелно-независимите подходи, които използват рибозомално маркирани гени като 16S и 26S рРНК секвениране, отстранява предимството на култивируемите микроби, което осигурява по-разнообразен профил на микробната общност. Дори методите, които се оповават на рРНК секвениране, са ограничени в своята таксономична резолюция. Най-новият метод за анализ – shotgun метагеномикс на цял геном, позволява да се анализират всички микробни подвидове. Разликите в нивата на микробните видове и подвидове може да бъде ключовата детерминанта в патогенезата на псориазиса.

Остава неясно дали промените в микробиомната композиция има причинно-следствена връзка в патогенезата на псориазиса, или представлява последиствие от възпалителната микросреда. По тази причина се необходими лонгитудинални проучвания, които да проследят динамиката на микробните популации при начало на заболяването и по време на неговата прогресия. Необходими са допълнителни проучвания, които изучават промените в нивото на микробните подвидове чрез shotgun метагеномикс, за да се конструира специфичният микробиомен „подпис“ на псориазиса. Тези изследвания могат да доведат до появата на нови унифицирани диагностични тестове, включващи метаболити на микробиома, както и до иновативни терапии като пробиотици и бактериална трансплантация.

В заключение можем да кажем, че:

1. Патогенезата на псориазиса може да включва нарушение на имунния толеранс към кожните микроорганизми.

2. Проучванията показват относително повишение на *Streptococcus* и *staphylococcus* и намаление на *Malassezia* и *Cutibacterium*.

Чрез интерпретиране на резултатите от редица проучвания върху взаимовръзките и изследване на механизмите, по които микробите могат да се свържат с патогенезата на псориазиса, бихме могли да систематизираме резултатите от проучвания и да улесним бъдещите изследвания на микробиома при псориазис.

Смята се, че промяна в профила на генната експресия е отговорна за възникването на специфичен псориаичен фенотип, който определя наличието на променени зони на кожата, където дори могат да липсват псориаични плаки. Това води до бариерна дисфункция и освобождаване на проинфламаторни медиатори и резултира в появата на инфламаторно заболяване. Освен че псориаизисът е една от най-проучваните дерматологични диагнози, неговото отражение върху очите е сравнително слабо проучено, което води до подценяване на риска от очни усложнения. Най-често разпознатото тежко очно усложнение в хода на протичането на псориаизис артропатика е предния увеит, който е в асоциация с човешкия левкоцитен антиген HLA B27. Това заболяване вероятно е отговорно за значително намаляване на зрението, а в някои от случаите може да предшества кожните прояви. Други очни усложнения, които са в асоциация с псориаизис са блефарит, конюнктивит, кератит, ксероза и се смята, че се дължат на наличие на псориаични плаки на повърхността на съответните очни структури. Точният етиопатогенетичен механизъм на засягането на очните структури при псориаизис обаче, трябва все още да се изяснява. Смята се, че освен директното засягане на очите с псориаични плаки, пациентите с псориаичен фенотип индуцират имуно-медиирани и инфламаторни процеси във всички структури на окото. Каквато и да е патогенезата е ясно, че хроничното засягане на очната повърхност води до нарушение на слъзния филм и нарушение в зрението на пациентите. Много проучвания са правени в този смисъл, като те установяват, че при 35 % от пациентите с псориаизис има редукция на слъзния филм. При това става дума за пациенти с умерено тежък плакатен псориаизис. Интересен е фактът, че пациентите нямат никакви оплаквания, което допълнително увеличава риска от увреждане на зрителния апарат. (Проучването е направено чрез прилагане на Мейбомиметрия и TearScore). Установява се още, че пациентите с псориаизис имат изтъняване и на липидния, и на слъзния филм, в сравнение със здравите контроли. Наличието на нормален липиден слой е от голямо значение, защото той възпрепятства изпаряването на слъзния филм, като оптимизира водната му субфаза.

Псориаизисът и съпътстващите го коморбидности представляват значителна клинична и икономическа тежест при пациенти с умерено тежък и тежък псориаизис. Макар че има публикувани данни за честотата и въздействието на някои от тях, липсват практически насоки за дерматолозите, които касаят откриването, профилактиката и лечението на тези съпътстващи заболявания.

Очните промени при пациенти с псориазис вулгарис са изследвани в сравнително малък брой проучвания. Установено е, че офталмологичното засягане се среща при около 10–53 % от псориазитичните пациенти, като се наблюдават основно при пациенти с артропатичен, еритродермичен и пустулозен псориазис, като при тези форми демонстрират най-висока честота. Смята се, че очните увреждания възникват по време на обостряне на псориазиса.

Псориазисът е причина и за много психични коморбидности и може значително да наруши качеството на живот. Kueeger и съавт. установяват, че 79 % от пациентите с псориазис идентифицират, че заболяването има негативно влияние върху живота им. Finlay и Coles анкетирали пациенти с тежък псориазис и откриват, че 55,9 % от работещите в момента са загубили средно 26 дни работа през предходната година заради псориазиса си, докато 33,9 % от безработните, приписват липсата на работа на псориазиса.

Проучванията върху качеството на живот на пациентите с псориазис установяват, че очните симптоми най-често не се споменават. Клепачите и конюнктивата са първични места на очно засягане, като се има предвид, че псориазисът е главно болест на епидермиса. Познаването на очните усложнения на псориазиса е от значителна клинична важност. Връзката между различните очни патологии и псориазиса е много вероятно да бъде пропусната, ако лекарят не ги търси насочено.

Клепачи

Псориазисът може да засегне клепачите по няколко механизма. Блефарит е често инфламаторно състояние на клепачите и е предложен от Cram като най-разпространената очна находка при пациенти с псориазис. Симптомите като парене и сърбеж могат да причинят значителен дискомфорт. Клинично се установява зачервяване и подуване на клепачите, десквамация, а люспите могат да покрият мигления ръб. Хроничното дразнене от блефарита може да доведе до ектропион, трихиаза, мадароза, изтъняване на клепача и дори увреждане на зрението. Дисфункцията на мейбомиевите жлези е свързана с наличие на блефарит и е по-честа при пациенти с псориазис. Установено е, че времето за разкъсване на слъзния филм (мярка за стабилност) и функцията на жлези е занижена при пациенти с псориазис. Zengin и съавт. установяват, че пациентите с псориазис имат по-висока честота на запушване и уплътняване на мейбомиевите жлези, но в същото време и нормален обем на секреция. Механизмът на тази дисфункция при псориаитично болните е неизвестен, но Zengin и съавт. предполагат, че увеличеният търновър води до хиперпролиферация на клетки, което в крайна сметка може да доведе до механичен блок на мейбомиевата жлеза. Псориаитичните плаки по клепача и мигления ръб, представляват необичайна локализация, с изключение на веждите и границата с окосмената част на главата. Смята се, че липсата на псориаитични плаки

по лицето се дължи на хроничното излагане на ултравиолетово лъчение, но клепачите обикновено не са фотоекспонирани и следователно не се облъчват. Псориазисът на лицето и клепачите са маркер за тежко протичащ псориазис. Дерматитът и неспецифичното дразнене на клепачите, е друго често срещано състояние с честота от 2,3 % до 7 % при пациенти с псориазис. Описано е засягане на клепачите при пациент с пустулозен псориазис, който се характеризира с наличието на пустули върху еритемна основа. Fernandes и съавт. представят случай на пустулозен псориазис в асоциация със синдром на Sjögren, който се проявява с оток на клепача и конюнктивит. В последствие пустулите се развиват по ръбовете на клепача с фокални периферни стерилни роговични инфилтрати и пунктирана епителна кератопатия. Блефаритът може да се контролира с подходяща хигиена на клепача, включително топли компреси, масаж на клепачите и екслокация с бебешки измивни средства. Ако има псориазисни плаки върху клепачите, внимателната и разумна употреба на локални кортикостероиди може да бъде опция. Ползата от такролимус унгвент (Protopic) не е известна, въпреки че се използва при псориазис на лицето и може да се обмисли приложението му в бъдеще за периорбитални лезии. За усложненията на клепача, като ектропион и трихиаза, е необходима единствено лубрикантна терапия с често прилагане на капки или мехлеми, а хирургичното лечение може да влезе в съображение като последен вариант.

Конюнктива

Хроничният неспецифичен конюнктивит е най-честата форма на конюнктивит при псориазис, който се проявява с или без лезии на мигления ръб. Симптомите на конюнктивит могат да включват зачервяване, сълзене или образуване на гъст жълтеникав секрет. Конюнктивалните лезии са описани като демаркирани, жълтеникаво-червени плаки върху палпебралната конюнктива или като зони на булбарната конюнктива с ксеротичен вид. Конюнктивитът може да доведе до ксероза, симблефарон и трихиаза с допълнителни усложнения, включващи и роговицата. Ксерозата може да се прояви като усложнение на конюнктивита, но може да се прояви и като отделен и първичен процес при пациенти с псориазис. Честотата на сухото око при пациенти с псориазисът е отчетена 18 %. Синдромът на сухото око, при който слъзната жлеза произвежда намалено количество от водния компонент, може да бъде признак на системно автоимунно заболяване, като например псориазис. Асоциацията между псориазис и сухо око е документирана и се оказва, че е придружена с дефицит на L-аргинин и повишено производство на b-дефензин. Тази връзка се предполага, че включва L-аргинин транспортиращ катионната аминокиселина L, който транспортира 80 % L-аргинин в клетките на бозайниците и чиято концентрация е значително намалена в гранулозния слой на псориазисната кожа.

Роговица

Болка в областта на очите няколко часа след провеждане на терапия с UV терапия може да е резултат от UV кератит и често е свързана с неадекватна защита на очите. Синдромът на роговичното разめждане е рядко, но изключително сериозно състояние. Най-често се представя като болезнено зачервено око, като се наблюдава изтъняване на роговицата, което може да прогресира до перфорация. Синдромът на роговичното размеждане най-често е описван в асоциация със системни заболявания като ревматоиден артрит, синдром на Sjögren, нодозен полиартерит, грануломатоза на Вегенер и системен васкулит, но също така е съобщаван и при псориазис. Grayson твърди, че ерозии на роговицата и размеждане може да възникне при пациенти с псориазис и Boss и съавт. описват асоциация на синдрома на роговично размеждане и псориазис при двама пациенти. Единият пациент е имал хроничен псориазис от плакатен тип, докато другият е имал генерализиран еритродермичен псориазис с артрит. Лезиите им са описани като периферни язви на роговицата с последващо изтъняване. Корнеалният абсцес е друго сериозно състояние, за което се съобщава при псориазис. Avisar и Savir и Moadel и съавт. описват стерилни абсцеси на роговицата с отрицателни микробиологични култури и бърза реакция към кортикостероиди, които първоначално започват като стромални инфилтрати.

Иридоциклитът (IC) представлява най-честата извънставна проява на псориазисния артрит (PsA) с вариации в честотата между 1,5 % и 25 % от случаите. Това заболяване може да се протича самостоятелно или да усложни курса на протичане на PsA и в някои проучвания се съобщава, че то се среща по-често при пациенти с аксиален PsA и такива, които са B27+. Клинично IC се характеризира с остро начало за 1–2 дни, болка в очите, зачервяване, мидоза, светобоязън и замъглено зрение. При офталмологичния преглед е налице възпаление на предния очен сегмент с наличие на кератинови преципитати. Острата фаза обикновено преминава с локална терапия в повечето случаи, при резистентните на локалната терапия се прилага кратък курс кортикостероиди (КС). По-често иридоциклитът засяга едното око, но има склонност към рецидиви, като често по алтернативен начин засяга и двете очи. Рядко появата на IC при ранен PsA е била диагностицирана. В някои проучвания сакроилеитът и засягането на гръбначния стълб при PsA се асоциира с HLA-B27-позитивирание и при тези клинични форми на заболяването по-често се наблюдава IC. При това проучване IC бе отчетен при 9 % от 242 пациенти с ранен PsA, което е по-висока честота от съобщената до момента. Не се установява връзка между IC и клиничната форма на PsA и B27-позитивирането. Малкият брой на рецидивите на IC преди и след диагностицирането най-вероятно е поради подбор на пациенти с ранен стадий на заболяването и поради ефективността на alpha-TNF терапията.

Увея

Увеитът е потенциално тежко очно усложнение, което може да възникне при пациенти с псориазис. Твърди се, че предният увеит се среща при 7 % до 20 % от пациентите с псориазис. Chandran и съавт. установяват, че при тяхната кръстосана проба 2 % (двама от 100) от пациентите са имали преден увеит, който не е свързан с тежестта на кожното заболяване, като са стъпили на Lattice System Physician Global Assessment (LS-PGA). LS-PGA е лекарска оценка на тежестта на псориазис, която включва процента на засегнатата повърхност на тялото и общата морфология на плаките. Chandran и съавт. смятат, че има връзка между хроничния плакатен псориазис и увеита при техните пациенти. Засягането на увеята обикновено е двустранно и тежко. Durrani и Foster съобщават за двустранно засягане в 62 % от случаите със средна продължителност 11,2 седмици. Кнох установява, че пациентите с псориазис и увеит са по-възрастни от пациентите без псориазис. Увеалното засягане и особено предният увеит, се асоциира с артропатичната форма на псориазис.

Псориатичният артрит се среща в около 5 % от случаите на псориазис. Той е класифициран като серонегативна (т.е. ревматоиден фактор отрицателен) спондилоартропатия, свързана с HLAB27. Серонегативни ревматологични заболявания като псориатичен артрит, реактивен артрит и анкилозиращ спондилит споделят общи клинични симптоми, които включват инфламаторни усложнения на гръбначния стълб, ставите, кожата и очите и са свързани с повишена честота на HLA-B27. Moll и съавт. представят очното възпаление под формата на конюнктивит или увеит, като клинично припокриване на серонегативните спондилоартропатии. В проучване на 394 пациенти с увеит, при които е открита спондилоартропатия, 5 са имали псориатичен артрит. HLA-B27 типизирането е положително при 94 % от всички пациенти и 80 % от тези с псориатичен артрит. Първият доклад за увеит, свързан с псориатичен артрит е от Ламбърт и Райт през 1976 г., включващи 112 пациенти, 7,1 % от които са имали преден увеит. Catsarou-Catsari и съавт. описват увеит при 3 от 7 пациенти с псориатичен артрит, а наскоро в проучване, разглеждащо клиниката на псориатичен артрит при 150 пациенти 4 са имали очно засягане. HLA-B27 е положителен при двамата тествани пациента. Altan-Yaycioglu и съавт. описват случай на заден склерит при пациент с псориатичен артрит. Въпреки че системните състояния са свързани с 29 % от случаите на заден склерит, това е първият анализ за асоциация с псориатичен артрит, показващ възможна връзка между двете състояния. Връзката между псориазис, увеит и HLA-B27 не е напълно изяснена. В проучване на 36 пациенти с увеит и псориазис, увеитът е по-чест и тежък при наличие на HLA-B27. Друга връзка може да се направи между тежестта на кожното засягане и увеита. Както бе споменато по-горе Chandran и съавт. предполагат, че тежестта на кож-

ната болест е независим рисков фактор за развитие на увеит. Интересно е, че наличието на артрит не показва статистическа корелация с увеит, а също така увеитът може да предшества кожните прояви на псориазис. Два случая, открити в литературата, описват млади момчета, които са имали тежък увеит и по-късно развиват псориазис в областта на гениталиите. Едното момче е развило интермитиращ артрит и двете са HLA-B27 отрицателни. Предвид обаче, значителното клинично припокриване между псориаитичния и реактивен артрит, диференциалната диагноза е трудна. И двете системни заболявания могат да включват артрит, увеит и кожни лезии. Реактивният артрит може да показва кожни прояви, имитиращи псориазис. В действителност се смята, че псориаитичният артрит и реактивният артрит могат да преминават един в друг. През 1893 г. Моракс описва пациент с тежък артрит и псориазис, развил хипопион ирит на едното око. По-късно Кнох спекулира, че това най-вероятно представлява случай на реактивен артрит. Увеитът при псориаитичен артрит обикновено е рядка находка, но при реактивен артрит той е доста често срещан, при около 30 % от засегнатите лица. Друга потенциална разлика между двете заболявания е честотата на HLA-B27. При реактивен артрит честотата на HLA-B27 може да бъде 85 %, но при псориаитичен артрит е значително по-малко (13 % при периферна псориаитична артропатия, 50 % при псориаитичен спондилоacroилит). Увеитът може да се контролира ефективно, като се прилагат кортикостероиди и допълваща конвенционална имуномодулираща терапия. При пациенти, които са рефрактерни към тези терапии или са противопоказани за тези средства, имат алтернатива с биологични медикаменти.

Лещи

Обикновено засягането на лещите при пациенти с псориазис се счита за инцидентна находка. Чандрани и др. установяват, че 63 % (63 от 100) пациенти имат двустранна катаракта. Терапията с кортикостероиди може да причини задна субкапсуларна катаракта, особено употребата на високи дози системна терапия и дълга продължителност. PUVA терапията теоретично може да причини катаракта. UV лъчението допринася за развитието на катаракта, защото светлината в спектъра от 300 до 400 nm се абсорбира в лещата и може да причини фотохимични промени в протеините на лещата. Псоралените в PUVA терапията, действат като фотосенсибилизатори на кожата към ефектите на дълговълнова UV светлина (дължина на вълната 320–400 nm). Ето защо пациентите се съветват да защитават очите си по време на терапията и да носят UV-блокиращи слънчеви очила в продължение на 12 до 24 часа след лечението. Не е показана причинно-следствена връзка между PUVA терапия и катаракта, когато пациентите носят защитни очила за препоръчания период.

От значение е, че авторите определят катарактата по различен начин, като повечето използват непрозрачност на лещата със замъглено зрение като стандарт. Най-голямото и най-дълго проспективно проучване до момента, което проследява 1 237 пациенти, лекувани с PUVA за псориазис на 5 и 10 години, не е показало причинно-следствена връзка между нивото на експозиция на PUVA и риска от развитие на аномалия на лещата. Няколко изследователи съобщават за образуване на катаракта при пациенти, които не носят защитни очила. Във всички такива случаи възрастта на пациентите е била под 55 години, с изключение на проучването на Legman и съвт., при което възрастта на пациентите не е взета предвид. Това твърдение подкрепя хипотезата, че в лещите на по-младите пациенти, гама-кристалната фракция на протеините на лещата е по-чувствителна към ултравиолетови лъчи в сравнение с тези на по-възрастните пациенти.

Birdshot chorioretinopathy (BSCR) е рядък хориоретинит, свързан с HLA-A29, но без установена асоциация със системни заболявания. Hesse и съвт. описват случай на BSCR при пациент с дългогодишен псориазис, при който се наблюдава обратно развитие както на очните, така и на дерматологичните находки чрез терапията на псориазиса. Гасс описва витилигинозен хориоретинит при пациент с тежък еритродермичен псориазис.

Като се има предвид редкостта на това състояние, е трудно да се направи връзка с което и да е системно заболяване, поради факта, че повечето асоциации се базират на малки групи от популацията. Въпреки че има описани няколко случая на асоциация на синдром на пигментна дисперсия и BSCR при пациенти с псориазис, те не представляват причинно-следствена връзка, за такава асоциация. Това може да се установи само при по-продължително изследване.

Пълнен преглед на нежеланите ефекти от лечението на псориазис не е извършван до момента, но трябва да се отбележи, че ретиноидите, включително изотретиноин (търговско наименование: Accutane), имат неблагоприятни въздействия, които включват засягане на очния нерв, ретината, роговицата, лещата или клепача. Описан е и случай на свързана с ацитретин макулопатия с промени в пигмента на епителните клетки на ретината и оток на макулата, както и поява на глаукома, вследствие прилагане на локални стероиди върху клепачите.

Медицинската наука се състои от различни раздели, изучавани от много специалности, като границите между тях не са строго определени, тъй като в сложния организъм отделните органи и тъкани са свързани помежду си и функциите им са взаимозависими. Голяма част от патологичните процеси, настъпващи в организма на човека, се изучават в дадената специалност на съответното ниво, но тези знания не винаги са достатъчни за поставяне на адекватна диагноза. Създаването на интердисциплинарни мостове води не само до повишаване кръгозора на лекарите и повишаване на медицинската култура, но и до усъвършенстване на диагностичния процес и профилактика на някои от необратимите за пациента последствия.

Адекватното диагностициране от своя страна изисква висока общомедицинска култура на специалиста.

Лимфната мрежа е част от съдовата системата на организма. Тя се състои от лимфни капиляри, лимфни съдове и големи колекторни лимфни стволлове. Лимфа е течността, която преминава през тях. Лимфата представлява прозрачна или леко жълтеникава течност с относително тегло 1,015–1,023 и слабо алкална реакция. Лимфата и тъканната течност имат близък до плазмата състав, с изключение на съединенията, които не преминават през стената на капилярите. Количеството на белтъците и мазнините в лимфата е по-ниско от това на плазмата и е не винаги постоянно.

Първоразредните лимфни съдове, които водят своето начало непосредствено от средния слой на кожата и лигавиците са най-достъпни за изучаване, но и много трудни за това, тъй като стените им са изградени само от 1 ред ендотелни клетки. Те са съвършено прозрачни, калибърът им е много променлив, фазите на изпълване и изпразване се менят последователно, което ги прави трудно доказуеми дори в хистологични срези без съответното специално оцветяване. Визуализирането на лимфните съдове *in vivo* се прави с цел установяване на техния външен вид, пермеабилитет, клапен апарат, а това е най-лесно осъществимо в прозрачната конюнктива. Тази лигавица образно можем да наречем „прозорец“, през който виждаме много нови факти, касаещи микроциркулацията на човешкото тяло. Тези факти от своя страна ще допринесат за ранното насочване към заболяванията, протичащи със засягане на кръвоносните и лимфни съдове. Логичният резултат е ранно лечение и обективно проследяване на ефекта от лечението.

При заболявания на кожата могат да се засегнат различни структури на окото, както и много дерматологични диагнози могат да се потвърдят при офталмологичен преглед. По този начин много непълно изявени или атипично протичащи асоциативни (кожно-очни) заболявания могат да бъдат изяснени и уточнени. Целта на подобни комбинирани изследвания на практика е да се представят най-изявените клинични критерии като комбинация от двете науки по достъпен начин за практикуващия дерматолог, а не да се представят нови кожни и очни асоциации.

Това ни стимулира да проведем съответните проучвания и вазографии при пациенти с очни промени, асоциирани с гутатен, пустулозен или артропатичен псориазис. Конюнктивата от своя страна е прозрачна мукозна обвивка, която позволява да бъдат наблюдавани „*in vivo*“ с голямо увеличение (биомикроскопия) кръвоносните съдове, а при съответна визуализация и прилежащите лимфни съдове, както и техните патологични промени, пермеабилитет, ход, калибър. Това прави конюнктивата отличен обект за наблюдение и детайлно проучване на много системни заболявания, асоцииращи разнообразна съдова симптоматика.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Да се установят очните промени и да се направят вазографии при пациенти с псориазис, да се установят състоянието и промените в микроциркулацията на конюнктивата при гутатен, пустулозен и артропатичен псориазис, чрез вазография на лимфни и кръвоносни съдове с Patentblau V.

ЗАДАЧИ

1. Да се установи имат ли очно засягане при пациентите с псориазис.
2. Да се установи какъв е процентът на очно засягане.
3. Да се установят офталмологичните диагнози при съответните групи пациенти с псориазис.
4. Да се разработи и въведе при различните форми на псориазис методиката вазоскопия и вазография на конюнктивни лимфни и кръвоносни съдове.
5. Да се определят при групите пациенти с псориазис промените в конюнктивните лимфни и кръвоносни съдове.
6. Да се установи пермеабилитетът на стените на конюнктивните лимфни и кръвоносни съдове при пациенти със сифилис и системни дерматози (булозни дерматози, болести на съединителната тъкан, псориазис).
7. Да се установи каква е корелацията между състоянието на конюнктивните лимфни и кръвоносни съдове и различните форми на псориазис.
8. Да се установят възможностите за практическото приложение, на вазографските разлики, ако има такива между групите пациенти с псориазис
9. Да се проучат промените в конюнктивните лимфни и кръвоносни съдове в хода на проведеното лечение и след него.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За изпълнение на поставените задачи се извършиха очни прегледи, включващи вазографии и вазоскопии на 148-ма пациенти. За периода от 2014 г. до 2019 г. в Клиниката по дерматология и венерология – Аджъбадем Ситиклиник Токуда болница София бяха обработени пациенти с различни форми на псориазис, разпределени по групи, както следва:

1. Гутатен псориазис – 36 пациента.
2. Еритродермичен псориазис – 34 пациента.
3. Пустулозен псориазис – 30 пациента.
4. Артропатичен псориазис – 32 пациента.
5. Клинически здрави контроли – 16 лица.

Общо 148 пациента.

От обработените общо 148-ма пациенти – мъже са 67, а жени – 89. Възрастта им варира от 23 до 82 години. Средната възраст е отбелязана в съответните таблици, като тя е различна за различните заболявания. При здравите контролни лица средната възраст е 43,50 г., при пациентите гутатен псориазис е 32,24 г., при пациентите с пустулозен псориазис е 55,88 г., при пациентите с артропатичен псориазис е 62,53 г., при пациентите с еритродермичен псориазис е 62,90 г.

МАТЕРИАЛ

I. PSORIASIS n = 148

1. Psoriasis guttata n = 36
2. Psoriasis arthropathica n = 32
3. Erythrodermia psoriatica n = 34
4. Psoriasis pustulosa n = 30
5. ЗДРАВИ КОНТРОЛИ n = 16

Общ брой вазографии – 148

1. Моделирахме линейни диаграми за средните стойности

Използвахме:

а) Аналитични методи

– за метрични (числови) данни. Използвахме общоприетите описателни статистики: средна аритметична стандартно отклонение, стандартна грешка на средната медиана.

– за неметрични (нечислови) данни. Използвахме:

- честотни таблици за представяне на едномерни разпределения;
- честотни таблици за представяне на двумерни разпределения.

2. Методи за статистически изводи и модели

а) Проверка на статистически хипотези

Формулиране на статистическата хипотеза. Навсякъде се позовахме на правилото, че нулевата хипотеза отразява липсата на влияние или връзка, докато алтернативната хипотеза постулира наличието на такава връзка или влияние. Навсякъде сме работили с вероятност за грешка от I тип (ниво на значимост) 0,05. Използваните за проверка на хипотезите методи отразяват типа на данните както следва:

- За метрични данни ползвахме:
 - еднофакторен едномерен дисперсионен анализ (ANOVA);
 - множествените сравнения са извършени срещу здравите контроли с помощта на метода на Dunnett, който е най-подходящ за дадения експериментален план.
- Хипотезите относно неметрични данни проверихме с помощта на точния критерий на Фишер (вариант на хи-квадрат критерия)⁶.
- χ^2 -тест

б) Статистическо моделиране

Моделът, който най-добре отговаря на свойствата на данните е логистичната множествена (мултиноминална) регресия⁵. Този модел дава възможност да се построи прогностичен индекс и да се получи отношение на шансовете за различни възможни комбинации от клинични характеристики.

Моделът на логистична множествена регресия предполага наличието на една зависима променлива (диагноза), която приема няколко взаимно изключващи се стойности и група от k независими променливи (предиктори), които могат да бъдат както метрични, така и неметрични (в нашия случай). Ако ги означим с X_i , $i = 1, 2, \dots, k$. Тогава може да се построи модел за оценяването на вероятността да се наблюдава определена диагноза в зависимост от характеристиките на пациента. Този модел има вида: където ролята на референтната категория играе здравата контрола.

Коефициентите b_i се оценяват по метода на максималното правдоподобие. За всеки коефициент е оценена неговата значимост (информационния му принос към модела)⁵ и е получен 95 % доверителен интервал, там където е възможно.

За всяка категория (диагноза) имаме собствено множество коефициенти, чрез които да се оценява съответната вероятност. Броят на тези множества е 4.

3. Всички математически пресмятания, проверката на хипотези и построяването на модела на логистичната регресия извършихме със статистическия пакет SPSS® за Windows.

РЕЗУЛТАТИ

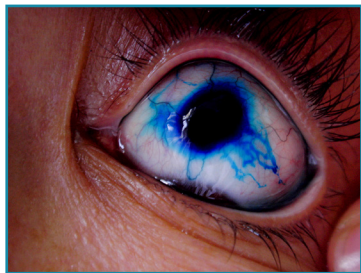
Очни промени и вазографии при пациенти с псориазис гутата

Проучванията и анализите установиха следните очни промени при пациентите с псориазис гутата:

При четирима пациенти с псориазис гутата се установи стрептококово носителство (ЕЕА, 21 г.; ЦПД, 30 г.; КЛТ, 48 г.; ГКВ, 28 г.). При огледа на очните дъна се установиха бели съпроводителни линии край кръвоносните съдове, излизайщи от папилата, а в последния случай покрай горно-темпоралния клон. При осем от пациентите се наблюдава блефарит и при трима блефароконюнктивит и трихиаза.

Пациентката ЛМИ 19 г.с гутатен псориазис се консултира с УНГ специалист по повод на ангина, където лабораторните данни доказват наличие на стрептококова инфекция. Допълнително е консултирана с офталмолог по повод на рязко влошаване на зрението на дясното око, поява на зачервяване, съзене и жълтеникав секрет. Включването на адекватно АБ лечение, доведе до сравнително бързо овладяване и значително по-лекото протичане на конюнктивита в дясното око.

Вазографии на конюнктивните съдове се направиха на пациенти с еруптивен псориазис. Групата е съставена от 29 души – 15 мъже и 14 жени на възраст от 13 до 57 години (средна възраст 32,24 г.), Таблица № 2. Вазографията и лимфоскопията се извършваше по описания начин. Багрилото Patentblau V при тези лица попада в лимфните съдове непосредствено след инжектирането – средно след 41,55 секунди, след 2 сек. (в 1 случай) след 3 сек. 58 (в 21 случая), след 1 мин. (в 4 случая), след 4 мин. (в 1 случай), след 5 мин. (в 1 случай), след 6 мин. (в 1 случай). При два случая се направи контролна повторна вазография 3 месеца след проведено лечение. Оказа се, че времето за попадане на багрилото в лимфните съдове се приближава към това на здравите контроли, а времето за



Сн. 1. Широки, добре напълнени лимфни съдове



Сн. 2. Псориаитичен блефарит

дифузия от тях се нормализира. Времето за попадане и дифузия от кръвоносните съдове също търпи позитивна динамика. Специфичен е резултатът при времената на начало на дифузията от лимфните съдове. Дифузията през стената на лимфните съдове се наблюдава след средно 1,84 мин., което е значително ускорено в сравнение със здравите контроли. След 1/2 мин. започва дифузия от лимфните съдове при 1 случай, след 1 мин. – 13 случая, след 2 мин. – 10 случая, след 3 мин. – 2 случая, след 4 мин. – 1 случай, след 5 мин. – 2 случая. Степента на дифузия е вариабилна от слаба (+) до интензивна, силна (+++), като преобладават случаите с много интензивна дифузия. Слаба дифузия на Pbl от лимфните съдове при болни с еруптивен псориазис има при 2 случая, средна – при 3 случая и силна, интензивна – при 24 случая. Видът на лимфните съдове при групата пациенти с еруптивен псориазис не се отклонява в значителна степен от тези на здравите контроли. Те са широки, добре напълнени, понякога се наблюдават под формата на броеница или мъниста, формират торбовидни разширения и често се оформя пръстена на Лорка. При същите пациенти промените в кръвоносните съдове на конюнктивата се оказаха изключително любопитни при контакта им с багрилото Patentblau V. При тях багрилото попада средно за 12,75 секунди в лумена на кръвоносните съдове и започва да се придвижва със скоростта на кръвния ток. За около 3 сек. багрилото попада в кръвоносните съдове при 22 пациенти, за около 2 сек. – при 2 пациенти за 1 мин. – при 5 пациента. Дифундирането на багрилото обаче от лумена през стените на кръвоносните съдове става по-бавно. Дифузия от кръвоносните съдове след инжектирането на багрилото се наблюдава за време от средно 3,60 мин. От групата се наблюдава дифузия от кръвоносните съдове след 1 мин. при 7 пациента, след 2 мин. при 6 пациента, след 3 мин. при 6 пациента, след 4 мин. при 3 пациента, след 7 мин. при 1 пациент, след 10 мин. при 1 пациент, след 20 мин. при 1 пациент. В четири случая не се видя дифузия на багрило от кръвоносните съдове в продължение на 20 и повече мин. и наблюдението беше прекъснато. Степента на дифузия от кръвоносните съдове варира от слаба (+) до силна (+++), без това да е свързано с възрастта или пола на лицето. Преобладават случаите с интензивна дифузия от кръвоносните съдове – силна (+++) при 15 пациента, средна (++) при 8 пациента, слаба (+) при 2 пациента и при 4 не е отбелязана дифузия. Проверява се и времето, за което багрилото от депото дифундира през интерстициалните пространства на конюнктивата и достига до лимба на меридиана на 12 часа. Това време се оказа, че варира в широки граници – от 1 мин. до 15 мин., средно 3,75 мин. или 1 мин. е при 6 случая, 2 мин. при 8 случая, 3 мин. при 4 случая, 4 мин. при 2 случая, 5 мин. при 4 случая, 8 мин. при 1 случай, 10 мин. при 2 случая, 15 мин. при 1 случай. При един от пациентите това време не е отчитано, тъй като този обект на наблюдение е включен по-късно в процеса на работа. Сравнено със същото време при контролната група (4,33 мин.), при болните с еруптивен псориазис се оказва леко скъсено. Връзка между това време и общото, и очно състояние на лицето за сега не е установена. Гореописаните промени в пермеабилитета на лимфните конюнктивни съдове се установяват на много ранен етап от доказването на стрептококова инфекция. При

направените контролни вазографии след проведено антибиотично лечение на пациенти с еруптивен псориазис, пермеабилитета постепенно се нормализира за период от 8–12 мес. В групата пациенти с гутатен псориазис се установиха очни промени при 11 лица (37,9 %) – 3-ма с блефароконюнктивит и трихиаза, 5 пациенти с блефарит и 4 с данни за прекаран васкулит. При огледа на очните дъна се установиха бели съпроводителни линии край кръвоносните съдове, излизайщи от папилата, а в последния случай покрай горно-темпоралния клон. При 3-ма блефароконюнктивит и трихиаза. При 12 пациенти с псориазис гута-та се установи стрептококово носителство.

Проучвания при клинично здрави контроли

Вазографии на конюнктивните съдове се направи на контролна група от клинично здрави лица без кожни и очни заболявания. Групата е съставена от 16 души – 9 мъже и 7 жени на възраст от 22 до 80 години (средна възраст 43,50) (Таблица № 1). Последният 17-ти пациент отпадна поради наличие на леко увеличени слъзни жлези и големи разлики (несходства) в някои от параметрите на лимфните съдове.

Вазографията се извърши по описания начин. Багрилото Patentblau V при тези лица прониква в лимфните съдове и ги оцветява след 30 секунди (докато трае още промивката) $\approx 1/2$ мин. (3 случая), след 1 мин. (2 случая), след 2 мин. (2 случая), след 3 мин. (3 случая), след 4 мин. (2 случая), след 5 мин. (3 случая), след 6 мин. (1 случай), средно след 2,86 мин. Тези времена не са абсолютно зависими от възрастта на лицето, но явно личи тенденцията да се увеличава времето, необходимо за проникване на багрилото в лимфните съдове, с напредване на възрастта. Тримата с най-кратко време са млади хора (22, 26, 36 г.). Контролите с време 2–6 мин. са възрастни (62–80 г.).

По-интересен е резултатът при времената на начало на дифузията на багрилото от лимфните съдове към интерстициалната околосъдова тъкан. Дифузия на Pbl от лимфните съдове започва след 30 сек. (1 случай), след 1 мин. (1 случай), след 2 мин. (1 случай), след 3 мин. (3 случая), след 4 мин. (2 случая), след 5 мин. (2 случая), след 6 мин. (2 случая), след 7 мин. (3 случая), след 8 мин. (1 случай). Дифузията през стената на лимфните съдове се наблюдава след $1/2$ мин. до 8 мин., като проличава ясна зависимост от възрастта. С напредване на възрастта времето, което е нужно, за да се забележи дифузия извън лимфните съдове, се удължава. Степента на дифузия варира от един (+) до три (+++). Забелязва се несигурна тенденция за намаляване интензивността на дифузията с възрастта, т.е. пермеабилитетът на лимфните съдове нормално намалява с увеличаване на годините на индивида. Трите фактора (време на проникване, време на дифузия от съдовете и интензитет на дифузията) едноточно показват, че пермеабилитетът на съдовете намалява с напредване на възрастта, т.е. стените на лимфните съдове се уплътняват. По данни на Grüntzig дифузия на Patentblau V извън лимфните съдове на конюнктивата може да се наблюдава физиологично след 3–5 мин. Видът на лимфните съдове наподобява най-ве-

че по контури стомашно-чревния тракт – с нагъвания, стеснения, разширения, дивертикули. Местата на клапите най-често съвпадат със стесненията. Когато клапата затваря тотално лимфния съд, лимфата може да премине в следващия лимфангион само ако тя се отвори (регулирано от неясна автоматика) или ако лимфния съд се поглади в посока на тока на лимфата, т.е. увеличи се механичния натиск на лимфата върху клапата. При отпуснато състояние на лимфния съд и при клапи, които не затварят напълно лумена на лимфния съд, може да се наблюдава обратен лимфен ток, т.е. връщане на лимфата през клапния отвор в предходния лимфангион. Това лесно се демонстрира при поглаждане с шпатулка върху лимфните съдове на конюнктивата. Поглаждат се 2–3 лимфангиона по посока на лимфния ток, при което те се изпразват и обезцветяват. При вдигане на шпатулата се наблюдава как оцветената лимфа от следващия лимфангион се връща на тънка струйка назад и изпълва частично изпразнените лимфангиони. В някои случаи лимфните съдове са по-тънки, в други къси, бледи (с малко багрило в тях). Къси лимфни съдове се визуализират, когато оцветената лимфа достига до плътно затворена съседна клапа. Понякога са по-широки (Таблица № 1), което вероятно означава, че лимфните съдове към момента са във фаза на проникване на интерстициална течност в лумена. Може да наподобяват наниз от мъниста, а често очертават пръстена на Лорка на 3–4 мм кръгово около лимба (случай 10 в Таблица № 1).

В повечето случаи се очертава само част от пръстена. Всъщност този „пръстен“, оформен от лимфните съдове на конюнктивата, има повече крушовидна форма, като дръжката на „крушата“ сочи темпорално долу, където лимфните съдове от горната и долната част на булбовата конюнктива се сливат в по-голям ампулообразен лимфен съд, който се загубва в долно-темпоралната част на орбитата по посока на преаурикуларния лимфен възел. Вижда се ясно, че пръстенът на Лорка, минавайки циркулярно около 4 мм от лимба, пресича разположените кръвоносни съдове. В останалите отдели на конюнктивата съотношението лимфен съд към кръвоносен е същото – те ги пресичат в една точка и там винаги се разполагат по-повърхностно от кръвоносните съдове. Рядко по време на манипулациите може да се види спонтанно изпразване на лимфния съд (контракция на лимфангион и лимфата преминава в следващия лимфангион).

Не по-малко интересни се оказаха промените в кръвоносните съдове на конюнктивата при контакта им с багрилото Patentblau V.

При всички клинично здрави лица багрилото попада след 1/2–5 мин. в лумена на кръвоносните съдове и започва да се придвижва със скоростта на кръвния ток.

Времето, необходимо за проникване на багрилото в кръвоносните съдове, както и времето за дифузия извън кръвоносните съдове на същото вещество е от интерес за медицината, особено в случаите при подкожно или мускулно инжектиране на медикамент. Това има отношение към скоростта на въздействие на медикамента (при сходно молекулно тегло), както и времето, необходимо за получаване на желаната концентрация локално в кръвта, както и локалната концентрация в тъканите.

Таблица № 1. Резултати от вазографии на конюнктивата
при клинично здрави контроли

Възраст Пол	Време на проник- ване в (1) и дифузия (2) от лимфните съдове		Вид на лимф. съд.	Степен на дифу- зия от лимф. съдове	Време на проник- ване в (1) и дифузия (2) от кръво- носни съдове		Степен на дифу- зия от кр. съдове	Време на дифу- зия от де- пото в интер- ст. до лимба	Забележка
	1	2			1	2			
1. 22 г., ♂	30 сек.	30 сек.	Норм.	+++	30 сек.	30 сек.	+++		Алергичен към полени конюнктивит
2. 22 г., ♂	1 мин.	3 мин.	Норм.	+	1 мин.	2 мин.	++	2 мин.	Хипер- метропия
3. 23 г., ♀	5 мин.	7 мин.	Норм.	++	5 мин.	7 мин.	++	7 мин.	
4. 26 г., ♂	30 сек.	8 мин.	Норм.	++	30 сек.	4 мин.	+++		Хипер- метропия
5. 26 г., ♂	3 мин.	5 мин.	Норм.	++	2 мин.	7 мин.	++	4 мин.	Еметропия
6. 34 г., ♂	3 мин.	6 мин.	Норм.	+++	2 мин.	7 мин.		4 мин.	Еметропия
7. 34 г., ♂	4 мин.	4 мин.	Норм.	+	30 сек.	Не до 20 мин.	-	1 мин.	Еметропия
8. 36 г., ♀	30 сек.	1 мин.	Норм.	++	30 сек.	4 мин.	+	5 мин.	Хипер- метропия
9. 37 г., ♀	1 мин.	2 мин.	Норм.	+++	2 мин.	6 мин.	+	3 мин.	-
10. 38 г., ♀	5 мин.	3 мин.	Пръс- тен на Лорка	+++	30 сек.	2 мин.	++	8 мин.	Хипер- метропия
11. 54 г., ♂	3 мин.	7 мин.	Норм.	++	30 сек.	3 мин.	+	5 мин.	
12. 62 г., ♀	6 мин.	3 мин.	Къси бледи	+	30 сек.	4 мин.	++	1 мин.	Хипер- метропия М. Рейно
13. 62 г., ♂	5 мин.	4 мин.	Норм.	++	2 мин.	5 мин.	++	5 мин.	-
14. 70 г., ♂	2 мин.	6 мин.	Ши- роки, налобе- ни	+	30 сек.	2 мин.			Миопия
15. 70 г., ♀	4 мин.	5 мин.	Норм.	+	30 сек.	4 мин.			Нагънати кр. съд.
16. 80 г., ♀	2 мин.	7 мин.	Къси	+	30 сек.	2 мин.		1 мин.	Хипер- метропия
Средно 43,50 г.	2,86 мин.	5,10 мин.			=1 мин.	4,75 мин.		4 , 3 3 мин.	

При болните с псориазис гутата времената за проникване и дифузия са ускорени, а при останалите форми – артропатична, пустулозна и еритродермична са стационарни, т.е. в тъканната течност условията за дифузия са слабо променливи и в трите случая. При тези пациенти, времето за дифузия в интерстициума е силно забавено, което вероятно се дължи на промени възпрепятстващи дифузията. Подобни изменения се наблюдават и при някои от пациентите с псориазис плаката.

Анализирането на вазографските промени при двама пациенти със Syndr. Sjögren показва, че при единия от тях не се наблюдават значителни отклонения от нормата, а при втория случай лимфни съдове не се визуализират, което би могло да се обясни с факта, че при пациентката има асоциация с ревматоиден артрит.

Стилбова диаграма 1. Времената за проникване и дифузия в и от лимфните и кръвоносните съдове и интерстициума при здрави контроли

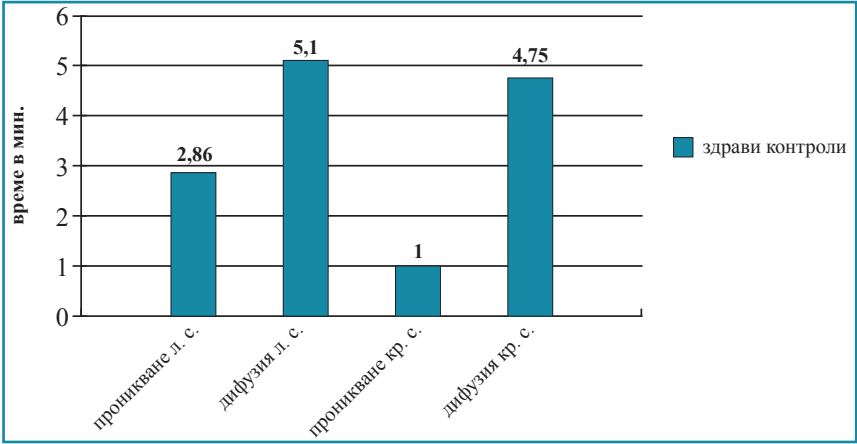


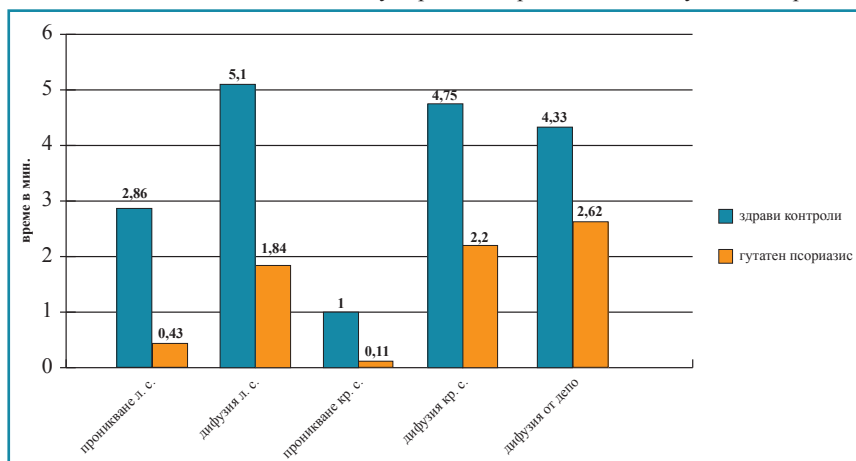
Таблица № 2. Резултати от вазографии на конюнктивата при пациенти с гутатен (еруптивен) псориазис

Възраст Пол	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от лимфните съдове		Вид на лимф. съд.	Степен на дифузия от лимф. съдове	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от кръвоносни съдове		Степ. на дифузия от кр. съдове в интерстиц.	Време на дифузия от депото в интерст.	Забележка
	1	2			1	2			
1. 13 г., ♂	3 сек.	2 мин.	Широки	+++	3 сек.	3 мин.	+++	2 мин.	Phymosis penis
2. 18 г., ♀	3 сек.	2 мин.	Широка мрежа	+++	3 сек.	4 мин.	+++	4 мин.	Blepharitis

Възраст Пол	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от лимфните съдове		Вид на лимф. съд.	Степен на дифузия от лимф. съдове	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от кръвоносни съдове		Степ. на дифузия от кр. съдове в интерстиц.	Време на дифузия от депото в интерст..	Забележка
	1	2			1	2			
3. 19 г., ♀	3 сек.	3 мин.	Широки, къси	++	3 сек.	3 мин.	+++	3 мин.	Vasculitis
4. 21 г., ♀	6 мин.	5 мин.	Широки, напълнени	+++	1 мин.	20 мин.	++	15 мин.	Vasculitis
5. 21 г., ♀	3 сек.	1 мин.	Броени-ца	+++	2 сек.	2 мин.	+	2 мин.	Маншони Blepharitis
6. 24 г., ♂	3 сек.	1 мин.	Мъниста	+++	3 сек.	1 мин.	+++	3 мин.	Blepharo- conjuncti- vitis
7. 25 г., ♀	3 сек.	1 мин.	Широки	+++	2 сек.	2 мин.	++	2 мин.	Vasculitis
8. 27 г., ♂	3 сек.	1 мин.	Мрежа	+++	3 сек.	3 мин.	+++	3 мин.	Blepharitis
9. 28 г., ♀	5 мин.	4 мин.	Тънки, прави	+++	3 сек.	2 мин.	+++	5 мин.	Vasculitis
10. 28 г., ♂	3 сек.	5 мин.	Оскъдна мрежа	++	3 сек.	7 мин.	++	10 мин.	Blepharo- conjunctiv.
11. 28 г., ♀	3 сек.	1 мин.	Широки, напълнени	+++	3 сек.	2 мин.	+++	5 мин.	Blepharitis
12. 29 г., ♂	3 сек.	1 мин.	Брое-ница, широки	+++	3 сек.	1 мин.	+++	3 мин.	Мадароза
13. 29г., ♂	3 сек.	30 сек.	Широки	+++	3 сек.	3 мин.	+++	5 мин.	Diabetes mellitus
14. 30 г., ♀	1 мин.	2 мин.	Широки, напълнени	+++	3 сек.	2 мин.	+++	2 мин.	Конюнкти- тивит
15. 30 г., ♂	3 сек.	1 мин.	Широки, налобени	+++	1 мин.	–	–	–	Blepharitis
16. 31 г., ♂	3 сек.	2 мин.	Широки	+++	3 сек.	4 мин.	+++	5 мин.	–
17. 33 г., ♂	2 сек.	1 мин.	Широки	+++	3 сек.	1 мин.	++	1 мин.	Blepharo- conjuncti- vitis

Възраст Пол	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от лимфните съдове		Вид на лимф. съд.	Степен на дифузия от лимф. съдове	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от кръвоносни съдове		Степ. на дифузия от кр. съдове в интерстиц.	Време на дифузия от депото в интерст.	Забележка
	1	2			1	2			
18. 34 г., ♂	3 сек.	1 мин.	Широки, напълнени	+++	3 сек.	1 мин.	+++	1 мин.	—
19. 35 г., ♀	3 сек.	1 мин.	Широки	+++	1 мин.	4 мин.	+++	4 мин.	—
20. 35 г., ♀	1 мин.	2 мин.	Къси	+++	1 мин.	—	—	1 мин.	Graviditas VI m.l.
21. 35 г., ♂	3 сек.	1 мин.	Дълги, широки	+++	3 сек.	1 мин.	+++	1 мин.	—
22. 36 г., ♀	1 мин.	1 мин.	Къси, напълнени	+++	3 сек.	1 мин.	++	1 мин.	Конюнктивит
23. 37 г., ♀	3 сек.	2 мин.	Къси, напълнени	++	3 сек.	3 мин.	++	2 мин.	—
24. 41 г., ♀	4 мин.	2 мин.	Широки	+	3 сек.	1 мин.	+++	2 мин.	Шизофрения
25. 42 г., ♂	3 сек.	2 мин.	Турбовидни разширения	+	3 сек.	3 мин.	++	8 мин.	Конюнктивит
26. 43 г., ♂	3 сек.	3 мин.	Широки, къси	+++	1 мин.	10 мин.	++	10 мин.	След 1 година
27. 50 г., ♂	3 сек.	2 мин.	Мрежа	+++	3 сек.	2 мин.	+	1 мин.	Конюнктивит
28. 56 г., ♂	3 сек.	1 мин.	Широки	+++	3 сек.	—	—	2 мин.	Blepharitis
29. 57 г., ♀	1 мин.	2 мин.	Мрежа	+++	3 сек.	—	—	2 мин.	Мадароза
Средно 32,24	41,55 сек.	1,84 мин.			12,75 сек.	3,60 мин.		3,75 мин.	

Стилбова диаграма 2. Сравняване времената на проникване и дифузия между здрави контроли и болни с гутатен псориазис



Очни промени и вазографии при пациенти с артропатичен псориазис

При офталмологичния преглед при пациентка с артропатичен псориазис се установиха следните отклонения от нормата:

При пациентите с псориазис артропатика се установиха очни симптоми като парене, сърбеж, фотофобия, блефароспазм, съзене, конюнктивна инекция, ерозии върху роговицата и канюнктивата, нежни цикатрикси и едем на мигления ръб. Регистрирани са 18 бр. симптоми при 32-ма пациенти – общо 56,2%

Вазографии на конюнктивните съдове се направиха на пациенти с клинична, хистологична и серологична верификация на диагнозата псориазис артропатика. Групата е съставена от 34 души – 16 мъже и 18 жени на възраст от 30 до 76 години (средна възраст 55,88 г.) (Таблица № 3). Вазографията и лимфоскопията се извършва по описания начин. Багрилото Patentblau V при 2 от тези лица попада в лимфните съдове средно след 2,21 мин; $\approx 1/2$ мин. (5 случая), след 1 мин. (3 случая), след 2 мин. (2 случая), след 3 мин. (2 случая), след 4 мин. (2 случая), след 5 мин. (4 случая), след 7 мин. (2 случая), след 10 мин. (1 случай). Багрилото не прониква в лимфните съдове и съответно те остават без визуализиране – 13 случая. Интересен е резултатът при времената за начало на дифузията от лимфните съдове при пациентите, при които все пак са се визуализирали лимфни съдове. Дифузията през стената на лимфните съдове се наблюдава след 1 до 11 мин. (средно 4,63 мин.) или



Сн. 3. Артропатичен псориазис



Сн. 4. Вазография на пациент с артропатичен псориазис. Багрилото попада само в кр. съдове, удължено време на дифузия

след 1 мин. дифузия се наблюдава при 2 случая, след 2 мин. при 1 случай, след 3 мин. при 4 случая, след 4 мин. при 4 случая, след 5 мин. при 2 случая, след 6 мин. при 2 случая, след 7 мин. при 1 случай, след 11 мин. при 2 случая и при 13 случая липсва дифузия, и при 1 случай няма данни в протокола. Времето зависи от тежестта на заболяването. С прогресиране на заболяването, времето, което е нужно, за да се забележи дифузия на багрилото извън лимфните съдове се удължава.

Степента на дифузия варира от липсваща до силна (+++). Степента на дифузия е силна (+++) при 3 случая, средна (++) при 5 случая, слаба (+) при 11 случая и липсва дифузия при 15 случая. Забелязва се несигурна тенденция. Ако се сравнят резултатите от времената за проникване и дифузия в и от кръвоносните съдове с тези на здравите контроли, се оказва, че времето за проникване е сходно – само леко удължено (1:1,5), а времето за дифузия – леко удължено (4,75:6,56 мм), а интензитетът на дифузия е предимно средно изразена (++) в 24 от 31 случая. При пациентите с псориазис артропатика се установиха очни симптоми като парене, сърбеж, фотофобия, блефароспазм, сълзене, конюнктивна инекция, точковиден епителиален кератит, с ерозии върху роговицата и конюнктивата, нежни cicatrices, едем на мигления ръб Регистрирани са 19 бр. симптоми, при 34-ма пациента (55,8 %)

Таблица № 3. Резултати от вазографии на конюнктивата при пациенти с артропатичен псориазис

Диагноза Възраст Пол	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от лимфните съдове		Вид на лимф. съд.	Степен на дифузия от лимф. съдове	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от кръвоносни съдове		Степен на дифузия около кр. съдове	Време на дифузия в интерст.	Забележка
	1	2			1	2			
1. Ps. arth., 30 г. ♂	30 сек.	3 мин.	Бледи, къси по-върхн.	++	30 сек.	—	—	—	—
2. Ps. arth., 35 г. ♀	30 сек.	3 мин.	Широки	+++	1 мин.	3 мин.	+	3 мин.	Инекция на конюнктивата
3. Ps. arth., 35 г. ♀	1 мин.	3 мин.	Бледи, тънки	+	30 сек.	—	—		Парене
4. Ps. arth., 40 г. ♂	5 мин.	—	Тънки, бледи	—	5 мин.	—	—		Сърбеж
5. Ps. arth., 41 г. ♀	4 мин.	5 мин.	Тънки, начупени	++	1 мин.	5 мин.	++	5 мин.	Трихиаза
6. Ps. arth., 43 г. ♂	5 мин.	6 мин.	Единичен по-върхн.	+	1 мин.	6 мин.	++	4 мин.	—
7. Ps. arth., 44 г. ♀	5 мин.	11 мин.	Бледи, тънки	+	1 мин.	6 мин.	+++	4 мин.	Фотофобия
8. Ps. arth., 48 г. ♂	2 мин.	5 мин.	Бледи, тънки	++	30 сек.	6 мин.	++	5 мин.	—
9. Ps. arth., 49 г. ♀	5 мин.	11 мин.	Блед	+	4 мин.	5 мин.	+	—	—
10. Ps. arth., 49 г. ♀	7 мин.	7 мин.	Къс, единичен	+	1 мин.	3 мин.	+	—	ХБН
11. Ps. arth., 50 г. ♀	не прониква	—	Хало, не се визуализ.	—	2 мин.	6 мин.	++	5 мин.	Трихиаза
12. Ps. arth., 51 г. ♂	7 мин.	4 мин.	Къс, блед, назален	+	1 мин.	7 мин.	++	3 мин.	Блефароспазм
13. Ps. arth., 52 г. ♂	не прониква	—	Хало, не се визуализ.	—	2 мин.	8 мин.	++	5 мин.	—

Диагноза Възраст Пол	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от лимфните съдове		Вид на лимф. съд.	Сте- пен на дифу- зия от лимф. съдо- ве	Време на про- никване в (1) и дифузия (2) от кръвоносни съдове		Сте- пен на дифу- зия около кр. съдо- ве	Време на дифу- зия в интер- ст.	Забележка
	1	2			1	2			
14. Ps. arth., 53 г. ♂	3 мин.	6 мин.	Бледи	+	30 сек.	11 мин.	++	4 мин.	–
15. Ps. arth., 53 г. ♀	Не се визу- ализи- рат	Не се визу- ализи- рат	Хало	–	2 мин.		++	3 мин.	Диф. от кр. съд. няма до 20 мин.
16. Ps. arth., 54 г. ♀	2 мин.	4 мин.	Два бледи темпор.	+	1 мин.	7 мин.	++	6 мин.	–
17. Ps. arth., 55 г. ♀	3 мин.	1 мин.	Бледи	++	2 мин.	5 мин.	+		Лечение с Метотре- кшат
18. Ps. arth., 55 г. ♀	не про- никва	–	Не се визуал.	–	30 сек.	5 мин.	+	3 мин.	–
19. Ps. arth., 56 г. ♀	не про- никва	–	Хало, не се визу- ализ.	–	1 мин.	7 мин.	++	3 мин.	Точковиден кератит
20. Ps. arth., 56 г. ♂	4 мин.	5 мин.	Блед, къс	+	1 мин.	7 мин.	++	5 мин.	–
21. Ps. arth., 59 г. ♂	не про- никва	–	Хало	–	30 сек.	11 мин.	+	3 мин.	Катаракта
22. Ps. arth., 59 г. ♀	30 сек.	2 мин.	Тънки, къси	+	30 сек.	2 мин.	+	2 мин.	Конюнкти- вит
23. Ps. arth., 63 г. ♀	не про- никва	–	Хало, не се визу- ализ.	–	2 мин.	9 мин.	++	4 мин.	–
24. Ps. arth., 64 г. ♂	не про- никва	–	Халоне се визу- ализ.	–	1 мин.	6 мин.	++	4 мин.	–
25 Ps. arth., 66 г. ♀	30 сек.	1 мин.	Норм.	+++	30 сек.	20 мин.	++	1 мин.	Катаракта
26 Ps. arth., 66 г. ♂	не про- никва	–	Хало не се визу- ализ.	–	2 мин.	10 мин.	++	5 мин.	–

Диагноза Възраст Пол	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от лимфните съдове		Вид на лимф. съд.	Степен на дифузия от лимф. съдове	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от кръвоносни съдове		Степен на дифузия около кр. съдове	Време на дифузия в интерст.	Забележка
	1	2			1	2			
27. Ps. arth., 68 г. ♂	не прониква	—	Хало, не се визуал.	—	2 мин.	8 мин.	++	3 мин.	Катаракта
28. Ps. arth., 69 г. ♂	10 мин.	—	Тънки, бледи	—	30 сек.	—	—	3 мин.	—
29. Ps. arth., 71 г. ♀	1 мин.	4 мин.	Тънки	+++	2 мин.	2 мин.	+	2 мин.	Локализиран
30. Ps. arth., 72 г. ♂	не прониква	—	Хало, не се визуализ.	—	3 мин.	—	—	4 мин.	—
31. Ps. arth., 73 г. ♂	не прониква	—	Хало	—	2 мин.	6 мин.	+	4 мин.	—
32. Ps. arth., 74 г. ♀	1 мин.	4 мин.	Широк, къс	++	2 мин.	11 мин.	+	4 мин.	Катаракта
33. Ps. arth., 75 г. ♀	30 сек.	3 мин.	Блед Хало	+	2 мин.	10 мин.	+	3 мин.	—
34. Ps. arth., 76 г. ♂	не прониква	—	Хало	—	9 мин.	18 мин.	+	3 мин.	Silicosis Pulmonum
Средно 55,88 г.	2,21 мин.	4,63 мин.			1,69 мин.	7,58 мин.		3,67 мин.	Катаракта

Очни промени и вазографии при пациенти с псориазис пусулоза

При пациентката НСГ, 57 г. се наблюдава разнообразна очна симптоматика. Според анамнестичните данни при добро здраве, зрението на лявото око сравнително бързо (за два–три дни) намаляло и по този повод отива на преглед при офталмолог, който констатира иридоциклит на лявото око. Пациентката е насочена за хоспитализация и е проведено лечение с мидриатици, антибиотични колири. При последвалите офталмологични прегледи се установи, че процесът обхваща вече и дясното око, а в лявото око иридоциклитът прогресира. По това време офталмологичният статус е следният:



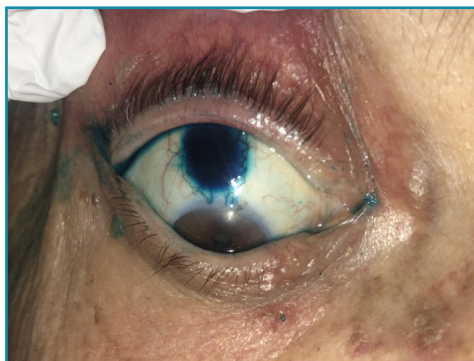
Сн. 5. Пустулозен псориазис

VOD = 0,10 – не коригира, VOS = 0,15 – не коригира. Дясно око – фини преципитати по ендотела на роговицата. Множество опакитати (мътнини в стъкловидното тяло). Ляво око – застаряващи преципитати по ендотела, следи от разкъсване на синехии между ириса и предната лещена капсула, много мътнини в стъкловидното тяло (опакитати), които не позволяват да се огледа добре очното дъно, но прозират отделни пръснати, дребни бели огнища. След проведено лечение иридоциклита сравнително бързо се овладя. На 31.05.2018 г. офталмологичният статус е следният: VOD = 0,7 – не коригира, VOS = 0,15 с – 1.0 dsph = 0,3. Преден очен сегмент: дясно око – липсват преципитати. Ляво око – сенки от стари преципитати. Очни дъна – дясно око: папила б.о.,

съдове – склеротично променени, дребни дегенеративни петна в средната периферия и макулата. Опацитати не се наблюдават. Ляво око: все още мътнини в стъкловидното тяло. Папила – леко хиперемирана, на нивото на ретината, съдове – склеротично променени. В горно темпоралния квадрант – обширна зона с бели дегенеративни петна и единични по-дребни пигментни отложения, микрохеморагия. При офталмологичния преглед на един пациент – БВИ, 26 г. при огледа на предния очен сегмент в конюнктивата се установиха леко разширени кръвоносни капиляри, достигащи до лимба (телангиектазии) и единични микроаневризми. При пациента има и кожна лезия на горния клепач. При ФХС, 39 г. с Dg. Пустулозен псориазис в очното дъно на лявото око около кръвоносните съдове на папилата се наблюдават белезникави маншони. Кръвоносните съдове са нагънати, симптома на кръстосването на Gunn е изразен в I-II-ра степен. При ВАТ, 44 г. се установиха в очните дъна нежни белезникави маншони около едрите съдове. Съдовете са с неравномерен калибър, с усилен рефлекс. Симптома на Gunn е изразен в I-II-ра степен. Макули – б.о. При СПС, 60 г. в очното дъно: папили – б.о. Съдове – симптома на Gunn е изразен в I-II-ра степен. 70 ДГП, 65 г. с пустулозен псориазис се установи деформация на зеницата в дясното око в резултат на атрофия на ириса. Папилите са с очертани граници, съдовете са тесни с неравномерен калибър. При офталмологичните прегледи на тези пациенти не са забелязани специфични симптоми, а най-вече съдови промени, които се срещат и при други заболявания. Както ни е известно обаче, един от най-често срещаните

коморбидитети при псориазис е хипертонията, която обяснява регистрирането на горепосочените очни изменения. Вазографии на конюнктивните съдове се направиха на пациенти с клинична, хистологична верификация на пустулозен псориазис. Групата е съставена от 30 души – 2 мъже и 28 жени на възраст от 17 до 65 години (средна възраст 42,53 г.) (Таблица № 4).

Вазографията и лимфоскопията се извършваше по описания начин. Багрилото Patentblau V при тези лица попада в лимфните съдове средно след 3,06 мин. – след 1/2 мин. (9 случая), след 1 мин. (1 случай), след 3 мин. (3 случая), след 4 мин. (4 случая), след 5 мин. (4 случая), след 6 мин. (1 случай), след 7 мин. (1 случай), след 10 мин. (1 случай), без проникване на багрилото и съответно и без визуализиране на лимфни съдове – 6 случая. Резултатът при времената на начало на дифузията от лимфните съдове показва следните зависимости: дифузията през стените на лимфните съдове се наблюдава след 1 до 10 мин., средно 4,13 мин. – след 1 мин. (при 4 пациенти), след 2 мин. (при 2 пациенти), след 3 мин. (при 3 пациенти), след 4 мин. (при 3 пациенти), след 5 мин. (при 8 пациенти), след 7 мин. (при 1 пациент), след 9 мин. (при 1 пациент), след 10 мин. (при 1 пациент). Липсва дифузия при 7 случая. Пролитава ясна зависимост от тежестта на заболяването. С прогресиране на заболяването времето, което е нужно, за да се забележи дифузия извън лимфните съдове се удължава. Степента на дифузия от лимфните съдове варира от липсваща до силна (+++). Съотношението на 0 степен (без дифузия) към слаба степен (+), към средна степен (++), към силна степен (+++) е 7:9:9:5. Забелязва се несигурна тенденция за по-слаба дифузия в тази група пациенти, т.е. пермеабилитетът на лимфните съдове е значително понижен спрямо контролната група. Видът на лимфните съдове при групата пациенти с пустулозен псориазис се отклонява в значителна степен от тези на здравите контроли. При условие, че изобщо се визуализират, те са най-често единични, бледи и къси. Промените в кръвоносните съдове на конюнктивата при контакта им с багрилото Patentblau V е както следва: при пациентите с пустулозен псориазис, багрилото попада след 0,5–1 мин. до 10 мин. в лумена на кръвоносните съдове, средно след 2,60 мин. и започва да се придвижва със скоростта на кръвния ток. Багрилото прониква в кръвоносните съдове както следва: за време от 1/2 до 1 мин. – в 14 случая, за 2 мин. – в 2 случая, за 3 мин. – в 2 случая, за 4 мин. – в 5 случая, за 5 мин. – в 1 случай,



Сн. 6. Вазография на пациент с пустулозен псориазис. Лимфни съдове не се визуализират. Багрилото прониква слабо в кр. съдове

за 6 мин. – в 3 случая и за 7 мин. – в 2 случая. При 1 случай няма проникване на RbI в кръвоносните съдове. Дифундирането на багрилото обаче от лумена през стените на кръвоносните съдове става по-бавно. Дифузия от кръвоносните съдове се наблюдава за период от 1 до 15 мин. (средно 5,07 мин.) след инжектирането на багрилото. Резултатите са както следва: багрилото започва да дифундира от кръвоносните съдове след 1 мин. (7 пациента), след 2 мин. (3 пациента), след 3 мин. (2 пациента), след 7 5 мин. (2 пациента), след 6 мин. (при 4 пациента), след 7 мин. (3 пациента), след 8 мин. (2 пациента), след 10 мин. (1 пациент), след 11 мин. (2 пациента), след 15 мин. (1 пациент). В три случая не се видя дифузия на багрило от кръвоносните съдове в продължение на 20 мин. и наблюдението беше прекъснато.

Степента на дифузия от кръвоносните съдове варира от слаба (+) до средна (++) , без това да е свързано с възрастта или пола на лицето. Съотношението на интензивност и дифузия от 0 до 3 степен е 3:4:20:3 (по броя на пациентите). Проверяваше се и времето, за което багрилото от депото дифундира през интерстициалните пространства на конюнктивата и достига до лимба на меридиана на 12 часа (т.е. преодолява разстояние от 4–5 мм). Това време се оказва, че варира в широки граници „Халото“ при тези пациенти достига до лимба за време от 3 до 6 мин. (средно 7,13 мин.). Като се вземе предвид, че това време при здравите контроли е средно 4,33 мин., а в групата на пациенти със заболяване на съединителната тъкан е средно 7,13 мин., то явно дифузията на багрилото в интерстициалната течност при тях е забавена.

Таблица № 4. Резултати от вазографии на конюнктивата при пациенти с пустулозен псориазис

Диагноза Възраст Пол	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от лимфните съдове		Вид на лимф. съд.	Степен на дифузия от лимф. съдове	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от кръвоносни съдове		Степен на дифузия от кръвоносни съдове	Време на дифузия в интерст.	Забележка
	1	2			1	2			
1. Ps. pustul., 17 г. ♀	1 мин.	2 мин.	Къси повърхн.	++	30 сек.	2 мин.	+++	7 мин.	Субконюнкт. хеморагия
2. Ps. pustul., 19 г. ♀	30 сек.	1 мин.	Бледи	+++	30 сек.	1 мин.	++	3 мин.	Давност 1 г.
3. Ps. pustul., 21 г. ♀	30 сек.	3 мин.	Широки	+++	30 сек.	3 мин.	+++	5 мин.	–
4. Ps. pustul., 26 г. ♀	–	–	Не се визуализират	–	1 мин.	6 мин.	++	6 мин.	Конюнктивит

Диагноза Възраст Пол	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от лимфните съдове		Вид на лимф. съд.	Степен на дифузия от лимф. съдове	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от кръвоносни съдове		Степен на дифузия от кр. съдове	Време на дифузия в ин-терст.	Забележка
	1	2			1	2			
5. Ps. pustul., 26 г. ♂	30 сек.	1 мин.	Широки	+++	1 мин.	5 мин.	++	5 мин.	Микроаневризма
6. Ps. pustul., 28 г. ♀	5 мин.	5 мин.	Тесни по-върхн.	++	4 мин.	7 мин.	++	4 мин.	–
7. Ps. pustul., 32 г. ♂	3 мин.	5 мин.	Широки, бледи	+	6 мин.	8 мин.	++	4 мин.	Иридоциклит
8. Ps. pustul., 34 г. ♀	10 мин.	–	Тънки, с прекъсвания	–	2 мин.	3 мин.	++	10 мин.	След масаж
9. Ps. pustul., 38 г. ♀	7 мин.	5 мин.	Единичен, блед	+	1 мин.	11 мин.	++	15 мин.	–
10. Ps. pustul., 39 г. ♀	30 сек.	1 мин.	Широки	+++	30 сек.	1 мин.	+++	2 мин.	Фебрилна
11. Ps. pustul., 39 г. ♀	3 мин.	5 мин.	Къси, бледи	++	30 сек.	5 мин.	++	20 мин.	Клапите задържат.
12. Ps. pustul., 42 г. ♀	30 сек.	10 мин.	Къс, блед, по-върхн.	++	30 сек.	15 мин.	++	15 мин.	–
13. Ps. pustul., 42 г. ♀	5 мин.	4 мин.	Къси, бледи	+	4 мин.	1 мин.	++	4 мин.	Glom. Nephrit
14. Ps. pustul., 43 г. ♀	30 сек.	2 мин.	Бледи	++	30 сек.	2 мин.	++	10 мин.	Конюнктивит
15. Ps. pustul., 44 г. ♀	5 мин.	4 мин.	Бледи	+	–	Няма до 20 мин.	–	10 мин.	–
16. Ps. pustul., 44 г. ♀	30 сек.	3 мин.	По-върхн.	+++	30 сек.	2 мин.	++	5 мин.	–
17. Ps. pustul., 44 г. ♀	–	–	Не се визуал. Хало	–	7 мин.	6 мин.	++	4 мин.	Трихиаза
18. Ps. pustul., 48 г. ♀	–	–	Голямо хало	–	2 мин.	10 мин.	++	10 мин.	Катаракта

Диагноза Възраст Пол	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от лимфните съдове		Вид на лимф. съд.	Степен на дифузия от лимф. съдове	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от кръвоносни съдове		Степен на дифузия от кр. съдове	Време на дифузия в интест.	Забележка
	1	2			1	2			
19. Ps. pustul., 48 г. ♀	6 мин.	5 мин.	Единичен, блед, къс	+	5 мин.	7 мин.	+	5 мин.	—
20. Ps. pustul., 48 г. ♀	—	—	Голямо хало, не се визуал.	—	4 мин.	8 мин.	++	4 мин.	Блефароконюнктивит
21. Ps. pustul., 50 г. ♀	30 сек.	9 мин.	Бледи	++	3 мин.	6 мин.	++	15 мин.	—
22. Ps. pustul., 50 г. ♀	4 мин.	3 мин.	Брое-ница	++	30 сек.	1 мин.	++	5 мин.	—
23. Ps. pustul., 51 г. ♀	5 мин.	5 мин.	Къси, бледи	+	4 мин.	1 мин.	++	3 мин.	След масаж
24. Ps. pustul., 52 г. ♀	30 сек.	1 мин.	Къси, бледи	++	3 мин.	6 мин.	++	10 мин.	—
25. Ps. pustul., 52 г. ♀	—	—	Голямо хало не се визуал.	—	6 мин.	Няма до 20 мин.	—	3 мин.	Блефароконюнктивит
26. Ps. pustul., 56 г. ♀	3 мин.	5 мин.	Повърхн., къси	++	4 мин.	7 мин.	++	10 мин.	—
27. Ps. pustul., 58 г. ♀	4 мин.	4 мин.	Къси, тънки, бледи	+	7 мин.	Няма до 20 мин.	—	3 мин.	След масаж
28. Ps. pustul., 59 г. ♀	4 мин.	5 мин.	Къси, тънки	+	30 сек.	1 мин.	+	7 мин.	Блефароконюнктивит
29. Ps. pustul., 61 г. ♀	4 мин.	7 мин.	Единичен, блед	+	6 мин.	11 мин.	+	5 мин.	—
30. Ps. pustul., 65 г. ♀	—	—	Не се визуал.	—	30 сек.	1 мин.	+	5 мин.	Катаракта
Средно 42,53 г.	3,06 мин.	4,13 мин.			2,63 мин.	5,07 мин.		7,13 мин.	

Очни промени и вазографии при пациенти с еритродермичен псориазис

Офталмологичните прегледи демонстрираха следните промени:

При РСА, 66 г., с Dg. Erythroderma psoriatica се установи следната офталмологична находка. Визусът на дясното око е 0,3, поради наличие на множество фини мътнини в лещата. Очното дъно на това око не се оглежда. Зрението на лявото око е 1,0. В горната трета на лимба се вижда оперативен цикатрикс. По ендотела на роговицата личи белезникава бразда (начална епителна инвазия). Зеница кръгла, централно разположена. ИОЛ – стои на място, добре центрирана. Очно дъно – б.о. Офталмологичната диагноза е Cataracta dermatogenes oculi dextri, Pseudophakia oculi sinistri. При още 9 пациента с дългогодишен псориазис се установи наличие на двустранна катаракта. При пациентите с еритродермичен псориазис (ДАБ, 43 г.; ДИЗ, 59 г.; СВС, 73 г.; МИС, 62 г.) се установява хроничен блефароконюнктивит с различни фини сквами по миглените ръбове, конюнктивна инекция и ектропион. При последния случай се установи наличие на Madarosis (сегментно окапване на миглите). Пациентът СВС на 73 г. беше диагностициран с епителиален кератит. При него се установи наличие на субепителиални инфилтрати с васкуларизация, секторен панус, липидна кератопатия и изтъняване на роговицата. В очното дъно (при ДИЗ, 59 г. и КВР, 66 г.) се наблюдаваха маншони около едрите съдове на папилата. Симптомът на Gunn I-II-ра степен се наблюдава при ДИЗ, 59 г., МИС, 62 г. При двама пациенти (ДИЗ, 59 г. и ЛИГ, 68 г.) в очните дъна се видяха Fibrae medulares, съответно при първия – едноочно, а при втория двучно, което представлява запазване на миелиновите обвивки на нервните влакна в ретината, най-често в близост до папилите. Тъй като става дума за вродено състояние, най-вероятно се касае за случайна асоциация. При РСА, 16 г., с Dg. Erythroderma psoriatica, Gynecomastia се установи богата офталмологична находка. Визусът на дясното око е 0,3, поради наличие на множество фини мътнини в лещата. Очното дъно на това око не се оглежда. Зрението на лявото око е 1,0. В горната трета на лимба се вижда оперативен цикатрикс. По ендотела на роговицата личи белезникава бразда (начална епителна инвазия). Зеница кръгла, централно разположена. ИОЛ – стои на място, добре центрирана. Очно дъно – б.о. Офталмологичната диагноза е Cataracta dermatogenes oculi dextri, Pseudophakia oculi sinistri. При пациентите (ДАБ, 43 г.; ДИЗ, 59 г.; СВС, 73 г.; МИС, 62 г.) се установява хроничен блефароконюнктивит с различни фини сквами по миглените ръбове и конюнктивна инекция. При последния случай се установи наличие на Madarosis (сегментно окапване на миглите). В очното дъно (при ДИЗ, 59 г. и КВР, 66 г.) се наблюдаваха маншони около едрите съдове на папилата. Симптомът на Gunn I-II-ра степен се наблюдава при ДИЗ, 59 г., МИС, 62 г. При двама пациенти (ДИЗ, 59 г. и ЛИГ, 68 г.) в очните дъна се видяха Fibrae medulares, съответно при първия – едноочно,



Сн. 7. Еритродермичен псориазис

а при втория двучно, което представлява запазване на миелиновите обвивки на нервните влакна в ретината, най-често в близост до папилите. Тъй като става дума за вродено състояние, най-вероятно се касае за случайна асоциация. При ПБД, 82 г. в очното дъно се видяха склеротично променени съдове и пръснати дребни дегенеративни петна. Ако се сравнят резултатите от времената за проникване и дифузия в и

от кръвоносните съдове с тези на здравите контроли, се оказва, че времето за проникване е удължено (1:1,5), времето за дифузия – също е удължено (4,75:6,56 мм), а интензитета на дифузия е предимно леко (+), до средно изразена (++) в 24 от 31 случая.

При PCA, 66 г., с Dg. Erythroderma psoriatica и Gynecomastia се установи богата офталмологична находка. Визусът на дясното око е 0,3, поради наличие на множество фини мътнини в лещата. Очното дъно на това око не се оглежда. Зрението на лявото око е 1,0. В горната трета на лимба се вижда оперативен цикатрикс. По ендотела на роговицата личи белезникава бразда (начална епителна инвазия). Зеница кръгла, централно разположена. ИОЛ – стои на място, добре центрирана. Очно дъно – б.о. Офталмологичната диагноза е Cataracta dermatogenes oculi dextri, Pseudophakia oculi sinistri. При още 9 пациента с дългогодишен псориазис се установи наличие на двустранна катаракта.

При пациентите с еритродермичен псориазис (ДАБ, 43 г.; ДИЗ, 59 г.; СВС, 73 г.; МИС, 62 г.) се установява хроничен блефароконюнктивит с различни фини сквами по миглените ръбове, конюнктивна инекция и ектропион. При последния случай се установи наличие на Madarosis (сегментно окапване на миглите). Пациентът СВС на 73 г. беше диагностициран с епителиален кератит. При него се установи наличие на субепителиални инфилтрати с васкуларизация, секторен панус, липидна кератопатия и изтъняване на роговицата. В очното дъно (при ДИЗ, 59 г. и КВР, 66 г.) се наблюдаваха маншони около едрите съдове на папилата. Симптомът на Gunn I–II-ра степен се наблюдава при ДИЗ, 59 г., МИС, 62 г. При двама пациенти (ДИЗ, 59 г. и ЛИГ, 68 г.) в очните дъна се видяха Fibrae medulares, съответно при първия – едноочно, а при втория двучно, което представлява запазване на миелиновите обвивки на нервните влакна в ретината, най-често в близост до папилите. Тъй като става дума за вродено състояние, най-вероятно се касае за случайна асоциация.

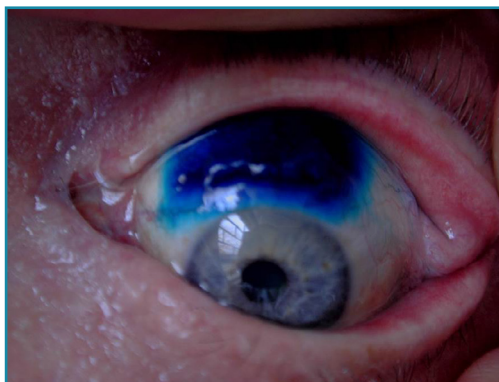
При ПБД, 82 г. в очното дъно се видяха склеротично променени съдове и пръснати дребни дегенеративни петна.

Към днешна дата няма установени критерии за диагностициране на очни усложнения при пациенти с псориазис нито в общата медицина, нито в специалната (т.е. офталмология или дерматология). Според нас, всички пациенти с псориазис трябва да бъдат рутинно изпращани на офталмолог и проверявани за

свързани офталмологични състояния, включително сухота в очите, блефарит, конюнктивит, кератит, иридоциклит, катаракта и увеит по време на редовните им посещения при дерматолог или лекаря по обща медицина.

Важни въпроси, които трябва да се задават рутинно, включват оценка на дискомфорт в очите (болка, дразнене, усещане за чуждо тяло, сухи очи, фотофобия), образуване на люспи или отпадане на миглите, подути болезнени клепачи, зачервяване на очите, и промени в зрението. Физикалният преглед трябва да се ръководи от анамнезата и трябва да включва оценки на конюнктивална инекция, десквамация на клепачите и мигления ръб (идеално се виждат и с дерматоскоп) и периорбитални плаки. Chandran и съавт. например препоръчват офталмологична консултация на пациентите с LS-PGA с резултат по-голям от 5. Проучването им установява, че при помладите от 50 години пациенти, рискът от катаракта и увеит е по-висок, особено при тежко кожно засягане. Увеитът може да приеме хронична форма, която може да бъде недиагностицирана при липсата на специализиран офталмологичен преглед. Препоръчва се и годишно или ежегодно проследяване на тези прояви при пациенти с тежък псориазис.

По тази причина, ние смятаме за удачно добавянето на очния коморбидитет към останалите асоциативни на псориазиса заболявания, които срещаме в познатата ни литература.



Сн. 8. Изпълване на кръвоносен съд с Pyl при еритродермичен псориазис

Таблица № 5. Резултати от вазография на конюнктивата
при пациенти с еритродермичен псориазис

Възраст Пол	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от лимфните съдове		Вид на лимф. съд.	Сте- пен на дифу- зия от лимф. съдо- ве	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от кръвоносни съдове		Сте- пен на дифу- зия от кр. съдо- ве	Време на дифу- зия в интер- ст.	Забележка
	1	2			1	2			
1. 16 г. ♂	30 сек.	2 мин.	Двоен пръстен	++	30 сек.	20 мин.	+++	10 мин.	Еритродермия
2. 23 г. ♂	6 мин.	2 мин.	Слабо, напълнени	++	30 сек.	8 мин.	++	8 мин.	—
3. 27 г. ♂	1 мин.	2 мин.	Бледи, повърхн.	+	30 сек.	8 мин.	++	10 мин.	—
4. 28 г. ♀	1 мин.	1 мин.	Тесни, бледи	++	30 сек.	4 мин.	++	6 мин.	—
5. 29 г. ♀	1 мин.	3 мин.	Тънки, бледи	++	30 сек.	4 мин.	++	16 мин.	Мътнини в роговицата
6. 34 г. ♀	2 мин.	4 мин.	Единичен повърхн.	++	1 мин.	11 мин.	++	13 мин.	—
7. 35 г. ♀	1 мин.	3 мин.	Къси, бледи	++	1 мин.	4 мин.	++	5 мин.	—
8. 38 г. ♀	1 мин.	2 мин.	Нормални	++	2 мин.	7 мин.	++	10 мин.	—
9. 41 г. ♀	30 сек.	1 мин.	Широки	+++	30 сек.	2 мин.	+++	3 мин.	Pyelonephritis Herpes simplex
10. 42 г. ♀	30 сек.	3 мин.	Широки	+++	1 мин.	5 мин.	++	4 мин.	—
11. 43 г. ♂	1 мин.	2 мин.	Тънки	+++	30 сек.	2 мин.	+++	8 мин.	Blepharo conjunct.
12. 43 г. ♀	2 мин.	4 мин.	Единичен, блед	+	1 мин.	8 мин.	++	3 мин.	—
13. 46 г. ♀	3 мин.	2 мин.	Единичен, широк	++	2 мин.	4 мин.	++	5 мин.	Генерализ.
14. 48 г. ♀	2 мин.	5 мин.	Широки, бледи	++	3 мин.	8 мин.	++	7 мин.	—

Възраст Пол	Време на проникване в (1) и дифузия в (2) от лимфните съдове		Вид на лимф. съд.	Степен на дифузия от лимф. съдове	Време на проникване в (1) и дифузия в (2) от кръвоносни съдове		Степен на дифузия от кр. съдове	Време на дифузия в интерст.	Забележка
	1	2			1	2			
15. 48 г. ♀	30 сек.	3 мин.	Многобройни	+++	30 сек.	3 мин.	++	—	—
16. 53 г. ♂	3 мин.	1 мин.	Единичен, широк	+++	2 мин.	4 мин.	+++	6 мин.	Трихиаза
17. 56 г. ♀	2 мин.	3 мин.	Бледи, повърхн.	++	2 мин.	3 мин.	++	4 мин.	Катаракта
18. 57 г. ♀	2 мин.	4 мин.	Бледи, къси	++	3 мин.	6 мин.	++	5 мин.	—
19. 58 г. ♂	—	—	Не се визуализ.	—	3 мин.	10 мин.	++	6 мин.	Глаукома
20. 59 г. ♂	30 сек.	1 мин.	Широки, налобени	+++	30 сек.	1 мин.	+++	3 мин.	Blepharitis Conjunctivitis
21. 62 г. ♀	30 сек.	2 мин.	Тънки, бледи	++	1 мин.	4 мин.	++	5 мин.	Conjunctivitis
22. 63 г. ♂	4 мин.	11 мин.	Единичен, блед	+	1 мин.	6 мин.	++	6 мин.	Катаракта
23. 64 г. ♂	30 сек.	4 мин.	Нагънати, широки	+++	30 сек.	—	—	5 мин.	Ectropion
24. 65 г. ♂	3 мин.	5 мин.	Единичен, блед	+	4 мин.	7 мин.	++	4 мин.	Erythrodermia psor.
25. 65 г. ♂	2 мин.	3 мин.	Бледи	++	1 мин.	6 мин.	++	6 мин.	—
26. 66 г. ♂	—	—	Не се визуализ.	—	3 мин.	15 мин.	++	4 мин.	Erythrodermia psor.
27. 66 г. ♀	4 мин.	3 мин.	Единичен, блед	+	1 мин.	10 мин.	++	6 мин.	Маншони
28. 68 г. ♂	0 мин.	2 мин.	Не се визуализ.	++	30 сек.	4 мин.	++	5 мин.	Fibrae Medulares

Възраст Пол	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от лимфните съдове		Вид на лимф. съд.	Степен на дифузия от лимф. съдове	Време на проникване в (1) и дифузия (2) от кръвоносни съдове		Степен на дифузия от кр. съдове	Време на дифузия в интерст.	Забележка
	1	2			1	2			
29. 73 г. ♂	4 мин.	6 мин.	Бледи	++	3 мин.	4 мин.	++	14 мин.	Блефароконюнктивит
30. 80 г. ♂	—	—	Не се визуализ.	—	2 мин.	3 мин.	++	5 мин.	Erythrodermia psor.
31. 82 г. ♀	1 мин.	3 мин.	Къси, бледи	+	4 мин.	6 мин.	+	15 мин.	Ектропион
Средно 50,90 г.	1,69 мин.	2,96 мин.			1,5 мин.	6,56 мин.		6,9 мин.	

Слъббова диаграма 3. Сравняване времената на проникване в съдовете и на дифузия от тях и депото между здрави контроли и пациенти с еритродермичен псориазис

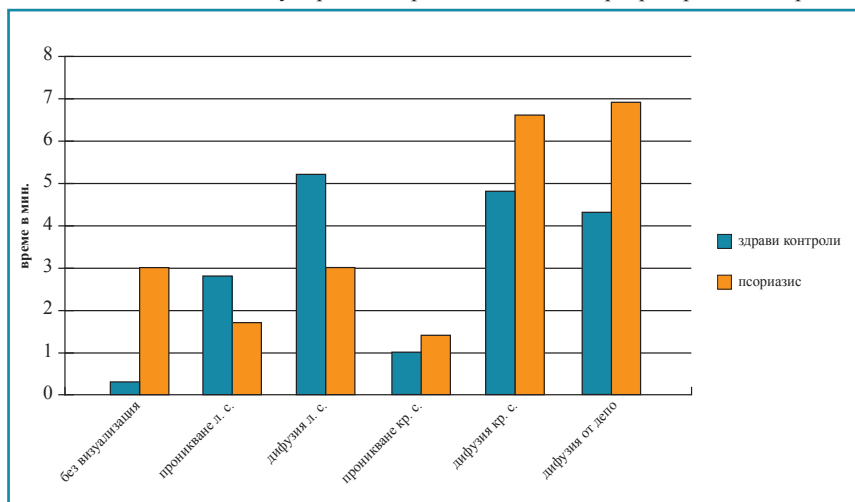


Таблица № 6. Очни промени

Общ брой пациенти с псориазис N = 148	
Блефарит	N = 11
Конюнктивит	N = 8
Блефарокинуиктивит	N = 7
Мадароза	N = 2
Трихиаза	N = 3
Ектропион	N = 2
Кератит	N = 1
Иридоциклит	N = 1
Катаракта	N = 9
Глаукома	N = 1
ОБЩО 30,4 %	

ИЗВОДИ

1. Установиха се очни промени при 33 ма пациенти с псориазис (30,4 %).
2. Пермеабилитетът на конюнктивните лимфни съдове при здрави контроли намалява с възрастта.
3. При клинично здрави контроли средната стойност на времето за проникване на багрилото Patentblau V в лимфните съдове е средно 2,86 мин., а времето за дифузия от лимфните съдове в периваскуларното пространство е средно 5,10 мин.
4. При вазографии с Patentblau V част от багрилото прониква и в кръвоносните съдове на конюнктивата, което позволява да се отчитат данни за пермеабилитета на конюнктивните кръвоносни съдове.
5. При клинично здрави лица средната стойност на времето за проникване на багрилото Patentblau V в кръвоносните съдове на конюнктивата средно е 1 мин., а времето за дифундирането му в периваскуларното пространство на кръвоносните съдове е средно 4,33 мин.
6. Интензитетът на дифузията може да е от 0 до III степен (липсваща, слаба, средна, силна).
7. При клинично здрави лица времето за дифузия на багрилото Patentblau V от депото му през интерстициума до лимба е средно 4,33 мин.
8. При пациенти с еруптивен псориазис, пермеабилитетът на конюнктивните лимфни и кръвоносни съдове е значително повишен (скъсено време за проникване, бърза и интензивна дифузия). Времето за дифузия от депото в интерстициума е също скъсено.
9. При пациенти с псориазис артропатика, пермеабилитетът на конюнктивните лимфни съдове е силно понижен, на кръвоносните съдове – също е снижен, а в тежките случаи лимфните съдове на конюнктивата дори не могат да се визуализират, особено явно в местата, където е имало були, вероятно поради значителни деструктивни увреждания на стените им.
10. При пациентите с псориазис пустулоза, пермеабилитетът на лимфните съдове е леко занижен, на кръвоносните съдове – отчетливо понижен, а времето за дифузия на багрилото Patentblau V в интерстициума е силно забавено в сравнение с всички останали групи.
11. При пациентите с Erythrodermia psoriatica данните от вазографиите показват намален пермеабилитет на лимфните съдове, леко понижен пермеабилитет на кръвоносните съдове и значително удължено време за дифузия в интерстициалното пространство, т.е. има известно сходство с групата пациенти с псориазис пустулоза.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Оригинални

1. За първи път са проучени и анализирани очните промени при пациенти с различни форми на псориазис.
2. За първи път е направена вазография с Patentblau V на конюнктивата при болни с различни форми на псориазис (Аджъбадем Ситиклиник Токуда Болница).
3. За първи път е изследван пермеабилитета на лимфните и на кръвоносните съдове на конюнктивата с Patentblau V.
4. За първи път е установена разлика в пермеабилитета на конюнктивните лимфни съдове при групи болни с различни форми на псориазис.
5. Установена е разлика в пермеабилитета на кръвоносните съдове в конюнктивата при групи пациенти с различни форми на псориазис.
6. Установена е разлика във времето за дифузия на Patentblau V в интерстициалното пространство при болни с псориазис.

Научно-приложен характер

1. За първи път се предлага въвеждане на термина очен коморбидитет.
2. Изработен е фиш за вазография на конюнктивата при дерматологични заболявания.
3. Констатиране на промени в лимфните съдове с приложение на вазография при болни с псориазис артропатия за изясняване въвличането на периферните лимфни съдове в автоимунния процес.
4. За първи път се прави предложение за допълване въпросника за оценка DLQI с налични очни симптоми и диагнози, доутежняващи качеството на живота на пациентите с псориазис.

**СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ
ВЪВ ВРЪЗКА С ДИЕРТАЦИОННИЯ ТРУД,
НЕУЧАСТВАЩИ В ПРЕХОДНИ КОНКУРСИ
ЗА ПРИДОБИВАНЕ
НА ДЛЪЖНОСТ „ДОЦЕНТ“ И СТЕПЕН „ДОКТОР“**

1. Zdravka Demerdjieva, Iskra Mazhdrakova MD, PhD, MSc., Nikolai Tsankov, MD, PhD, MSc. Ocular changes at patients with psoriasis. Clinics in Dermatol., (2019) 37, Nov.6; 663–667.
2. David M, Gospodinov DK, Gheorghe N, Mateev GS, Rusinova MV, Hristakieva E, Solovastru LG, Patel RV, Giurcaneanu C, Hitova MC, Purcaru AI, Horia B, Tsingov II, Yankova RK, Kadurina MI, Ramon M, Rotaru M, Simionescu O, Benea V, Demerdjieva ZV, Cosgarea MR, Morariu HS, Michael Z, Cristodor P, Nica C, Silverman MH, Bristol DR, Harpaz Z, Farbstein M, Cohen S, Fishman P. Treatment of Plaque-Type Psoriasis with Oral CF101: Data from Phase II/III :Multicenter, Randomized, Controlled Trial. J Drugs Dermatol. 2016 Aug 1;15(8):931–8.
3. Mazhdrakova I., Demerdjieva Z. Experimental keratoprosthesis with an autonail. South-east European Journal of Ophthalmology. 2009; (2):15–22. 2.
4. Mazhdrakova I., Demerdjieva Z. Neovascularisation der Hornhaut – Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2005; (222):623–629.

Публикации в български периодични научни издания

1. Демерджиева, З., Топов, А., Цанков, Н. Блефароконюнктивит при пациент с дългогодишен псориазис. Дерматол. и венерол. 2019; 58(2):17–19.
2. Демерджиева, З., Къчева, М., Богданов, И., Косталевска, В., Цанков, Н. Очни промени при псориазис. Описание на клиничен случай. Дерматол. и венерол. 2018; 57(2):27–30.
3. Богданов, И., Гроздев, И., Ботев, И., Василева, С., Господинов, Д., Грозева, Д., Грозева, Л., Демерджиева, З., Димитрова, Л., Добрев, Х., Дреновска, К., Дърленски, Р., Кадурина, М., Казанджиева, Ж., Кирчева, К., Матеев, Г., Методиева, Н., Митева, Л., Обрешкова, Е., Праматаров, К., Санкева, М., Тонев, С., Трашлиева, М., Христатиева, Е., Черкезов, Т., Янкова, Р., Цанков, Н. Актуализиран консенсус за лечение на псориазис. Дерматология и венерология 2016; 54(1):38–47.
4. Богданов, И., Кадурина, М., Ботев, И., Василева, С., Господинов, Д., Демерджиева, З., Димитрова, Л., Добрев, Х., Дреновска, К., Дърленски, Р., Казанджиева, Ж., Кирчева, К., Матеев, Г., Методиева, Н., Митева, Л., Обрешкова, Е., Праматаров, К., Тонев, С., Трашлиева, М., Христатиева, Е., Черкезов, Т., Янкова, Р., Цанков, Н. Актуализирано ръководство за лечение на псориазис с биологични продукти на българското дерматологично дружество. Дерматология и венерология. 2016; 54(1):48–70.

5. Желева, Д., Демерджиева, З., Праматаров, К. Erythrokeratodemia variabilis figurata – рядко наблюдавана генодерматоза в клиничната практика. Дерматология и венерология. 2016; 54(1):34–37.
6. Демерджиева, З., Койчева, Н. Качествен белтъчен състав на лимфата в човешката конюнктивна. Медицински преглед, 2007; (2):82–84.

Участие в монографии

1. PSORIASIS AS A SYSTEMIC DISEASE

N. Tsankov (Ed.)

DEMERDJIEVA Z. Childhood psoriasis. Lambert Academic publishing, 2016, 79–86.

2. ПСОРИАЗИСЪТ – СИСТЕМНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Под редакцията на чл. кор. проф.д-р Николай Цанков

3. ДЕМЕРДЖИЕВА, Псориазис в детска възраст. Спейс Вижън, 2013, 80–86.

SUMMARY

Psoriasis is an immune-mediated, inflammatory disease affecting the world population with an estimated prevalence of 2–3 % and a negative impact on quality of life. An altered gene expression profile is responsible for the production of specific psoriatic phenotypes, determining skin alterations also present in non-lesional areas.

Psoriasis is a skin disease with systemic involvement: its impact on the eye is not well established and often clinically underestimated. Aim of this study was to investigate the presence of ocular changes and symptoms in a population of patients with psoriasis.

Regarding the population of patients divided according the presence of psoriasis guttata, arthritis, pustuls or erythroderma , we found statistically significant differences were between the four groups; however, both groups showed a e differences in the clinical and vasography parameters versus controls.

The aim of this work is to check the ocular changes and symptoms at patients with psoriasis

The current work throws new light on ocular changes at patients with psoriasis.