

## ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

И.С. ВЛАДИМИРОВА, К.Н. МОНАХОВ

### Possibilities of enhancement of the efficiency of complex psoriasis treatment

I.S. VLADIMIROVA, K.N. MONAKHOV

Об авторах:

И.С. Владимирова — дерматовенеролог кожно-венерологического диспансера №10 Санкт-Петербурга  
К.Н. Монахов — профессор кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н.

Изучено влияние препарата глутоксим, применяемого в комплексной терапии пациентов с псориазом, на динамику клинической симптоматики, качество жизни, лабораторные показатели. В основной группе больных, получавших глутоксим, наблюдались более быстрый и полный регресс симптомов заболевания, увеличение качества жизни пациентов, нормализация показателей функции печени, увеличение сроков ремиссии заболевания.

*Ключевые слова:* псориаз, лечение, глутоксим, качество жизни

The article describes an assessment of the effect of Glutoxim, a drug used for complex treatment of psoriatic patients, on the dynamics of clinical symptoms, quality of life and laboratory indices. Faster and more complete regression of the disease, improvement of patients' life quality, normalization of hepatic function indices and increased periods of disease remission were observed in the main group of patients who received Glutoxim.

*Key words:* psoriasis, treatment, Glutoxim, quality of life.

Псориаз, или чешуйчатый лишай, — хронический дерматоз мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов. Это заболевание является одним из самых распространенных хронических дерматозов. По данным многочисленных исследований, от 2 до 7% населения всего земного шара страдает этим заболеванием. При этом частота встречаемости псориаза в структуре заболеваний в дерматологических клиниках составляет 40% [1]. В России около 2,8 млн больных псориазом.

В последние годы наблюдается стойкая тенденция увеличения числа пациентов с тяжелыми и инвалидизирующими формами псориаза. В частности, отмечено учащение таких форм, как псориазная эритродермия, артропатический псориаз, эксудативный псориаз, которые характеризуются тяжелым течением, выраженной резистентностью к терапии. Если учесть то обстоятельство, что 70% пациентов, страдающих псориазом, заболевают в возрасте до 20 лет, то становится очевидной не только медицинская, но и социальная значимость заболевания.

Лечение псориаза представляет собой наиболее сложный медицинский аспект, так как суще-

ствующие возможности его терапии характеризуют не всегда удовлетворяющая эффективность, а использование таких средств терапии этого заболевания, как цитостатики, антибиотики, стероидные гормоны, высокие дозы витамина А и ряда других, приводит к нарушению функции печени, костного мозга, кишечника, иммунной системы [2]. Нежелательные явления при применении лекарственных препаратов усугубляют существующие негативные изменения в организме больного псориазом. Клинически эти изменения проявляются как неспецифический синдром болезни с той или иной степенью выраженности симптомов в виде лихорадки, повышения болевой чувствительности, снижения аппетита, анемии, повышения сонливости, понижения социальных контактов и ряда других расстройств. Результаты анализа метаболических нарушений у больных псориазом по контрольному профилю биохимических тестов крови свидетельствуют о том, что при псориазной полиартрите, псориазной эритродермии и эксудативном псориазе не менее чем в 80% случаев выявляется воспалительный биохимический сывороточный синдром. Более чем в 10% случаев при псориазной эритродермии имеют место синдромы гепатоцитолита и гепатоцеллюлярной недостаточности. С такой же частотой при псориазной полиартрите выявляется холецистобилиарный синдром. Обусловленные патологическим процессом расстройства здо-

ровья в сочетании с нежелательными явлениями, ассоциированными с лекарственными средствами специфической терапии, представляют одну из серьезных проблем в лечении псориаза.

В этой связи лечение псориаза помимо специфической терапии требует лекарственных средств, устраняющих метаболические расстройства, нежелательные явления при применении средств специфической терапии, восстанавливающих активность клеточных эффекторов иммунной системы, чувствительность кератиноцитов к действию цитокинов.

Одним из новых, перспективных средств для коррекции метаболических расстройств, повышения эффективности терапии псориаза, минимизации связанных с её проведением нежелательных реакций является глутоксим, лекарственный препарат широкого спектра фармакологической активности, определяемый зарубежными учеными [3] как регулятор систем внутренней защиты (innate defense regulatory IDR) с присущими ему эффектами — токсикомодифицирующим, цитопротекторным, гемостимулирующим, иммуномодулирующим, т.е. фармакологической активностью, востребованной при лечении пациентов с псориазом.

По химической природе глутоксим представляет собой синтетический аналог окисленного глутатиона, образующегося в клетках при связывании свободных радикалов и, будучи выведенным в межклеточное вещество, играющего значимую роль в поддержании функционально активного состояния поверхностно-клеточных рецепторов, межклеточных, матрикс-клеточных и гуморально-клеточных взаимодействий. Действие препарата направлено на молекулярные процессы, регулируемые в организме окисленным глутатионом вне клеток [4].

Кератинизация, типичный процесс обновления ткани, рассматривается современными исследователями как процесс апоптоза [5]. Нарушение процесса кератинизации является характерным признаком псориаза. Известно, что в коже больных этим дерматозом повышается пролиферация эпидермальных клеток, а уровень их апоптотической активности снижается [6].

В настоящее время известны как способствующие, так и препятствующие развитию апоптоза гены и белки. Так, гены *bax* и *bcl-2* кодируют белки, которые оказывают противоположное действие на жизнедеятельность клетки. Если *bcl-2* пролонгирует выживание клеток, то *bax* ускоряет апоптоз [7, 8]. Гетеродимер, образующийся при их соединении (*Bax/Bcl-2*), препятствует апоптозу, поскольку *Bcl-2* нейтрализует апоптотическую активность *Bax*. Предполагается, что соотношение белков *Bcl-2* и *Bax* может быть главной детерминантой клеточной способности к апоптозу [9]. Таким образом, при прочих равных условиях преоблада-

ние *Bax* будет способствовать гибели клетки (при наличии соответствующего сигнала), а при преобладании *Bcl-2* или гетеродимера *Bax/Bcl-2*, наоборот, клетка с большей вероятностью будет защищена от апоптоза.

Иммуногистохимически показано, что глутоксим в достоверно большей степени, чем стандартная терапия, снижает уровень *bcl-2*-позитивных кератиноцитов, что свидетельствует об усилении апоптотической активности и обеспечении элиминации критически трансформированных, дефектных клеток. Содержание *bax/bcl-2* в биоптатах эпидермиса (исходно увеличенное вдвое в очагах псориаза) после терапии глутоксимом достоверно и существенно снижается [10, 11].

В то же время продемонстрированное в указанном выше рандомизированном исследовании [10, 11] снижение экспрессии Ki-67 в клетках эпидермиса пациентов с псориазом на фоне лечения глутоксимом отражает замедление пролиферации кератиноцитов: Ki-67 рассматривается как маркер пролиферации [12].

Таким образом, усиление под влиянием глутоксима апоптотической активности кератиноцитов, наряду со снижением темпов пролиферации на фоне терапии препаратом, приводит к элиминации клеток с последующей нормализацией дифференцировки пласта эпидермиса [10]. Указанное модулирование процессов клеточного обновления в псориатической бляшке является молекулярно-клеточной основой действия глутоксима [11].

В работе Института цитологии РАН окисленный глутатион активировал рецептор эпидермального фактора роста (EGF) и MAP-киназ ERK 1,2 на двух линиях клеток — эпидермоидной карциномы A4317 и фибробластах HER-14, имеющих разный уровень экспрессии EGF. Эквивалентный биологический эффект продемонстрировал в этой работе глутоксим [13]. Таким образом, глутоксим активирует не только программу реализации апоптоза, но и сигнальные пути, ведущие к дифференцировке клеток.

Целью нашего исследования была оценка эффективности применения глутоксима в комплексной терапии пациентов с псориазом.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 66 пациентов (25 мужчин и 41 женщина) в возрасте от 17 лет до 81 года, страдающих псориазом. Во всех случаях заболевание находилось в прогрессирующей стадии. Основную группу составили 34 пациента, контрольную группу — 32 (табл. 1).

В основной группе 24 пациента страдали вульгарным псориазом, 10 — экссудативным, у 3 наблюдалась псориатическая артропатия. В контрольной группе 20 пациентов страдали вульгарным псориазом, 12 — экссудативным, у 1 наблюдалась псориатическая артропатия.

Таблица 1

## Распределение пациентов по группам

	Основная группа (глутоксим)	Контрольная группа
Число пациентов	34 (20 женщин, 14 мужчин)	32 (17 женщин, 15 мужчин)
Возраст, годы	17–81 лет	21–66 лет
Давность заболевания	1 мес. — 30 лет	1 мес. — до 30 лет
Индекс PASI	7,2–48 (в среднем 25,4)	8,3–46,7 (в среднем 24,3)
Индекс ДИКЖ	6–25 (в среднем 17,2)	6–24 (в среднем 16,2)

Для объективной оценки тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии использовались следующие критерии: жалобы и клинические симптомы по 4-балльной шкале (0 — отсутствие, 1 — слабая выраженность, 2 — умеренная, 3 — сильная); данные анамнеза (частота и интенсивность обострений); индекс ДИКЖ — дерматологический индекс качества жизни (субъективная оценка больными своего состояния и комфортности проводимого лечения); индекс PASI. Последний характеризовал выраженность объективных (эритема, шелушение, инфильтрация) и субъективных (зуд кожи) симптомов.

Используя индекс PASI, оценивали степень тяжести течения кожного процесса у каждого обследуемого пациента:  $0 < \text{PASI} < 10$  — легкая степень,  $10 < \text{PASI} < 50$  — средняя степень,  $\text{PASI} > 50$  — тяжелая степень.

Для вычисления индекса PASI применяли следующую формулу:  $\text{PASI} = \text{доля} \times \text{охват} \times (\text{зуд} + \text{краснота} + \text{шелушение} + \text{инфильтрация})$  для каждой части тела (голова, верхние и нижние конечности, туловище). Суммарный PASI равнялся сумме локальных PASI.

Всем пациентам до начала терапии и через 21–30 дней проводилось лабораторное исследование, включавшее клинический анализ крови, общий анализ мочи, а также определение содержания в сыворотке крови уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина, мочевины, креатинина, липидного спектра.

В контрольную группу вошли пациенты преимущественно с легким и среднетяжелым (индекс PASI до 50) течением псориаза, давностью заболевания от 5 лет и более. Пациенты ежедневно получали раствор кальция глюконата 10% по 10 мл в течение 10 дней (внутривенно), затем раствор тиосульфата натрия 30% по 10 мл в течение 10 дней (внутривенно).

У пациентов из обеих групп с тяжелой формой псориаза (у 10 больных с вульгарным псориазом, у 4 — с экссудативным и у 4 — с псориазической артропатией) терапию начинали с внутривенного капельного введения гемодеза по 400 мл через день до

5 инъекций, затем продолжали внутривенное введение тиосульфата натрия 30% 10 мл до 10 инъекций ежедневно.

При наличии у пациентов изменений в биохимических показателях крови в виде увеличения активности АЛТ в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы с первых дней лечения в терапию добавляли эссенциальные фосфолипиды (эссенциале 5мл внутривенно в течение 10 дней). При переходе псориазического процесса из прогрессивной стадии в стационарную, обычно с 21-го дня лечения, назначалась мильгамма 2 мл внутримышечно через день до 10 инъекций.

В прогрессирующей стадии заболевания использовали топические стероиды не более 10 дней. На пораженные участки кожи волосистой части головы наносилась 2% серно-салициловая мазь, на пораженные участки кожи туловища и конечностей — 2% салициловая мазь.

В основную группу вошли 34 пациента (14 мужчин и 20 женщин). Наибольшую часть (22 больных) составили пациенты, страдающие псориазом более 5 лет.

Пациенты с легким и среднетяжелым течением псориаза, вошедшие в основную группу, получали только глутоксим 1% 1 мл (20 пациентов — 15 дней, 14 пациентов — 25 дней) в режиме ежедневных внутримышечных инъекций, далее — 2 раза в неделю еще 10 инъекций, а также средства наружной терапии (местные стероиды 10–14 дней, затем 2% салициловая мазь). Больные с тяжелым течением псориаза, помимо вышеуказанного, получали также Гемодез по 400 мл через день до 5 капельных введений, затем продолжали внутривенное введение кальция глюконата 10% по 10 мл ежедневно в течение 10 дней, затем тиосульфат натрия 30% по 10 мл внутривенно до 10 инъекций ежедневно. Наружно использовали топические стероиды в течение 10 дней, затем назначалась 2% салициловая мазь на пораженные участки кожи туловища и конечностей, 2% серно-салициловая — на кожу волосистой части головы.

На каждого больного кроме стандартной истории болезни, заведенной в кожно-венерологическом диспансере, была оформлена утвержденная индивидуальная карта, в которой в ходе исследования

фиксируются динамика кожного процесса и все другие необходимые сведения.

Все пациенты основной и контрольной групп находились под постоянным динамическим наблюдением, исследовался клинический анализ крови и общий анализ мочи. Биохимические показатели крови оценивались при обращении до назначения препарата глутоксим и через 10 дней терапии.

### Результаты и обсуждение

При обследовании у 7 пациентов основной группы было выявлено повышение активности трансаминаз сыворотки крови, 3 пациента страдали сахарным диабетом. У всех больных кожный процесс был в прогрессирующей стадии, у большинства — легкого и среднетяжелого течения (индекс PASI < 50). Элементы имели тенденцию к слиянию с образованием обширных инфильтрированных очагов в области разгибательной поверхности конечностей, поясницы, живота, бедер. Поражение суставов у больных артропатическим псориазом проявлялось в виде артралгий, отечности суставов кистей и стоп.

По данным литературы, на фоне лечения глутоксимом отмечается более быстрый и более полный регресс симптомов псориаза. Так, в одной из работ на 21-й день терапии регрессирующая стадия была достигнута у 47% пациентов основной группы, получавших наряду со стандартной терапией глутоксим ( $n = 47$ ), и у 38% пациентов контрольной группы, находившихся на стандартной терапии, на 28-й день — у 62 и 48% соответственно, на 35-й день — у 77 и 60% [10, 11, 14—17]. Наибольший клинический эффект авторы отмечали у пациентов в возрасте до 39 лет с давностью заболевания до 10 лет [11, 14]. Показано уменьшение интенсивности артралгий у больных артропатической формой псориаза [16].

В нашем исследовании у всех пациентов основной группы на фоне лечения глутоксимом после 3-й инъекции препарата значительно уменьшился зуд. У 22 человек инфильтрация к концу лечения была минимальной, шелушение полностью отсутствовало, в местах высыпаний оставались в основном пятна вторичной гиперпигментации. Уже на 5—6-й день лечения глутоксимом у большей части пациентов свежие папулы и бляшки не появлялись, отсутствовал периферический рост, снижалась яркость высыпных элементов. Все пациенты отмечали значительное улучшение качества жизни за счет быстрого уменьшения зуда и шелушения кожи (рис. 1, 2). Оценить эффективность препарата при выраженном суставном процессе не представляется возможным из-за небольшой выборки и постоянного использования нестероидных противовоспалительных средств.

С учетом данных литературы о гепатопротекторном действии глутоксима представляло интерес изучение динамики клинических симптомов, возможно связанных с процессами, происходящими в печени,

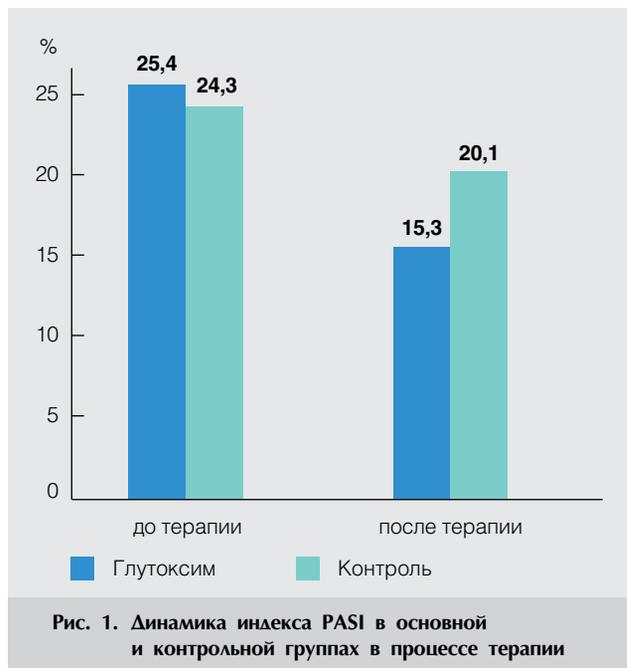


Рис. 1. Динамика индекса PASI в основной и контрольной группах в процессе терапии

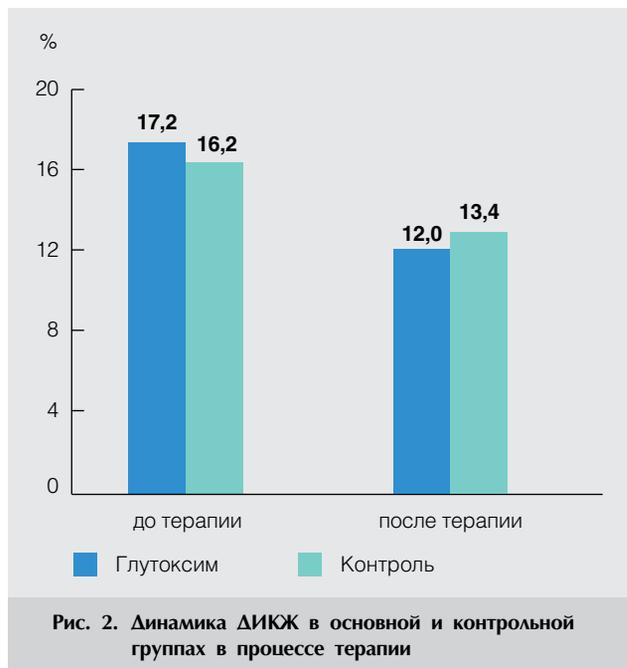


Рис. 2. Динамика ДИКЖ в основной и контрольной группах в процессе терапии

и изменений на фоне терапии показателей активности АСТ, АЛТ, а также содержания общего билирубина в сыворотке крови.

До лечения клинические симптомы в виде болей и/или тяжести в правом подреберье, слабости, утомляемости, чувства горечи во рту встречались у 35% больных, что говорило о возможном наличии внутрипеченочного холестаза. Была повышена активность АСТ и АЛТ (табл. 2). После лечения боли и/или тяжесть в правом подреберье, тошнота перестали

Таблица 2

Динамика показателей активности АСТ, АЛТ и содержания общего билирубина в сыворотке крови

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АЛТ, Е/л	65,9 ± 34,5	45,9 ± 15,0	67,2 ± 32,5	65,5 ± 25,4
АСТ, Е/л	98,1 ± 25,4	45,5 ± 13,4	86,7 ± 24,6	82,4 ± 19,2
Общий билирубин, мкмоль/л	17,2 ± 2,1	12,5 ± 5,3	16,5 ± 1,2	12,7 ± 3,2

беспокоить пациентов через 7—10 дней, показатели трансаминаз нормализовались. Результаты лабораторного исследования позволили выявить снижение содержания АСТ и АЛТ в сыворотке крови у больных с изначально повышенным их уровнем. У 6 пациентов показатели трансаминаз уменьшились в 2 раза, у 4 больных — нормализовались. Изменений показателей липидного спектра и клинического анализа крови не выявлено.

Наблюдение за пациентами в течение 6—12 мес. позволило констатировать значительное увеличение продолжительности периода ремиссии у большинства пациентов. Так, рецидивы заболевания за время наблюдения были зарегистрированы у 6 пациентов с тяжелым течением псориаза. Эти результаты не противоречат данным других авторов, которые отмечают достоверно меньшую частоту обострений после терапии с включением глутоксима [11,16,18]. Последняя позволила (по сравнению со стандартной терапией) обеспечить отсутствие обострений заболевания в течение года у 66% больных. И.М. Корсунская и соавт. также регистрируют увеличение сроков ремиссии у

страдающих распространенным псориазом с длительным торпидным течением: из 27 пациентов, находившихся под наблюдением в течение 24 мес. после окончания лечения глутоксимом, у 17 ремиссия продолжалась более 15 мес., у 4 пациентов — 12—15 мес. [16].

В качестве иллюстрации приводим наши наблюдения трех пациентов.

*Пациент А.*, 38 лет, в течение 10 лет страдает локализованным вульгарным псориазом с преимущественной локализацией на коже волосистой части головы. Применяли инъекции глутоксима по 10 мг ежедневно. На 3-й день лечения шелушение прекратилось, инфильтрация уменьшилась, разрешение наступило после 10 инъекций глутоксима (рис. 3). Наблюдался быстрый клинический эффект и длительный безрецидивный период (в течение года и по настоящий момент обострений не было).

*Больной А.*, 39 лет, болен псориазом около 15 лет, обострения возникали 2 раза в год в течение первых 5 лет с момента постановки диагноза, далее в течение 10 лет наблюдалась ремиссия. С 2005 г. болен туберкулезом, на момент обращения



а



б

Рис. 3. Больной вульгарным псориазом. (а — до лечения; б — через 9 дней терапии)

в январе 2009 г. получал противотуберкулезную терапию. С января 2009 г. — распространенный псориаз. При исследовании: АЛТ 21 Е/л, АСТ 102 Е/л, общий билирубин 8,3 мкмоль/л. На фоне комплексной терапии с включением глутоксима на 5-й день кожный процесс стабилизировался; шелушение и инфильтрация уменьшились. На 15-й день терапии шелушение отсутствовало, сохранялась незначительная инфильтрация. После 25 инъекций наступило разрешение с образованием пятен гиперпигментации. При контрольном исследовании АСТ 56 Е/л.

*Больной Т.*, 29 лет, в течение 8 лет страдает распространенным псориазом с торпидным течением, стойкой локализацией на коже лица. В биохимическом анализе крови: АЛТ 107 Е/л, АСТ 177 Е/л. Из сопутствующих заболеваний — хронический тонзиллит. На фоне общей стандартной терапии применяли глутоксим по описанной выше схеме. На 4-й день лечения кожа лица очистилась от псориазических очагов, на кожных покровах туловища шелушение уменьшилось, высыпания поблекли. На 10-й день терапии кожный процесс стабилизировался, на 16-й — наблюдали его разрешение. При контрольном исследовании показатели трансаминаз нормализовались.

### Выводы

Применение препарата глутоксим при псориазе обеспечивает более быстрый и полный регресс клинических симптомов заболевания.

Переносимость глутоксима во всех случаях была хорошей. Нежелательных явлений при применении препарата не зарегистрировано.

Под влиянием глутоксима у пациентов со средне-тяжелым течением псориаза увеличивается продолжительность безрецидивного периода.

В связи с гепатопротективным действием глутоксима особенно показан пациентам с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы.

Токсикомодифицирующее действие препарата значительно улучшает качество жизни пациентов.

### Литература

1. Кубанова А.А и соавт. Организация дерматовенерологической помощи: достижения и перспективы. Вестник дерматологии и венерологии 2008; 1: 4—22.
2. Хобейш М.М., Мошкалова И.А., Соколовский Е.В. Псориаз. Современные методы лечения. СПб.: Сотис, 1999. С. 70—134.
3. Easton D.M. et al. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives. // Trends in Biotechnology. 2009. Vol. 27, № 10. P. 582—590.
4. Filomeni G., Rotilio G., Cirollo M.R. // Biochem.pharmacol. 2002. Vol. 64. P. 1057—1064.
5. Ishida-Yamamoto F., Nanaka H., Nakane H. et al. Programmed cell death in normal epidermis and loricrin keratoderma. Multiple functions of profilaggrin in keratinization. // J. Invest. Dermatol. 1999. P. 145—149.
6. Wrona-Smith T. et al. Keratinocytes derived from psoriatic plaques are resistant to apoptosis compared with normal skin // Am. J. Pathol. 1997. Vol. 111. P. 255.
7. Reed J.C. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death // J. Cell Biol. 1994. Vol. 124, P. 1—6.
8. Tomkova H., Fujimoto W., Arata J. Expression of the bcl-2 homologue bax in normal human skin, psoriasis vulgaris and non-melanoma skin cancer // Eur. J. Dermatol. 1998. Vol. 8. P. 256—260.
9. Miyashita T., Harigai M., Hanada M. Identification of p53-dependent negative response element in the bcl-2 gene. // Cancer Res. 1994. Vol. 54. P. 3131—3135.
10. Новиков А.И. и соавт. Эффективность глутоксима в комплексной терапии больных каплевидной формой псориаза. // Росс. журн. кожн. и вен. бол. 2003. № 1. С. 38—41.
11. Правдина О.В. Клинико-морфологическая оценка эффективности препарата глутоксим в комплексной терапии больных псориазом // Дисс. ... канд.мед.наук. Новосибирск, 2004.
12. Soini Y. et al. Aberrant accumulation of p53 associates with Ki67 and mitotic count in benign skin lesions // Br. J. Dermatol. 1994. Vol. 131. № 4. P. 514—520.
13. Бурова Е.Б., Василенко К.П., Антонов В.Г., Никольский Н.Н. Трансактивация рецептора эпидермального фактора роста окисленным глутатионом и его фармакологическим аналогом глутоксим в клетках A431 // Доклады Академии наук. 2005. Т. 404, № 1. С. 1—3.
14. Новиков А.И. и соавт. Применение глутоксима в качестве препарата сопровождения фотохимиотерапии псориаза // Тез. докл. XII нац. конгр. «Человек и лекарство». М. 2005. С. 490—491.
15. Суворова К.Н. и соавт. Некоторые особенности комплексной терапии тяжелых форм псориаза. // Росс. журн. кожн. и вен. бол. 2002. № 6. С. 31—32.
16. Корсунская И.М. и соавт. Новые подходы к лечению распространенного псориаза. / Тез. докл. XII нац. конгр. «Человек и лекарство». М. 2005. С. 421.
17. Карякина Л.А., Пирятинская В.А., Смирнова О.Н., Белова Е.А. Новый класс лекарственных препаратов в терапии псориаза // Тез. докл. III рос. науч.-практ. конф. «Санкт-Петербургские дерматологические чтения». СПб. 2009.
18. Аветикян С.С. Особенности клиники, течения и терапии псориаза у мужчин // Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2008.