

УДК 616.517: 612.017.1:577.1]-08

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С УЧЕТОМ ВЫЯВЛЕННЫХ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ДЕВИАЦИЙ

¹Зильберберг Н.В., ¹Бурханова Н.Р., ²Фахретдинова Х.С., ²Камилов Ф.Х.

¹ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии
и иммунопатологии» Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург,
e-mail: nauka-urnii@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, Уфа, e-mail: nr_soleil@mail.ru

На основании данных лабораторных и клинических исследований предложен способ лечения вульгарного псориаза с включением в комплексную терапию экстракта люцерны посевной. Установлено, что включение в комплексную терапию экстракта люцерны посевной повышает ее эффективность и позволяет сократить сроки клинического выздоровления.

Ключевые слова: псориаз, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, интерлейкины, экстракт люцерны посевной, лечение

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIASIS BASED ON IDENTIFIED CLINICAL AND BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL DEVIATIONS

¹Zilberberg N.V., ¹Burkhanova N.R., ²Fakhretdinova H.S., ²Kamilov F.H.

¹Ural research institute of a dermatovenereology and immunopathology Ministry of Health of Russia,
Yekaterinburg, e-mail: nauka-urnii@mail.ru;

²Medical University Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: nr_soleil@mail.ru

On the basis of the data of in-house laboratory and clinical research is proposed the method of treatment vulgar psoriasis with inclusion in complex therapy extract of alfalfa sowing. Found that the use of extract of alfalfa sowing on the background of the traditional treatment increases the effectiveness of treatment when compared with standard and reduced the time of clinical recovery.

Keywords: psoriasis, perokisny oxidation of lipids, antioxidant system, interleukins, extract of alfalfa sowing, treatment

В последние годы отмечается рост заболеваемости псориазом. По данным Johann T. Gudjonsson и James T. Elder (2012) уровень распространенности заболевания в различных популяциях колеблется от 1 до 11,8%. В США болеют от 2 до 3% всего населения [1], в России популяционная частота псориаза составляет около 1% [4]. В структуре заболеваний в дерматологических клиниках псориаз составляет до 40% [3], среди стационарных больных в отделениях дерматологического профиля на долю псориаза приходится до 22% случаев [5], в республиканском кожно-венерологическом диспансере (г. Уфа) – от 17 до 29% случаев [2].

Первое классическое описание псориаза принадлежит R. Willan (1809), однако, основная причина заболевания до сих пор остается неизвестной. Многочисленные исследования этиологии и патогенетических механизмов развития заболевания с участием генетических и средовых факторов, иммунных механизмов патогенеза заболевания, аутоиммунный и системный харак-

тер развития заболевания с вовлечением патохимических механизмов в различных органах и системах позволяют отнести это заболевание к системным мультифакториальным заболеваниям [5].

Имеются многочисленные исследования, выявившие у больных псориазом поражения нервной системы, органов желудочно-кишечного тракта, почек, поражения опорно-двигательного аппарата, повышенную склонность больных псориазом к сердечно-сосудистой патологии, иммунные нарушения [8, 10, 13, 14]. Одним из основных патогенетических звеньев псориаза является поляризация цитокинового профиля – преобладание Th1-клеточного ответа. При этом наряду с повышением уровня интерлейкинов 1, 2, 6, 7, 8 (IL-1, 2, 6, 7, 8) и интерферона- γ (IFN- γ) также происходит увеличение содержания в крови фактора некроза опухоли- α (TNF- α) [11, 12].

Особое внимание среди других патохимических изменений при псориазе уделяется состоянию процессов свободнорадикального окисления. Несмотря на то, что

активация свободнорадикальных процессов носит адаптивный характер, избыточная интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ) имеет важное, подчас ведущее значение в развитии разнообразных патологических состояний.

В настоящее время псориаз рассматривается как заболевание с мультифакториальным генезом, что обосновывает поиск новых лекарственных средств, воздействующих на несколько звеньев патогенеза.

При лечении большинства заболеваний в арсенале фармакологических средств преобладают препараты синтетического происхождения, которые нередко сами вызывают лекарственные осложнения. Это обуславливает актуальность разработки методов лечения с применением лекарственных средств на основе биологического сырья [7].

Одним из таких препаратов является Эраконд на основе экстракта люцерны посевной, который оказывает гепатопротекторное, иммуностропное, противовоспалительное действие, обладает способностью ингибировать свободнорадикальное окисление липидов и стабилизировать биологические мембраны при поражениях органов гепатобилиарной системы, а также усиливать репаративные процессы за счет противовоспалительного и анаболизующего эффектов [6, 9]. Полифункциональность действия «Эраконда» на основе экстракта травы люцерны посевной, способного воздействовать на некоторые звенья патогенеза псориаза, позволила считать перспективным его включение в комплексное лечение этого хронического дерматоза. Экстракт растительный конденсированный «Эраконд» (40% раствор) зарегистрирован в реестре продукции, прошедшей государственную регистрацию (номер свидетельства 77.99.23.3.У.10178.9.05 от 08.09.2005). Экстракт травы люцерны посевной может быть включен в комплекс лечебных мероприятий с первых дней терапии при стационарном или амбулаторном лечении дерматоза, тогда как другие фитопрепараты рекомендуются использовать только после окончания основного курса лечения. Данные о применении Эраконда в терапии больных псориазом в доступной нам литературе не выявлено.

Настоящее исследование направлено на обоснование применения Эраконда в комплексной терапии псориаза.

Цель работы. Оценка клинико-лабораторной эффективности применения Эраконда в комбинированной терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами вульгарного псориаза на основании изучения показателей BSA и PASI, перекисного

окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной системы, интерлейкинов 1, 6, 10, ФНО-альфа.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 74 пациента с вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, поступивших на стационарное лечение Государственного учреждения здравоохранения «Республиканский кожно-венерологического диспансер» в 2006-2010 гг. Было обследовано 49 (66,2%) мужчин и 25 (33,8%) женщин.

У всех больных до и после лечения, определяли площадь пораженной псориазом кожи BSA (Body Surface Area) и PASI – индекс охвата и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index). Степень тяжести псориаза оценивалась с использованием международного индекса PASI, оцененная с использованием стандартизированной бальной системы оценки основных клинических симптомов. Значительное клиническое улучшение регистрировали при снижении индекса PASI больше чем на 75%, что соответствовало регрессу более 80% высыпаний. Клиническое улучшение отмечали при снижении индекса PASI на 25-75%, когда псориазные очаги значительно уменьшались в размерах, разбивались на мелкие бляшки или папулы, в том числе в области дежурных участков.

Все участники исследования обследованы по единой схеме, включавшей сбор анамнестических данных – заполнение анкеты и клинический осмотр с заполнением первичной карты, гематологическое, биохимическое исследование крови, общий анализ крови и мочи. В плазме крови исследовали содержание интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск), активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по накоплению продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-ап) (реагенты «ТБК-Агат» фирмы «AGAT-MED»), диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД и СТ), шиффовые основания (ШО), а также показатели антиоксидантной системы: общая антиокислительная активность плазмы крови (ОАА), активность каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) (реагенты «Ransox Labor Ltd»). Контрольную группу составили 27 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 54 лет.

Анализ анамнестических данных показал, что на предполагаемую причину заболевания указали 52 (70,3%) больных, в том числе пусковыми факторами развития заболевания явились преимущественно патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы у 23 (31,1%) больных, стресс (психические травмы), переутомления – у 12 (16,2%), у 6 (8,1%) больных – обострение других соматических болезней (заболевание легких, почек, ЛОР органов и др.), у 5 (6,7%) больных – переохлаждения, респираторные заболевания, двое больных (2,7%) своё заболевание связывали с частым употреблением алкоголя. Наследственная отягощенность по псориазу отмечена у 21 (28,4%) больного, начало заболевания ни с чем не могли связать 5 (6,7%) больных. Из 52 больных с со-

путствующими заболеваниями в анамнезе у 27 отмечалось сочетание 2-3 сопутствующих заболеваний у одного и того же больного.

Обострение псориаза начиналось преимущественно в холодное время года: у 52 (70,2%) больных – в осенне-зимний период, весной – у 4 больных, обострение заболевания в любое время года отметили 7 больных, впервые выявлено заболевание – у 11 (14,9%) больного.

Как правило, заболевание начиналось с единичных высыпаний у 68 (91,9%) пациентов. У всех обследованных больных при поступлении в стационар диагностирована прогрессирующая стадия распространенного среднетяжелой и тяжелой формы вульгарного псориаза.

74 больных вульгарным псориазом с BSA более 10% (PASI = $29,8 \pm 6,03$ ед) были рандомизированы (методом конвертов) на 2 группы: основную и сравнения. Больные группы сравнения (34 пациента) получали терапию только согласно стандартам: детоксикационную, антигистаминные препараты, десенсибилизирующие, витамины группы В, гепатопротекторы; наружные средства: кератолитические, противовоспалительные мази. Пациенты основной группы (40 больных) на фоне стандартной терапии принимали 10% раствор Эраконда внутрь по 5 мл, 3 раза в день за 30 мин до еды ежедневно в течение 25-28 дней. Кроме того, на пораженные поверхности кожного покрова у этих больных наружно наносили 2 раза в сутки 10% мазь с Эракондом того же производителя. «Эраконд» – биологически активная добавка на основе экстракта травы люцерны посевной. Экстракт растительный конденсированный люцерны посевной получают из наземной части растения методом гидротермобарометрического экстрагирования. Экстракт содержит изофлавоноиды (генистен, дайдзеин), стеролы, эстрогены, поливитаминный комплекс, макро- и микроэлементы, аминокислоты, в том числе 8 незаменимых аминокислот и другие компоненты.

При комбинированном лечении больных с применением Эраконда в дополнение к детоксикационной, антигистаминной, десенсибилизирующей терапии наблюдалось более заметное снижение уровня продуктов ПОЛ и активации антиоксидантной защиты, что приводило к нормализации дисбаланса системы ПОЛ-антиоксидантная защита.

Статистический анализ данных проводили с помощью интегрированного пакета программ Statistica 8. Результаты исследований представлены в виде среднего арифметического значения и среднего квадратического отклонения ($M \pm \sigma$), медианы и межквартильного интервала $Me [25\%; 75\%]$. Для определения связей между показателями рассчитывали ранговые коэффициенты корреляций (R) по Спирмену.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных до начала лечения диагностирована прогрессирующая стадия распространенного вульгарного псориаза среднетяжелого и тяжелого форм заболевания. Сыпь характеризовалась появлением свежих папул, продолжающимся ростом уже имевшихся мелких папул и бляшек. Папулы и бляшки выступали над окружающей

здоровой кожей, были покрыты наслоением серовато-белых чешуек, по периферии папул и бляшек имелась гиперемическая кайма, не покрытая чешуйками – венчик роста (ободок Пильнова). Окраска свежих папулезных высыпаний отличалась яркостью. В эту стадию процесса при поскабливании высыпных элементов четко выявлялась патогномичная для псориаза триада симптомов, также была выражена изоморфная реакция (феномен Кебнера). Нередко больных беспокоил кожный зуд различной интенсивности.

Основная и группа сравнения до лечения не отличались между собой по PASI, по всем исследуемым показателям ПОЛ и антиокислительной защиты (табл. 1). При изучении первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ у больных псориазом было выявлено их накопление в крови, отражая активацию процессов липопероксидации. Причем, с увеличением PASI уровень продуктов ПОЛ повышался. Наиболее заметно эта закономерность проявлялась при исследовании содержания вторичных продуктов липопероксидации – кетодиенов и сопряженных триенов. Наблюдалось также закономерное снижение уровня всех показателей антиоксидантной защиты.

После проведенного стандартного лечения у больных псориазом наблюдалось снижение уровня продуктов ПОЛ и повышение активности показателей антиоксидантной защиты (табл. 2). Однако у пациентов группы сравнения выявлялось статистически значимое более высокое по сравнению с контролем значение содержания продуктов липопероксидации, а активность СОД не достигала уровня контроля. В результате сохранялся дисбаланс системы ПОЛ – антиоксидантная защита. Применение Эраконда в терапии больных одновременно приводило к статистически значимому нарастанию активности СОД, каталазы и общей антиоксидантной активности плазмы крови по сравнению со стандартной терапией.

Важным эффектом терапевтического действия Эраконда при псориазе явилось корригирующее влияние на дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов (рис. 1). В плазме крови больных псориазом наблюдается повышение фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкинов 1 β и 6 (ИЛ-1 β , ИЛ-6) – группы цитокинов провоспалительного действия, продуцируемых, в основном, лимфоцитами Th-1. Уровень противовоспалительного ИЛ-10 при этом не повышается, а имеет тенденцию к снижению.

Таблица 1

Уровень продуктов липопероксидации и показателей антиоксидантной защиты у больных псориазом в прогрессирующую стадию, Me [25%; 75%]

Показатели	Группы обследованных		
	Контрольная, n=27	Сравнения, n=34	Основная, n=40
PASI, ед.		29,6 [24,9; 33,3]	30,4 [25,6; 32,3]
ДК, усл.ед., гептановая фаза	0,68 [0,65; 0,70]	0,8 [0,68; 0,86] P=0,0444	0,75 [0,69; 0,84] P=0,0159
КД и СТ, усл.ед., гептановая фаза	0,34 [0,30; 0,39]	0,42 [0,29; 0,49] P=0,0478	0,42 [0,34; 0,47] P=0,0352
ШО, усл.ед., гептановая фаза	0,08 [0,07; 0,08]	0,12 [0,07; 0,16] P=0,0036	0,13 [0,10; 0,16] P=0,0001
ТБК-ап, мкмоль/л	2,33 [2,18; 2,43]	2,66 [2,40; 2,96] P=0,0016	2,7 [2,22; 3,21] P=0,0097
СОД, Ед/мл	3,8 [3,51; 4,03]	2,61 [2,47; 2,70] P=0,0001	2,49 [2,34; 2,77] P=0,0001
Каталаза, мкмоль/мл	15,16 [13,84; 15,47]	12,02 [11,05; 13,70] P=0,0001	12,1 [11,04; 13,78] P=0,0001
ОАА, % ингибирования	35,82 [32,95; 37,16]	32,45 [29,81; 44,80]	32,51 [30,51; 36,90]

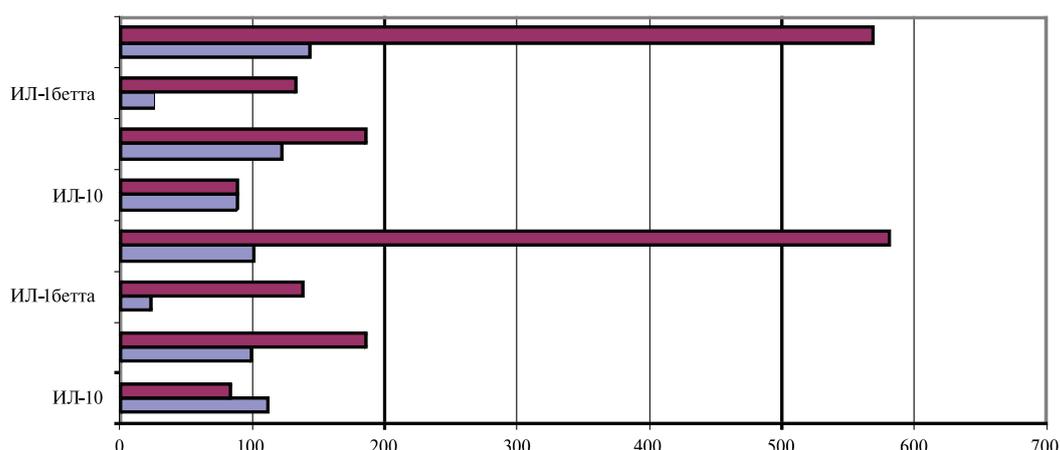
Примечание. P – отличия с контрольной группой, статистически не значимые различия (P>0,05) не представлены.

Таблица 2

Содержание продуктов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной защиты у больных псориазом после стандартного и комплексного лечения с использованием Эраконда, Me [25%; 75%]

Показатели	Группы обследованных		
	Контрольная, n=27	Сравнения, n=34	Основная, n=40
PASI, ед.		6,7 [5,4; 8,2]	2,9 [1,9; 4,3] P=0,0001
ДК, усл.ед., гептановая фаза	0,68 [0,65; 0,70]	0,74 [0,65; 0,80]	0,7 [0,63; 0,79] P=0,0074
КД и СТ, усл.ед., гептановая фаза	0,34 [0,30; 0,39]	0,41 [0,25; 0,47]	0,36 [0,31; 0,40] P=0,0489
ШО, усл.ед., гептановая фаза	0,08 [0,07; 0,08]	0,11 [0,04; 0,17]	0,11 [0,04; 0,17]
ТБК-ап, мкмоль/л	2,33 [2,18; 2,43]	2,52 [2,30; 2,84]	2,25 [2,06; 2,50] P=0,0062
СОД, Ед/мл	3,8 [3,51; 4,03]	2,81 [2,66; 2,92]	3,26 [3,20; 3,56] P=0,0001
Каталаза, мкмоль/мл	15,16 [13,84; 15,47]	12,45 [11,50; 13,60]	16
			[15,34; 16,88] P=0,0076
ОАА, % ингибирования	35,82 [32,95; 37,16]	36,31 [30,60; 45,40]	46,25
			[42,07; 49,35] P=0,0006

Примечание. P – между группами сравнения и основной, статистически не значимые различия (P>0,05) не представлены.



Содержание цитокинов у больных вульгарным псориазом до (темные столбцы) и после (светлые столбцы) лечения традиционным способом (группы сравнения) и комплексного лечения (в % к контролю, принятому за 100%)

После проведенного стандартного лечения и особенно комплексного лечения с применением Эраконда наблюдается снижение коэффициентов корреляции между PASI и показателями цитокинов. После стандартного лечения отрицательная высокая корреляция и корреляция заметного уровня ($R_s > 0,5$) сохранились между значениями ИЛ-10 и АЛТ, диеновыми конъюгатами, кетодиенами и сопряженными триенами, а также положительная связь заметного уровня между значением ФНО- α и показателями первичными и вторичными продуктами ПОЛ. Необходимо отметить, что все коэффициенты корреляции более 0,5 ($R_s > 0,5$) статистически значимы ($P < 0,05$). После комплексного лечения псориаза с использованием Эраконда все коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену оказались менее 0,5, характеризуя, таким образом, высокую эффективность терапии.

При анализе клинической эффективности применения Эраконда на фоне антипсориазической терапии выявлено более выраженное снижение PASI у больных по сравнению с пациентами, получавшими только стандартное лечение ($P = 0,0001$). Значительное клиническое улучшение в основной группе было констатировано у 45% больных, клиническое улучшение у 52,5%, а в группе сравнения – у 5,9% и 88,2% соответственно. Высокий клинический эффект достигался за счет более быстрого разрешения патологического процесса. Уже

на 3-5 день лечения у больных основной группы прекращалось появление свежих высыпаний и периферический рост элементов, снижалась яркость воспалительных явлений, имеющиеся высыпания начинали очищаться от чешуек. Стабилизация патологического процесса у пациентов группы сравнения отмечалась на 2-3 дня позднее.

Терапевтический эффект Эраконда связан, согласно результатам наших исследований, с тем, что он обладает полифункциональным действием, включая, антиоксидантное, мембраностабилизирующее, противовоспалительное, гепатопротекторное и иммуностропное свойства, что подтверждено результатами лабораторных исследований в динамике терапии и особенно важно для лечения такого мультифакториального заболевания как псориаз.

Таким образом использование «Эраконда» в дополнение стандартной терапии у больных псориазом способствует уменьшению площади поражения кожи, степени тяжести псориазического процесса, ускорению регресса кожного процесса на 3-6 суток, что сокращает пребывание пациентов в стационаре, оказывает корригирующее действие на систему ПОЛ – антиоксидантная защита, улучшает цитокиновый баланс. Представленные данные о клинической эффективности «Эраконда» на основе экстракта люцерны посевной при псориазе позволяют рекомендовать включать его в комплексную терапию этого заболевания.

Список литературы

1. Беляев Г.М., Рыжко П.П. Псориаз. Псориатическая артропатия. (Этиология, патогенез, диагностика, лечение, профилактика). – 3-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 272с.
2. Бурханова Н.Р., Фахретдинова Х.С., Латыпов А.Б. и соавт. Медико-географическая характеристика псориаза в Республике Башкортостан // II Всероссийский конгресс дерматовенерологов. – СПб., 2007. – С. 6-6.
3. Дерматовенерология [под ред А.А. Кубанова]. – М.: ДЭКС-Пресс, 2010. – С. 135-183.
4. Клиническая дерматовенерология [под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова]. Том 2. м.: издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – С. 212-233.
5. Кунгуров Н.В., Филиминкова Н.Н., Тузанкина И.А.. Псориатическая болезнь. Екатеринбург: изд-во Уральского ун-та, 2002. – 193 с.
6. Лукманова К.А. Разработка полифункциональных лекарственных средств и биологически активной добавки на основе экстракта травы люцерны посевной: автореф. ... дис. д-ра мед. наук. – Уфа, 2000. – 41 с
7. Маркарян А.А. Современное состояние стандартизации лекарственного растительного сырья и получаемых из него фитопрепаратов // Технологии 21 века и фитотерапия: Сборник статей – М.: Медицина, 2001. – С. 53-61.
8. Матушевская Ю.И. Оценка эффективности терапии больных тяжелыми формами псориаза с применением генно-инженерного биологического препарата инфликсимаб на основании клинических и иммунологических показателей: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 21 с.
9. Мирсаева Ф.З., Изосимов А.А.. Применение препаратов люцерны посевной в комплексном лечении переломов нижней челюсти // Российский стоматологический журнал. – 2007. – №5. – С.20-23.
10. Скрипкин Ю.К.. Кожные и венерические болезни [ред. Ю.К. Скрипкина, А.А. Кубановой, В.Г. Акимова]. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. – 544 с.
11. Хайругдинов В.Р., Самцов А.В., Мошкалов А.В., Имянито Е.Н. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза (обзор литературы) // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – №1. – С.1-7.
12. Coimbra S., Figueiredo A., Castro E. [et al.] The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. [Review] // International Journal of Dermatology. – 2012. Vol. 51(4). – P. 389-484.
13. Gudjonsson J.T., Elder J.T. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Перевод с англ. М: изд-во БИНОМ, 2012. Том 1. – С. 180-207.
14. Jabbari A., Johnson-Huang L.M., Krueger J.G. Role of the immune system and immunological circuits in psoriasis. [Review] // Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia. – 2011. Vol. 146(1). – P.17-30.